



Lokal ve Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi

Local and Systemic Renin Angiotensin System

Zehra Çiçek¹ , Kübra Akıllıoğlu¹ , Ayşe Doğan¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The Renin Angiotensin System (RAS) has been reported to play an important role in the physiopathology of cardiovascular diseases such as atherosclerosis and hypertension. Interaction of vascular smooth muscle and endothelial cells with RAS, lipoproteins and insulin has been shown to cause the development and progression of diseases such as diabetes, myocardial infarction, hypertension, stroke and stent restenosis. While systemic RAS is mostly responsible for the regulation of blood pressure, salt and water intake, release of antidiuretic hormone (ADH), local RAS plays a role in the proliferation, growth, apoptosis and inflammation of vascular smooth muscle cells. In studies, it has been shown that RAS components are synthesized locally in many places such as vascular smooth muscle, heart cells, fat tissue and brain. Thus, full identification of local RAS components will play an important role in the development of new treatment modalities.

Keywords: Hypertension, renin angiotensin system, smooth muscle.

ÖZET

Renin Anjiyotensin Sisteminin (RAS) ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin RAS, lipoproteinler ve insülinle etkileşimi, diyabet, miyokart enfarktüs, hipertansiyon, inme ve stent restenozu gibi hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine neden olarak gösterilmektedir. Sistemik RAS daha çok kan basıncının düzenlenmesini, tuz ve su alımını, antidiüretik hormon (ADH) salınımını sağlarken, lokal RAS vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, büyümesi, apoptoz ve inflamasyonda görev almaktadır. Çalışmalarda, RAS bileşenlerinin vasküler düz kas, kalp hücresi, yağ dokusu ve beyin gibi birçok yerde lokal olarak sentezlendiği gösterilmiştir. Vasküler yapı üzerine hem sistemik hem de lokal olarak sentez edilip etki gösteren RAS'ın patolojik süreçlerdeki intrasellüler etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu yüzden lokal RAS'ın bileşenlerinin tam anlamıyla aydınlatılması yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Düz kas, hipertansiyon, renin anjiyotensin sistemi.

Giriş

RAS'ın kardiyovasküler sistemde fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerin ortaya çıkmasında rol oynadığı belirtilmektedir. RAS'ı oluşturan bileşenler hem sistemik hem de lokal olarak sentez edilip vasküler dokunun endotel, media ve adventisya tabakasında etkilerini gösterebilmektedir. Bu derlemeyi yapmamızdaki amaç sistemik ve intrasellüler RAS'la ilgili yapılan çalışmalarını inceleyerek patolojilerin ortaya çıkmasındaki rollerini ortaya koymayı hedeflemektedir.

Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)

Renin Anjiyotensin Sisteminin (RAS) kalp damar ve böbrek hastalıklarındaki önemli rolü ve temel bileşenleri 1970'li yılların başlarında keşfedilmiş olup o yıllardan itibaren de bu konu yoğun olarak çalışılmıştır.¹ Bu araştırmalarda anjiyotensin II'nin (Ang II) kalp ve böbrekler üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca plazma renin aktivitesi yüksek olan kişilerin inme ve kalp krizi gibi kardiyovasküler hastalık geçirme olasılığının renin düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{1,2} Bununla birlikte RAS'la ilgili moleküler ve hücre düzeyinde bilimsel araştırmalar devam etmekte ve bu konuyla alakalı bilgilerimiz hızla artmaktadır. RAS'ın kardiyovasküler sistemde fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerin temel düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir. Kan basıncının düzenlenmesi, su ve elektrolit dengesinin sağlanması,



vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, büyümesi ve migrasyonu RAS'ın görevlerinden sadece birkaç tanesidir^{2,3}. RAS'la ilgili klasik bilgilerimiz bileşenlerinin belirli organlarda bazı enzim ve substratlar yardımıyla üretildiği ve kan dolaşımına salınmasıyla birlikte ortaya çıkan sistemik endokrin etkileridir. Son yıllarda bu sistemin etkilerinin sadece sistemik olarak gerçekleşmediği RAS bileşenlerinin çeşitli organ, doku ve hücrelerde intrasellüler olarak sentez edildiğidir. Ayrıca etkilerinin sistemik RAS'tan bağımsız olarak düzenlendiği, lokal, parakrin ve otokrin etkiye sahip olduğu araştırmalarda gösterilmiştir^{1,4}. RAS'ın hipertansiyon, ateroskleroz, anjiyoplasti sonrası restenoz ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkmasına ve ilerlemesine neden olduğu çok sayıda çalışmada vurgulanmaktadır⁵. RAS'la ilişkili kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarını tedavi etmek için de bu sistemin bileşenlerini inhibe eden ilaçlar geliştirilmiştir. Özellikle Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), Anjiyotensin II reseptörleri (ATR) ve renin blokerleri hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan güncel ilaç tedavileri arasında yer almaktadır⁶.

RAS'ın temel bileşenleri 1) Büyük bir globüler protein olan anjiyotensinojen 2) Anjiyotensinojenin bir dekapeptit olan Anjiyotensin I (Ang I)'e dönüşümünü sağlayan renin, 3) Ang I'i bir oktapeptit olan Ang II'ye çeviren karboksipeptidaz grubunda yer alan enzimlerden ve membran bağımlı metalloproteinaz olan ACE, 4) RAS'ın temel efektör peptidi Ang II ve 5) Ang II'nin hücrel etkilerinden sorumlu ATR'lerdir. Farklı ATR'ler (ATR1, ATR2, ATR3, ATR4) ve bu reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkan sinyal yolları tanımlanmıştır^{7,8}.

Ayrıca Ang I'i Ang II'ye yıkan ACE yanında bir serin proteaz enzimi olan karboksipeptidaz, kimaz ve katepsin G de bulunmaktadır. Ang II aminopeptidazlar ile Ang III, Ang IV ve Ang (1-7) oluşmaktadır. Ang (1-7)'nin vasküler dokuyu koruyucu etkilerinin olduğu belirtilmektedir^{4,7,9}. Ayrıca ACE2'nin Ang (1-9) oluşumunu sağladığı belirtilmektedir. ACE'nin böbrek damarının endotel tabakası, kalp, hipotalamus ve aortada bulunduğu gösterilmiştir. Bu yolun ACE aracılığıyla Ang II oluşumunun karşıt düzenleyicisi olabileceği de belirtilmektedir.¹

RAS Bileşenleri

Anjiyotensinojen

Renin için temel bir substrat olan anjiyotensinojen karaciğer lobüllerinde perisantral zondan sentezlenmektedir¹⁰. Anjiyotensinojen beyaz yağ dokusunda da sentezlenmektedir. Sistemik dolaşıma katılıp lokal etkilerinin de olduğu belirtilmektedir.^{1,11} Dolaşımda bulunan anjiyotensinojen, böbrekte bulunan jukstaglomerüler hücreler (JGH) tarafından sentezlenen renin enzimiyle Ang I'e dönüştürülmektedir. Anjiyotensinojen, plazmanın α 2-globulin grubunda yer alan bir glikoproteindir. α -antitripsin'le benzerlikleri çok fazla olup serin proteaz inhibitörleri süperalesindendir. Ortalama % 13-14 oranında karbonhidrat içermekte ve dört yüz elli iki aminoasit kalıntısından oluşmaktadır^{8,12,13}. Dolaşımdaki seviyesinin inflamasyon, insülin, glukokortikoid, tiroid hormonları, östrojen, birçok sitokin ve Ang II ile arttığı gösterilmiştir⁸. Anjiyotensinojen seviyesinin kan basıncı ve beden kitle indeksiyle ilişkili olduğu da belirtilmektedir. Anjiyotensinojen her ne kadar karaciğerde sentez edilse de sağlıklı kan damarlarının mediyal düz kas tabakasında mRNA ekspresyonu gösterilmiştir^{13,14}. Anjiyotensinojenin damar duvarında sentez edildiği difüzyonla vasküler duvarı geçtiği ve vasküler reninle de bu şekilde temas ettiği çalışmalarda belirtilmektedir. Ayrıca balon hasarlanması yapılan sıçanlarda hasarlı kan damarlarında yeni intima oluşumu görülmüş olup, bu tabaka ve mediasında anjiyotensinojen mRNA'sının arttığı saptanmıştır. Anjiyotensinojen mRNA'sının fare, sıçan, köpek ve insan kalbinde, sıçan beyinde ve birçok türde testiküler dokuda lokal olarak bulunduğu saptanmıştır¹³.

Renin

Renin, glikoproteolitik bir enzim olup, Ang II oluşumunda ilk basamak olan anjiyotensinojenin Ang I'e dönüşümünü sağlamaktadır.¹⁵ Fin fizyolog Robert Tigerstedt ve İsveçli öğrencisi Per Bergman tarafından 1898 yılında keşfedilmiştir.^{1,16} Proteaz bir enzim olan renin, böbreğin JGH'sinde üretilmektedir. JGH'ler afferent arteriyolün duvarında bulunan özelleşmiş düz kas hücreleri olup granüler hücre olarak da bilinmektedir. Makula densa ve ekstramedüller mezenseşimal hücrelerle birlikte jukstaglomerüler aparatı (JGA)

oluşturmaktadır. Kan hacminde ve arteryel kan basıncında azalma, makula densaya ulaşan NaCl miktarında ve renal perfüzyonda azalma renin salınımını uyarmaktadır^{12,17}. Protein yapılı hormonlar gibi renin de preprohormon olarak sentezlenmektedir.¹⁸ Preprorenin 406, prorenin 383, renin ise 340 aminoasit kalıntısı içermekte ve ağırlığı 37-40 kDa'dır.

Preprorenin sinyal peptidinin uzaklaşmasıyla ve glikozilasyonla düz endoplazmik retikulumda prorenine dönüşmektedir¹⁸. Proreninin bir kısmı granüllerde depolanıp 43 aminoasit segmentinin uzaklaştırılmasıyla renin olarak, bir kısmı da golgi aparatından prorenin olarak salgılanmaktadır¹⁹. Proreninin biyolojik aktivitesi varsa da çok azdır²⁰. İnsanlarda dolaşımdaki prorenin seviyesinin artışı diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Prorenin overler dahil birçok organdan da salgılanmaktadır. Aktif reninin dolaşımdaki ömrü yaklaşık 80 dakikadır. Bilinen tek görevi ise anjiyotensinojenin aminoterminal ucundan, bir dekapeptit olan Ang I'yi ayırmaktır¹⁵. Günümüzde renin salgılanmasını baskılayan ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan pepstatin peptidi ve enalkiren gibi renin inhibitörleri bulunmaktadır. İndometazin gibi prostaglandin sentez inhibitörü ve propranolol gibi β -adrenerjik blokleri de renin salgılanmasını bloke etmektedir. Birçok türde renin mRNA'sının kalpte, vasküler dokuda, beyinde ve overlerde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca prorenin ve reninin hücre içine mannoz-6-fosfat reseptörleri (M6P) aracılığıyla girebildiği belirtilmektedir. M6P'nin neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde ve insan endotel hücrelerinde prorenin ve renine bağlandığı gösterilmiştir. M6P, insülin benzeribüyüme faktörü II'nin internalizasyonuna ve inaktivasyonuna sebep olmaktadır.¹³ Renin reseptörlerinin hem renine hem de prorenine bağlanabilme özelliği olup kalp, beyin, plasentada bol miktarda bulunduğu az da olsa böbrek ve karaciğerde bulunabildiği belirtilmektedir.^{1,21} Renin reseptörlerinin inhibisyonu, RAS'la ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni hedef olarak gösterilmektedir.¹

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)

Ang I bir dekapeptit olup, ACE tarafından güçlü vazokonstriktör olan Ang II'ye dönüştürülmektedir.²² ACE, dipeptidil-karboksipeptidaz olup kininaz II olarak da bilinmektedir. Aynı zamanda çinko metallopeptidaz grubu enzim ailesindedir. Enzimin yapısında bulunan çinko katalitik reaksiyonların hidroliz basamağının gerçekleşmesini sağlamaktadır¹². Endotelial formu için moleküler ağırlığı 140-160 kDa arasında değişirken testiküler formu için 90-100 kDa arasındadır. ACE'nin serum, akciğer, seminal sıvı ve plazma gibi birçok yerde bulunduğu gösterilmiştir. Ang II oluşumunu sağlayan bu enzimin büyük kısmı endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Kanın akciğerlerden geçişi sırasında dönüşümün büyük kısmı gerçekleşse de vücudun birçok bölümünde bu dönüşümün olduğu belirtilmektedir.^{1,13} Deneysel hipertansiyonda vasküler ACE'nin artmasıyla ilgili olarak tartışmalar sürmektedir. Birçok yayında vasküler ACE'nin iki böbrek tek klip hipertansif sıçanlarda arttığı gösterilmiştir fakat spontan hipertansif sıçanlarda ise bu artış doğrulanmamıştır¹². Birçok canlı türünde (insan, köpek ve tavşan) ACE üretiminin endotel ve adventisya tabakasında da olduğu gösterilmiştir¹³. Vasküler düz kas ve endotel hücre kültürlerinde ACE konsantrasyonunun yüksek olduğu ifade edilmiştir²³. ACE aynı zamanda güçlü bir vazodilatör olan bradikininin de inaktif hale getirmektedir¹². Hipertansiyonda ACE inhibitörü kullanımıyla artan bradikinin düzeyleri, hastaların % 20'sinden fazlasında öksürük oluşumuna neden olmaktadır. Kaptopril ilk olarak bulunan ACE inhibitörü olup hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabetik nefropati gibi birçok hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır^{6,24}.

Anjiyotensin II

Ang II, 8 aminoasitten oluşan güçlü bir vazoaktif peptit olup çok hızlı şekilde metabolize olmaktadır²⁰. İnsan dolaşımında 1-2 dakika içerisinde yıkılmaktadır. Ang II, Ang I'in ACE'yle yıkılmasıyla oluşmakta olup aminopeptidaz enzimleriyle Ang III ve Ang IV'e de parçalanabilmektedir. Bununla birlikte Ang I ve Ang II farklı enzimatik yollarla da oluşabilmektedir. Ang I, tonin ve katepsin gibi enzimler aracılığıyla meydana gelmektedir. Ayrıca Ang I'den Ang II oluşumunu tripsin, katepsin ve kimaz enzimi de yapabilmektedir. Ang II, RAS'ın temel efektör molekülüdür.^{1,13} Kan basıncının, tuz, su ve vasküler homeostazının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olup, damar duvarının fizyolojik ve patolojik süreçlerinde görev almaktadır.^{2,25} Ang II, sistemik etkilerinin yanında büyüme, migrasyon ve fibrozis gibi hücresel düzeyde vasküler yeniden şekillenmede de rol oynamaktadır.²⁰ Ang II'nin kalp, böbrek, damar ve beyin gibi organlar üzerine olumlu etkilerinin yanında olumsuz etkileri de bulunmaktadır.²⁶ Birçok çalışmada atheroskleroz

gelişimine Ang II'nin hemodinamik etkileri yanında hücreler olarak da etkili olduğu belirtilmiştir. Temel etkisi vasküler düz kas hücresinde olmakla birlikte endotel hücrelerinde bulunan anjiyotensin II reseptörlerine (ATR) bağlanarak da gösterebilmektedir²³. Ang II, vasküler düz kas hücresinde ATR1'e bağlanmasıyla vazokonstriksiyon, düz kas hücresinde büyüme, kontraksiyon, hipertrofi, migrasyon, fibrozis, lipid oksidasyonu ve sitoplazma iskeletinin yeniden düzenlenmesi gibi etkilere neden olmaktadır²⁷. ATR2'ye bağlanmasıyla nitrik oksit (NO) salınımını artırarak vazodilatasyon, hücre proliferasyonunda ve büyümesinde azalma görülmektedir^{3,25,28}. ATR1 aracılı etkilerin hipertansiyon, ateroskleroz, tromboz ve inflamasyon gibi patolojik süreçlere neden olduğu belirtilmektedir.⁵ Yapılan in vivo çalışmalarda da, sıçanlara 2 hafta boyunca Ang II uygulanmasının hipertansiyona ve vasküler düz kas hücresinde hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir²⁹.

Anjiyotensin II Reseptörleri ve Vasküler Etkileri

Anjiyotensin II reseptörleri, G proteini aracılığıyla etkilerini göstermekte olup dört alt tipi bulunmaktadır (ATR1, ATR2, ATR3 ve ATR4)²⁸. Bu dört alt tipten en fazla ATR1 ve ATR2 üzerine ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır^{3,30}. ATR1'lerin vasküler düz kas hücresi yanında böbrek, beyin, adrenal bez, trombositler, yağ hücreleri ve plasentada da bulunduğu gösterilmiştir.¹⁰ ATR2'ler daha çok beyinde yerleşmiştir. ATR2 fetal ve neonatal dokuda yetişkin dokulara göre daha fazla bulunmaktadır; postnatal hayatta reseptör sayısı giderek azalmaktadır^{2,28}. Uterus, adrenal bez, kardiyomiyositler ve fibroblastlarda ATR2'lerin düşük seviyede de olsa bulunabildiği belirtilmektedir. ATR3, nöro2A nöroblastoma hücre hattında bulunduğu bildirilmektedir^{10,30}. ATR4'ün de kalp, akciğer, böbrek ve karaciğerde bulunduğu sadece Ang IV'ü bağladığı ATR1 ve ATR2 blokerlerine herhangi bir affinitesinin olmadığı gösterilmiştir³⁰.

ATR1'in yaklaşık olarak 50 kDa, ATR2'nin ise 44 kDa ağırlığında olduğu belirtilmektedir. Ang II'nin ATR1'e bağlanmasıyla Ang II-ATR1 hızlı bir şekilde hücre sitoplazmasına geçer. Agonistle uyarılmasıyla da desensitizasyon görülmektedir. Reseptör plazma membranına tekrar dönerken Ang II, lizozom ve hücre çekirdeği gibi intrasellüler lokalizasyonlara gitmektedir³¹. Ancak ATR2'de ATR1'de görülen internalizasyon ve desensitizasyon gerçekleşmemektedir¹⁰. Ang II'nin akut kardiyovasküler etkileriyle ATR2 ilişkisinin daha az olduğu bildirilmektedir. Bu iki reseptör tipinin işlevsel olarak da birbirlerine zıt etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ang II, ATR1 aracılığıyla hücre çoğalması, büyümesi, yeni damar yapılarının oluşması ve vazokonstriksiyon gibi etkiler gösterirken, ATR2 aracılığıyla hücre çoğalması ve büyümesini engelleyici etkilerinin olduğu belirtilmektedir²⁵. Ayrıca ATR2'lerin santral sinir sisteminde nörotrofik etkilerinin olduğu bildirilmektedir³. Bununla birlikte ATR2'nin, Ang II'nin ATR1 aracılı bazı etkilerinin karşıt düzenleyicisi olarak önemli bir rolü olabileceği de düşünülmektedir²⁵. ATR2'nin kanser, tip 2 diyabetes mellitus³², spinal kord hasarlanması³³, diyabetik nefropati³⁴, inflamasyon³⁵ ve doku hasarlanmalarına³⁶ karşı koruyucu etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir¹. ATR2'lerin aktivasyonu endotel hücrelerinde NO sentezini artırarak cGMP ile vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olurken, bu hücrelerde antioksidan etkileri de bulunmaktadır. Aynı zamanda ATR2'ler böbrekte bradikinin, NO, prostaglandin üretimini artırmaktadır^{1,10,30}. Hasarlı arterlerin yeni intima tabakasında önemli miktarda ATR1 bulunmaktadır. ATR1'in ATR1A ve ATR1B olarak da alt tipleri mevcut olup, ATR1A daha çok kardiyovasküler dokularda bulunurken, ATR1B adrenal ve hipofiz bez gibi endokrin dokularda bulunduğu gösterilmiştir¹⁰. Bununla birlikte araştırmalarda Wistar şişman sıçanların vasküler düz kas hücrelerinde normal sağlıklı sıçanlarla karşılaştırıldığında şişman sıçanlarda ATR1 ve ATR2 yoğunluğunun anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Makrofaj ve endotel hücre kültürlerinde de ATR1'ler saptanmıştır³.

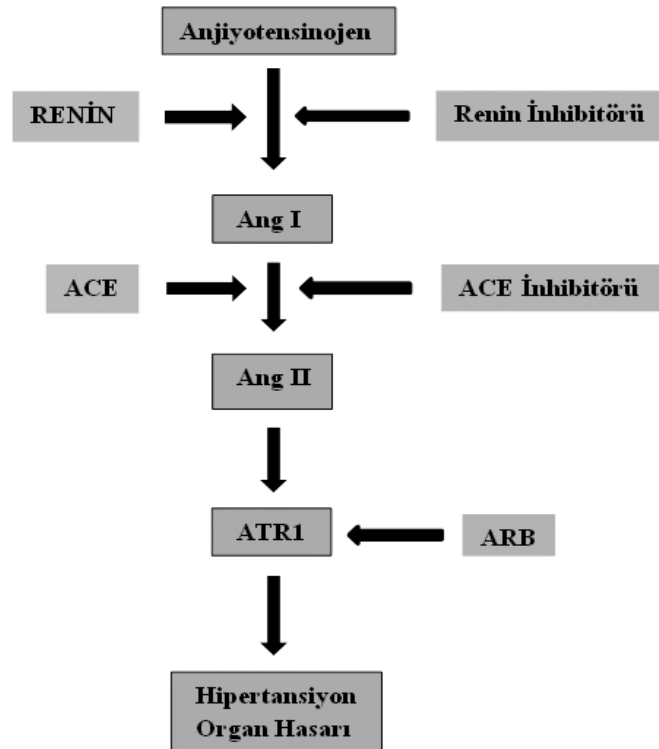
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

İlk ARB 1980'li yılların başında Takeda Kimyasal Şirketine çalışan araştırmacılar tarafından bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, tavşandan izole edilen kan damarında Ang II ile oluşturulan vazokonstriksiyon, 10 µM maksimum dozla imidazol yapıdaki bu ilaç ile ancak % 38 oranında inhibe edilebilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda 1 µM konsantrasyonda bulunan imidazol-5-asetik asit derivativesi % 100 inhibisyon sağlamıştır. Günümüzde güçlü, selektif ve oral olarak kullanılabilen ATR1 antagonistleri hipertansiyonu tedavi etme, diyabet ve aterosklerozun neden olduğu organ hasarlarını azaltma amacıyla kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri de bu amaçlarla kullanılabilir. Ancak ARB'ler ACE inhibitörlerine kıyasla daha spesifik blokaj yapması ve tolere edilebilirliklerinin yüksek olmasıyla daha avantajlıdır. Günümüzde losartan,

valsartan, olmesartan, telmisartan, irbesartan kardiyovasküler birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{30,37}. ATR1 blokerleri ATR1'e yüksek afinite ile bağlanmakta ve genellikle ATR2'ye göre en az 10.000 kat daha seçicidirler. Hemen hemen ATR2'lere affinitesi yok denilecek kadar azdır. ARB'ler için ATR1 afinitesi kandesartan = olmesartan > irbesartan = eprosartan > telmisartan = valsartan = EXP 3174 (losartanın aktif metaboliti) > losartan şeklinde sıralanmaktadır^{18,30}.

Losartan, ilk bulunan ve oral olarak kullanılan ATR1 antagonistidir. Klinik olarak en fazla veri elde edilen ARB'dir. İn vitro çalışmalarda losartanın ATR1'e bağlanmak için Ang II (20 nmol/L) ile yarıştığı ve % 50 oranında inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca Losartanın EXP 3174 isminde aktif metaboliti bulunmakta olup oral biyoyararlanımı çok azdır^{18,30}.

Olmesartan medoksomil, inaktif ester yapıda ön ilaçtır. Oral uygulamadan 1,4-2,8 saat sonra plazma seviyelerinde pik elde edilmekte ve yarılanma ömrü 10-15 saat olduğu belirtilmektedir. Böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları olmesartanın plazma klirensini azaltsa da hafif ila orta derecede böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Olmesartan medoksomil'in oral dozu günde bir kez 20-40 mg'dır¹⁸. Olmesartan ATR1'lere ayrılmayacak şekilde bağlanıp inhibe etmektedir. Klinik olarak ARB'ler çok iyi tolere edilmekte ve ilk doz hipotansiyon yapmamaktadır. Bunun yanında ARB'lerin öksürük yapmaması ACE inhibitörlerine göre üstün yanlarıdır. RAS inhibitörleri Şekil 1'de gösterilmektedir. ARB'lerin vasküler doku üzerine olumlu etkileri in vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda belirtilmektedir³⁰. ATR1 blokajının diyabetik şişman sıçanlarda hücre proliferasyonunu ve insülin sinyal yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Buna karşın ATR2 aktivasyonunun ATR1'e zıt etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. ATR2 agonistleri tek başlarına kullanıldığında kan basıncı üzerine direk etkilerinin olduğunu gösteren yeterli bilgi bulunmamaktadır. ATR2'nin uyarılması ile kan basıncında değişiklik görülmemesine rağmen hipertansiyonun indüklediği vasküler bozukluklarda remodelling etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir.



Şekil 1. RAS İnhibitörleri.¹ ACE; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Ang I; Anjiyotensin I, Ang II; Anjiyotensin II, ATR1; Anjiyotensin II Tip 1 Reseptörü, ARB; Anjiyotensin II Reseptör Blokeri, VDKH; Vasküler düz kas hücresi.

Diyabetin neden olduğu hipertansiyonun tedavisinde ATR1 blokerleri kullanılmasının kan basıncını azalttığını bildiren *in vivo* çalışmalar literatürde mevcut olup *in vitro* çalışmalarda ATR1 blokerlerinin vasküler düz kas hücre kültürü uygulamalarında hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir³⁰.

Anjiyotensin II'nin Vasküler Etkileri

Ang II'nin vasküler tonus üzerine etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte vasküler hücrelerin çoğalmasına, migrasyonuna ve ekstraselüler matriks oluşumuna neden olmaktadır. Ang II bu etkilerinin çoğunu ATR1'lere bağlanarak gerçekleştirmektedir⁴. Ang II'nin ATR1'ler aracılığıyla vasküler hücre üzerine direkt etkileri yanında intrasellüler sinyal yollarının vazoaktif ajanlarla ve büyüme faktörleriyle etkileşimi sonucu indirekt etkileri de bildirilmektedir. Ang II'nin ATR1'e bağlanmasıyla hücre büyümesi, vasküler kontraksiyon, inflamatuvar yanıt, su ve tuz tutulumu gerçekleşirken, ATR2'lere bağlanmasıyla apoptoz, vazodilatasyon ve natriürez meydana gelmektedir. Ang II'nin ATR1'le birleşmesiyle saniyeler içerisinde fosfolipaz C enzimi aktifleşip fosfoinozitol 4,5-bisfosfatı (PIP2) hidrolize etmesiyle inozitol 1,4,5 trisfosfat (IP3) ve 1,2 diaçil gliserol (DAG) oluşmaktadır³⁸. DAG oluşumu bifaziktir. Erken fazda üretilen DAG, fosfolipaz C enziminin aktivasyonu ile gerçekleşirken geç dönemde üretilen DAG'ın büyük kısmı ise fosfolipaz D enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. İkinci mesajcılar hücre içi sinyal yollarını kontrol etmektedir. Bu akut etki saniyeler içerisinde başlamakta ve iki dakika içerisinde sonlanmaktadır. Birçok hücre tipinde IP3 hücre içi kalsiyum deposu olan endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olmaktadır. IP3 ile kalsiyum mobilizasyonu DAG'a göre daha hızlı gerçekleşmektedir^{20,23}. DAG ise kalsiyumla birlikte protein kinaz C'yi aktive ederek çeşitli hücresel proteinlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca protein kinaz C, Na⁺/H⁺ değiştiricisini uyararak hücre içi pH'yı, serbest Na⁺ ve Mg²⁺ miktarını değiştirmekte ve src kinaz ailesinin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu olay sonucunda hücre içerisine Ca²⁺ girişi ve hücre içi Ca²⁺ mobilizasyonu artmakta böylece hücre içinde serbest Ca²⁺ konsantrasyonu artmaktadır. Ayrıca Ang II'nin hücre içerisinde kalsiyum artışını sağladığı diğer yollar halen aydınlatılamamıştır. Fakat voltaj bağımlı ve reseptör aracılı kalsiyum kanalları, kalsiyum aracılığıyla aktive olan kalsiyum kanalları ve Na⁺/Ca²⁺ değiştiricisinin aktivasyonu ile hücre içi kalsiyumun arttığı ileri sürülmektedir. Kemirgen vasküler düz kas hücrelerinde ATR1A ve ATR1B'nin kalsiyum sinyalizasyonunu düzenlediği belirtilmektedir.⁴ Düz kas kültür hücrelerinde ATR1'in uyarılması ile hücre içinde serbest Ca²⁺ düzeyinde artış olduğu bilinmektedir. Ayrıca Ang II, fosfolipaz D, fosfolipaz A₂ aktivasyonu, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK), tirozin kinaz, RhoA/Rho kinaz sinyal yollarını aktive ederek düz kas hücresinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır.^{12,20} Bu sinyal yollarının aktivasyonu dakikalar içerisinde gerçekleşen süreçler olup oksidatif stres oluşumu, protoonkogen ekspresyonu ve protein sentezi gibi süreçler ise saatler içerisinde meydana gelmektedir.²⁰ Bu sinyal yollarına ek olarak Ang II büyüme sinyallerinde ve inflamasyonda görevli çok sayıda intrasellüler tirozin kinazı aktive etmektedir. Src, Pyk2, p130Cas, FAK (Focal adhesion kinase) ve JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) hücre içi tirozin kinazlardandır. Bu olaylar PDGFR (platelet derived growth factor receptor), EGFR (epidermal growth factor receptor), IGFR (insulin growth factor receptor) gibi tirozin kinaz reseptörlerini direkt veya indirekt olarak aktive etmektedir^{5,20,23}. Ang II, NADPH oksidazı da aktive ederek reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. NADPH oksidaz enzimi NADH ve NADPH'da bulunan elektronları moleküler oksijene aktararak süperoksit anyonu oluşumunu sağlamaktadır. Ancak NADPH oksidazın etkileri geç ortaya çıkmakta ve enzimin tespit edilebilmesi ancak Ang II uygulamasından 60 dakika sonra mümkün olmaktadır^{23,39}. Ayrıca vasküler hücrelerde yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda Ang II'nin kollajen, fibronektin, glikozaminoglikan, kondroitin ve dermatan sülfat üretimini arttırarak hipertrofi ve hiperplaziye neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri ERK-1/ERK-2 (extracellular signal-regulated kinase) bağımlı sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirdiği belirtilmektedir.²³ Ang II'nin hücre büyümesini ve ekstraselüler matriksin yapısını yeniden düzenleyerek vasküler duvarın yapısını ve bütünlüğünü etkilediği bildirilmektedir. Böylece vasküler dokuda proliferasyon yollarının aktivasyonunu ile patolojik süreçleri başlatmaktadır.⁴⁰ Ang II'nin akut etkileri su, tuz homeostazını ve vazokonstriksiyonu düzenleyerek kan basıncını ayarlarken, kronik etkileri vasküler düz kas hücresinde hiperplaziye, hipertrofiye ve migrasyona neden olmaktadır. Tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojilerin sonucunda vasküler dokuda erken dönemde endotel disfonksiyonunun ortaya çıktığı belirtilmektedir. Endotel disfonksiyonunda Ang II aracılı sinyal yolları tam olarak bilinmemektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda Ang II'nin vasküler

etkilerinin ATR1 aracılı olarak NO fonksiyonu ve reaktif oksijen radikalleri arasındaki dengeyle ilgili olabileceği bildirilmektedir. Kültür endotel hücrelerinde Ang II uygulamasıyla ATR1 aracılı olarak NO'nun arttığı bu durumun ise vasküler yapıyı koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. NO'nun vazodilatatör etkisinin yanında hücre proliferasyonu, inflamasyonu, trombosit agregasyonu ve atheroskleroza engelleyici etkisi de bulunmaktadır. Ayrıca Ang II, NF-κB (Nuclear Factor kappa B) yolağının ve proinflamatuvar sitokinlerin de aktivasyonunu sağlamaktadır.⁵ Ang II'nin vasküler doku üzerine fizyolojik ve fizyopatolojik etkileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Ang II'nin Vasküler Doku Üzerine Fizyolojik ve Fizyopatolojik Etkileri²³

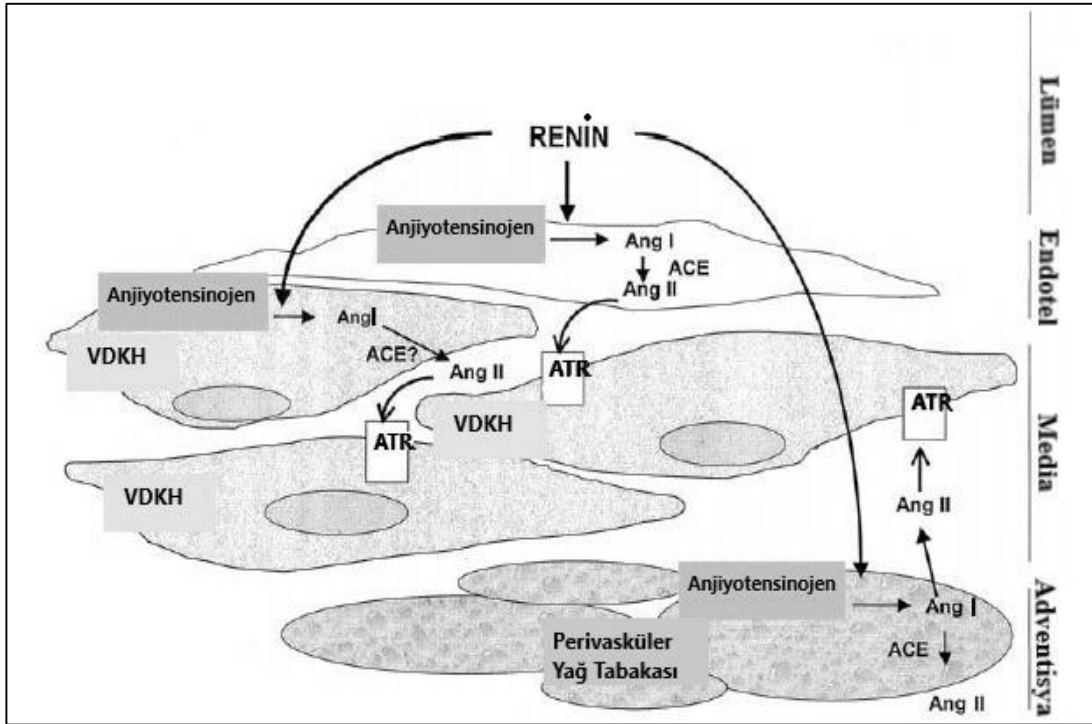
Fizyolojik Etkiler	Fizyopatolojik Etkiler
Kontraksiyon	Kontraksiyon ↑ → Periferik Direnç ↑ Kan Basıncı ↑
Hücre Büyümesi	Büyüme ↑ → Media Genişliği ↑ Vasküler Remodeling → Kan Basıncı ↑
Apoptoz	Apoptoz ↓ → Büyüme ↑ Vasküler Remodeling → Kan Basıncı ↑
Kolajen ve Fibronektin Üretimi	Ekstrasellüler Matris Birikimi ↑ Vasküler Remodeling → Kan Basıncı ↑
İnflamatuvar Yanıt	Atheroskleroz
Hücre Migrasyonu	Vasküler Remodeling Atheroskleroz

Lokal Renin Anjiyotensin Sistemi

RAS keşfinden bu zamana büyümeye devam etmekte yeni bileşenleri ve fonksiyonları tanımlanmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda lokal RAS'ın dokudaki kronik etkilerin düzenleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Kronik etkiler RAS bileşenlerinin vasküler dokuda uzun süreli etkilerini (proliferasyon, migrasyon, hipertrofi, hiperplazi) kapsamaktadır. Birçok araştırmada lokal RAS'ın kardiyovasküler fizyolojik ve fizyopatolojik süreçlerdeki önemli rolü belirtilirken bu sistemin aydınlatılmamış yönleri bulunmaktadır¹⁴.

Ang II'nin intrasellüler sentezi birçok hücre türü tarafından yapılabilmektedir. Özellikle nöron, kardiyomyosit, fibroblast, endotel, vasküler düz kas hücresi gibi bir çok hücre tarafından hem Ang II hem de RAS'ın diğer bileşenlerinin (anjiyotensinojen, Ang I, renin, ACE) sentezi lokal olarak yapılmakla birlikte mRNA ekspresyonları birçok farklı türde ve hücre tipinde gösterilmiştir¹³. İntrasellüler ACE immünohistokimyasal yöntemle kardiyomyositlerde ve fibroblastlarda gösterilmiştir. Hücre içerisinde gösterilen reninin bir kısmının hücre kaynaklı bir kısmının da renal kaynaklı renin olduğu, yeni yapılan çalışmalarda üzerinde durulan konuların başında gelmektedir. Kardiyomyositlerin prorenin ve renini hücre içerisine aldığı ve prorenini hücre içerisinde aktifleştirdiği belirtilmektedir. Bu durum RAS'ı sadece endokrin bir sistemin parçası değil aynı zamanda parakrin ve intrakrin bir sistem yapmaktadır. Bununla birlikte sistemik RAS'ın lokal RAS'la ilişkili olduğu özellikle kan dolaşımında bulunan renin ve anjiyotensinojenin diğer dokular tarafından hücre içerisine alınabildiği de belirtilmektedir^{13,41}. Sistemik RAS kan hacmini, elektrolit ve su dengesini en önemlisi arteriyel kan basıncını düzenlerken, lokal RAS proliferasyon, büyüme, protein sentezinde rol oynamaktadır. Ayrıca intrasellüler RAS böbrek, kalp, beyin, üreme sistemi ve pankreas gibi organların işlevlerini lokal olarak düzenlemektedir. Lokal RAS bileşenlerinin patolojik durumlarda arttığı gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği olanlar ile ACE inhibitörü ve ARB tedavisi alanlarda ACE2 mRNA ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Atherosklerotik plakta da lokal RAS'ın aktif olduğu

belirtilmiş olup ACE, Ang II ve ATR1'in yüksek değerlerde eksprese edildiği gösterilmiştir^{42,43}. Ayrıca yapılan çalışmalarda Ang II'nin kardiyak miyositlerin gelişimine ve hipertrofisine neden olduğu intrakrin etkilerinin de losartan gibi ATR1 blokerleriyle inhibe edilemediği ileri sürülmektedir. Hücre içine uygulanan ARB'lerin de intrasellüler Ang II'yi kısmen bloke edebildiği belirtilmektedir. Başka bir çalışmada da, diyabetik hastaların kalp dokusunda intrasellüler Ang II de anlamlı bir artış görülmüştür⁴⁴. Ang II'nin intrakrin etkileri tam olarak açıklanamamıştır. İntrasellüler Ang II'nin etkilerini ATR1 aracılığıyla olmayabileceği ileri sürülmüştür. Bu durum Re ve ark. tarafından Ang II'nin kromatin ve gen ekspresyonu üzerine doğrudan etkisiyle açıklanmıştır^{45,46}. Aynı çalışmada ekstrasellüler Ang II'nin sinyal yollarını intrasellüler Ang II'ye göre daha güçlü aktive ettiği gösterilmiştir. Bu durumun kanıtı da ekstrasellüler Ang II'nin çok daha fazla hücre proliferasyonuna sebep olmasıdır. İntrasellüler RAS'ın hücre tiplerinde özgün olarak aktive olduğu veya birçok patolojik durumda selektif olarak aktive olabileceği düşünülmektedir⁴⁷. İntrasellüler RAS, Ca^{2+} girişine ve gen aktivasyonuna neden olmaktadır. Spontan hipertansif sıçanlardan elde edilen vasküler düz kas hücre kültüründe de Ang II'nin *de novo* sentez edildiği gösterilmiştir⁴⁸. Artmış glukoz düzeyleri lokal RAS'ı aktive etmektedir^{49,50}. Yapılan bir çalışmada sıçan mezenseşimal hücrelerinde prorenin, anjiyotensinojen, ACE ve katapsin B'yi kodlayan genlerin ekspresyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek glukoz maruz bırakılan sıçan vasküler düz kas hücre kültüründe de Ang II'nin hücre medyumunda ve hücre lizatında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.⁵¹ Aynı şekilde yüksek glukoz değerlerinde sıçan mezenseşimal hücrelerinde prorenin sekresyonunun azaldığı ve bu durumun renin aktivitesini ve Ang II düzeyini arttırdığı belirtilmektedir^{52,53}. Ang II'nin nükleer membranda bağlanma noktalarının olması da fizyopatolojik süreçlerde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda böbrek hücresi ve hepatosit nükleusunda ve kromatinde intrasellüler Ang II bağlanma bölgeleri olduğu belirtilmektedir. Ancak bu mekanizmanın nasıl meydana geldiği halen belirlenememiştir^{43,47}. Şekil 2'de vasküler dokuda intrasellüler RAS gösterilmektedir.



Şekil 2. Vasküler Dokuda İntrasellüler RAS.²³ ACE; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, Ang I; Anjiyotensin I, Ang II; Anjiyotensin II, ATR; Anjiyotensin Reseptörü, VDKH; Vasküler düz kas hücresi.

Beyin RAS

Renin, ACE, anjiyotensinojen ve ATR'lerin sıçan ve fare beyinde lokal olarak bulunabildiği gösterilmiştir. Beyin RAS bileşenleri birçok nörobiyolojik etkiye aracılık etmektedir. ATR1'in aktivasyonu su ve tuz alımını, kan basıncı ve vazopressin salınımını sağlarken, ATR2'nin uyarılması ise nöronal hasar sonrası muhtemel nöronal rejenerasyonu ve apoptozu sağlamaktadır. Ang II, öğrenme ve hafıza yanıtlarını içeren beyin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de görev almaktadır.^{1,21,54,55}

Yağ Dokusunda RAS

Yağ dokusu renin ve renin reseptörleri de dahil lokal RAS'ın tüm bileşenlerini içermektedir. Bu sistem viseral yağ doku yoğunluğunun düzenlenmesinden sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca viseral RAS metabolik sendromun fizyopatolojisinde de önemli rol oynamaktadır. Yağ doku hem lokal hem de dolaşımdaki anjiyotensinojenin önemli bir kaynağıdır. Ancak bu insanlarda gösterilememiştir.^{56,57}

Sonuç

RAS'ın keşfinden bu yana uzun bir zaman dilimi geçmesine rağmen, RAS fiziolojisi hakkında bilgiler artmaya devam etmekte; her geçen gün yeni bileşenleri ve fonksiyonları ortaya çıkarılmaktadır. Lokal RAS'ın, birçok özel durumda ve hücre tipinde selektif olarak aktive olabildiği ve kardiyovasküler çeşitli patolojik sorunlara yol açtığı belirtilmektedir. Diyabet, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıkların olduğu kardiyovasküler ve diğer birçok dokuda sistemik RAS bileşenlerinin yanı sıra lokal RAS bileşenlerinin de arttığı çalışmalarda gösterilmektedir. İntrasellüler RAS'ın kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde anahtar rolü olabileceği her geçen gün anlaşılmaktadır. Lokal RAS bileşenlerinin kardiyovasküler doku üzerine intrasellüler etkisi ve bu yolların mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürdeki çalışmalar daha çok sistemik RAS üzerine olmakla birlikte, lokal RAS'la ilgili bildiklerimiz daha sınırlıdır. Ancak bu konuyla ilgili bilgilerimiz zamanla artmaktadır. Günümüzde, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE, ATR ve renin blokerleri sadece ekstrasellüler Ang II oluşumunu engellemekte, ATR ve renin blokajı yapmaktadır. İntrasellüler olarak sentez edilen Ang II ve reninin hücre içi etkilerini engelleyememektedir. Bu yüzden, hastalık tam olarak kontrol altına alınamamaktadır. Bu durum süregelen tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesini ve güncel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Ayrıca, aterosklerozdaki vasküler hücre proliferasyonunun kontrol altına alınmaması ve anjiyoplastiye rağmen tekrar restenoz olması bize lokal RAS'ın hücre içi diğer birçok sinyal yolağını aktive edebileceğini düşündürmektedir. Araştırmalarla birlikte konuyla ilgili bilgilerimiz hızla artacak ve daha akılcı yeni tedavi yöntemlerinin gelişimi hızlanacaktır. İntrasellüler olarak da sentezlenebilen RAS bileşenlerinin hücre içi salınım yollarının inhibisyonunu sağlayan ve hücre içine girebilen yeni ilaçların denenmesiyle ve öncelikle bu ilaçların geliştirilmesiyle hastalıkların tedavisi mümkün olabilecek gibi gözükmektedir. Ayrıca sadece hücre içine girebilen ve bu sinyal yollarını inhibe edebilen ajanlar yeterli olmayabileceği, aynı zamanda gen aktivasyonunu engelleyecek yeni ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir. Bu da ancak intrasellüler RAS'ın etki mekanizmaları ve yollarının araştırılmasıyla olabilecektir. Günümüzde halen lokal ve sistemik RAS üzerinde ayrıntılı çalışmalar yapılmaya devam etmekle birlikte konuyla ilgili olarak Çukurova Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında bulunan laboratuvarımızda Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından TTU-2017-8071 no'lu tez projesi olarak desteklenen "İntrasellüler Anjiyotensin II'nin Diyabetik Sıçan Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonuna Etkisi" adlı çalışmada ve TSA-2017-8133 no'lu Araştırma Projesi kapsamında çalışmalar halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *Journal of internal medicine*. 2008;264:224-36.
2. Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clinical and experimental hypertension*. 2018;40:344-52.
3. Schmidt-Ott KM, Kagiya S, Phillips MI. The multiple actions of angiotensin II in atherosclerosis. *Regulatory peptides*. 2000;93:65-77.

4. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American journal of physiology Cell physiology*, 2007;292:C82-97.
5. Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clinical science*, 2007;112:417-28.
6. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:821-6.
7. Touyz RM, Berry C. Recent advances in angiotensin II signaling. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2002;35:1001-15.
8. Kim E, Barrett P, Scott Boitano P, Susan M. Barman P, Heddwen L. Brooks P. Ganong's Review of Medical Physiology McGraw-Hill Education. 2016.
9. Bihl JC, Zhang C, Zhao Y, Xiao X, Ma X, Chen Y, Chen S, Zhao B, Chen Y. Angiotensin-(1-7) counteracts the effects of Ang II on vascular smooth muscle cells, vascular remodeling and hemorrhagic stroke: Role of the NFsmall ka, CyrillicB inflammatory pathway. *Vascular pharmacology*. 2015;73:115-23.
10. Guo DF, Sun YL, Hamet P, Inagami T. The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins. *Cell research*. 2001;11:165-180.
11. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P ve Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15:2727-9.
12. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:803-12.
13. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86:747-803.
14. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2007;18:208-14.
15. Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1977;57:313-70.
16. Jiang X, Sheng HH, Lin G, Li J, Lu XZ, Cheng YL, Huang J, Xiao HS, Zhan YY. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on blood pressure response to antihypertensive treatment. *Chinese medical journal*. 2007;120:782-6.
17. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Elsevier. 2017.
18. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton IL.O. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics: The McGraw-Hill Companies. 2008.
19. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2007;13:9-20.
20. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. *New concepts. Hypertension*, 1997;29:366-73.
21. Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *The Journal of physiology*. 2007;580:31-7.
22. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2005;16:120-6.
23. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Pharmacological reviews*. 2000;52:639-72.
24. Heeneman S, Sluimer J, Daemen MJ. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circulation research*. 2007;101:441-54.
25. Mifune M, Sasamura H, Shimizu-Hirota R, Miyazaki H, Saruta T. Angiotensin II type 2 receptors stimulate collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2000;36:845-50.
26. Igarashi M, Hirata A, Nozaki H, Kadomoto-Antsuji Y, Tominaga M. Role of angiotensin II type-1 and type-2 receptors on vascular smooth muscle cell growth and glucose metabolism in diabetic rats. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;75:267-77.
27. Yue Y, Ma K, Li Z, Wang Z. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein regulates carotid intimal hyperplasia through controlling apoptosis of vascular smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;495:2030-7.
28. Yamada T, Akishita M, Pollman MJ, Gibbons GH, Dzau VJ, Horiuchi M. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis and antagonizes angiotensin II type 1 receptor action: an in vitro gene transfer study. *Life sciences*. 1998;63:PL289-95.
29. Berk BC, Vekshtein V, Gordon HM, Tsuda T. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1989;13:305-14.
30. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103:904-12.
31. Tambelline N, Oliveira K, Olchanheski LR, Sordi R, Otuki MF, Favero GM, Fernandes D. The Effect of Losartan on Angiotensin II-Induced Cell Proliferation in a Rat Aorta Smooth Muscle Cell Line. *Braz Arch Biol Techn*. 2012;55:263-68.
32. Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Jing F, Ohshima K, Wang XL, Nakaoka H, Kan-no H, Chisaka T, Bai HY, Min LJ ve Horiuchi M. Possible synergistic effect of direct angiotensin II type 2 receptor stimulation by compound 21 with memantine on prevention of cognitive decline in type 2 diabetic mice. *European journal of pharmacology*. 2014;724:9-15.

33. Namsolleck P, Boato F, Schwengel K, Paulis L, Matho KS, Geurts N, Thone-Reineke C, Lucht K, Seidel K, Hallberg A, Dahlof B, Unger T, Hendrix S, Steckelings UM. AT2-receptor stimulation enhances axonal plasticity after spinal cord injury by upregulating BDNF expression. *Neurobiology of disease*. 2013;51:177-191.
34. Castoldi G, di Gioia CR, Bombardi C, Maestroni S, Carletti R, Steckelings UM, Dahlof B, Unger T, Zerbini G, Stella A. Prevention of diabetic nephropathy by compound 21, selective agonist of angiotensin type 2 receptors, in Zucker diabetic fatty rats. *American journal of physiology Renal physiology*. 2014;307:F1123-1131.
35. Dhande I, Ma W, Hussain T. Angiotensin AT2 receptor stimulation is anti-inflammatory in lipopolysaccharide-activated THP-1 macrophages via increased interleukin-10 production. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2015;38:21-9.
36. McCarthy CA, Vinh A, Miller AA, Hallberg A, Alterman M, Callaway JK, Widdop RE. Direct angiotensin AT2 receptor stimulation using a novel AT2 receptor agonist, compound 21, evokes neuroprotection in conscious hypertensive rats. *PLoS one*. 2014;9(4):e95762.
37. O. K. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Hacettepe-Taş. 2002.
38. Bian J, Zhang S, Yi M, Yue M, Liu H. The mechanisms behind decreased internalization of angiotensin II type 1 receptor. *Vascular pharmacology*. 2018.
39. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 1994;74:1141-8.
40. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Yin Q, Fujio Y, Walsh K, Griendling KK. Reactive oxygen species mediate the activation of Akt/protein kinase B by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274:22699-704.
41. Phillips MI, Speakman EA ve Kimura B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems. *Regulatory peptides*. 1993;43:1-20.
42. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *The American journal of cardiology*. 2001;87:25C-32C.
43. Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II induces cell proliferation independent of AT1 receptor. *American journal of physiology Cell physiology*. 2006;291:C995-1001.
44. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circulation research*. 2000;87:1123-32.
45. Re R, Parab M. Effect of angiotensin II on RNA synthesis by isolated nuclei. *Life sciences*. 1984;34:647-51.
46. Re RN, Vizard DL, Brown J, Bryan SE. Angiotensin II receptors in chromatin fragments generated by micrococcal nuclease. *Biochemical and biophysical research communications*. 1984;119:220-7.
47. Filipceanu CM, Henning RH, de Zeeuw D, Nelemans A. Intracellular Angiotensin II and cell growth of vascular smooth muscle cells. *British journal of pharmacology*. 2001;132:1590-6.
48. Haller H, Lindschau C, Erdmann B, Quass P, Luft FC. Effects of intracellular angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 1996;79:765-72.
49. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006;35:469-490, vii.
50. Fukuda N, Satoh C, Hu WY, Soma M, Kubo A, Kishioka H, Watanabe Y, Izumi Y, Kanmatsuse K. Production of angiotensin II by homogeneous cultures of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19:1210-7.
51. Vidotti DB, Casarini DE, Cristovam PC, Leite CA, Schor N, Boim MA. High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. *American journal of physiology Renal physiology*. 2004;286:F1039-1045.
52. Lavrentyev EN, Estes AM, Malik KU. Mechanism of high glucose induced angiotensin II production in rat vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 2007;101:455-64.
53. Natarajan R, Scott S, Bai W, Yerneni KK, Nadler J. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle cells under high glucose conditions. *Hypertension*. 1999;33:378-84.
54. Von Bohlen und Halbach O, Albrecht D. The CNS renin-angiotensin system. *Cell and tissue research*. 2006;326:599-616.
55. Thone-Reineke C, Steckelings UM, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2006;24:S115-121.
56. Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbriere R, Nguyen G, Grino M. Renin receptor expression in human adipose tissue. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;292:R274-282.
57. Engeli S, Schling P, Gorzelnik K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35:807-25.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Zehra Çiçek
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Ankara, Turkey
e-mail: dr.zehra_cicek@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 10.08.2018

Kabul tarihi/Accepted: 23.10.2018