

İZOLE PERFÜZE SIÇAN BÖBREĞİNDE ADENOZİN'İN GLOMERÜLER FİLTASYON VE PERFÜZYON BASINCINA ETKİLERİ*

Nurten AKBAŞ, Cihat KÜÇÜKHÜSEYİN

Background.- Renal effects of adenosine seem to be rather complex and likely to be mediated by differing mechanisms, some of which needs still further elucidation. So, it was of interest to see the effects of adenosine applied into the renal artery by infusion rather than by bolus injection under constant perfusion rate and to explore its interaction with theophylline and quinidine.

Design.- Adenosine (10 µg/ml) was applied into the renal artery at a constant rate for 15 min, during which perfusion pressure and rate of urine production as number of drops/10 min was continuously recorded. The interaction of adenosine with theophylline (1mM), a P1-Purinoceptor antagonist and quinidine (2µg/ml), a P2-purinoceptor antagonist, was studied by applying adenosine in the presence of these agents.

Results.- Intrarenal perfusion of adenosine caused a biphasic vascular response, e.g. an initial pressory phase followed by a depressory one, during which urine production tended to reduce nonsignificantly. The pressory effect of adenosine was fully antagonized by theophylline with no remarkable effect on depressory one. Quinidine was, however, almost ineffective on these parameters or caused some potentiation. Reduction of urine production by adenosine was readily responsive to blockade by these purinoceptor antagonists. Perfusion pressure and urine production were increased in a perfusion rate-dependent manner. Under different perfusion rate, the biphasic vascular effect of adenosine appeared to be rather identical and urine production was not effected markedly.

Conclusion.- From these results, it was concluded that application of adenosine by infusion modifies receptor affinity for purinoceptor antagonists in such a way that receptors mediating vasoconstriction become unavailable for the antagonists and those responsible for vasodilation was responsive to occupation with theophylline. Antagonism of the inhibitory action of adenosine on urine production by the antagonists was considered as evidence for the involvement of P1-as well as P2-purinoceptors in this process.

Akbaş N, Küçükhüseyin C. The effects of adenosine on glomerular filtration and perfusion pressure in the isolated perfused rat kidney. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (4): 169-174.

GİRİŞ ▲

Adenozin'in renal kan akımı, glomerüler filtrasyon ve renin salgısı gibi birçok fizyolojik sürecin metabolik düzenlemesine katıldığı gösterilmiştir.¹⁻⁵ Bu renal etkilere aracılık eden reseptör alt tipleri ve hücrel sinyalleme mekanizmaları henüz tam olarak ortaya konmuş değildir. Böbrek mikro damarları ve glomerüllerde adenilat siklaz enzimi ile kenetli ve adenozin'e daha spesifik P1-pürinoseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir.^{1,6-8} P1/A1 alt tipi bulunduğu bu enzimi inhibe ederek dolaylı vazokonstriksiyona neden olurken P1/A2 alt tipi enzimi aktive etmekte ve vazodilatasyon yapmaktadır.^{9,10} Ancak, koroner damarlardaki vazodilatasyona P1/A2 reseptörlerin yanında P1/A1 reseptörlerin de katıldığı ileri sürülmüştür.¹¹ Adenozin ayrıca, arteriollerin çevresindeki mast hücrelerinden vazoaktif maddeler salgılatarak damar çapını modüle edebilmektedir.¹² Danialoa ve ark. (1997) siçan diafram arteriollerinde P1/A1 reseptör agonistlerinin hem NO salgısını ollerinde artırarak ve

hem de ATP-bağımlı K⁺-kanallarını aktive ederek vazodilatasyona neden olduğunu göstermişlerdir.¹³ Damar endotelinde ise kinidin ile selektif olarak antagonize edilen¹⁴ ATP ye daha duyarlı ve fosfolipaz C ile kenetli P2 pürinoseptörler bulunmaktadır.¹⁵⁻¹⁷ Bu reseptörlerin uyarılması fosfolipaz C-fosfoinositol döngüsünü aktive ederek hücrel kalsiyum seviyelerini arttırmakta ve prostaglandin salgısına neden olmaktadır.¹⁶⁻¹⁸ P2X alt tipi bu yolla vazokonstriktör prostaglandinlerin (tromboksan A2, PGF-serisi) salgısını artırarak vazokonstriksiyon yapmaktadır; bunların α , β metilen ATP ile desansitizasyonu ATP ve analoglarının vazokonstriktör etkilerini ortadan kaldırmaktadır.^{16,17} Oysa, P28 alt tipi yine aynı mekanizma ile PGI2 yapımını artırarak vazodiltasyona yol açmaktadır.¹⁸ Adenoziin'in renal damar yatağında vazokonstriksiyon yaptığı ve bu etkinin dipiridamol ile potansiyalize olurken, teofilin ile antagonize edildiğine ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır.^{2,3,19,20} Adenoziin'in in vivo koşullarda glomerüler filtrasyonu azalttığı ve bu etkinin aferent arteriyollerdeki vazokonstriksiyondan ileri geldiği bildirilmiştir.⁴ Oysa, in vitro sabit perfüzyon hızı altında adenoziin ile glomerüler filtrasyonun değişip değişmeyeceği ve eğer değişiyorsa buna aracılık eden pürinoseptör alt tipleri halen tartışmalıdır. Çalışmada esas olarak adenoziin'in olası glomerüler etkilerinden bilinmeyen noktalar ve renal vazokonstriksiyonun mekanizmalarının aydınlatılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

Deneylede her iki cinsten 150-200 g ağırlığında Spraque-Dawley türü 20 dolayında sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar 35 mg/kg sodyum pentobarbital ile anestezi edildikten sonra linea-alba boyunca bir kesi yapılarak karın boşluğuna girilmiştir. Perfüzyon sırasında sıvı kaçağını önlemek için renal arterden çıkan a. suprarenalis bağlanmıştır. İntravasküler pıhtılaşmayı önlemek için v. kava içine 5mg/kg heparin enjekte edilmiştir. Aorta, a. mesenterika superior ve sol renal arter arasında çevre dokulardan izole edilmiştir. Sol renal arter aortadan girilerek, içi daha önce oksijenlendirilmiş Krebs-Henseleit solüsyonu ile doldurulmuş bir polietilen tüple kanüle edilerek perfüze edilmeye başlanmıştır. Birim zaman içinde idrar yapımını belirlemek için, sol üreter ince bir taygon tüple kanüle edildikten sonra, sol böbrek çevre dokulardan ayrılarak perfüzyon sistemine bağlanmıştır. Deneylede %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile oda ısısında 20 dak. ön gazlandırma yapılmış Krebs-Henseleit solüsyonu (g/L:NaCl 6.552, KCl 0.373, CaCl₂ 0.371, MgCl₂ 0.101, NaHCO₃ 2.1, Glukoz 2.28) kullanılmıştır. Perfüzyon ısısı termostatlı bir su banyosu (Braun Melsung) ve sisteme yerleştirilmiş cam spirallerle 37 derecede sabit tutulmuştur. Böbrek bir peristaltik pompa (Harvard model 55-1796) aracılığı ile 5-6 ml/dak. hızında perfüze edilmiş ve preparatın stabilize olmazı için 60-90 dak. beklenilmiştir. Perfüzyon basıncı, renal arter kanülünün hemen önüne yerleştirilen bir T-tübünün yan kolu ile irtibatlandırılmış bir basınç transdüseri (Grass model P23DC) ile ve idrar damla sayısı force-displacement transdüseri (Grass model FTO3) ile Grass model 79 poligrafı üzerine kaydedilmiştir. Perfüzyon sırasında sistemin içinde oluşabilecek hava habbecikleri, sistemin 3 ayrı yerine yerleştirilen hava tuzakları ile tutulmuştur.

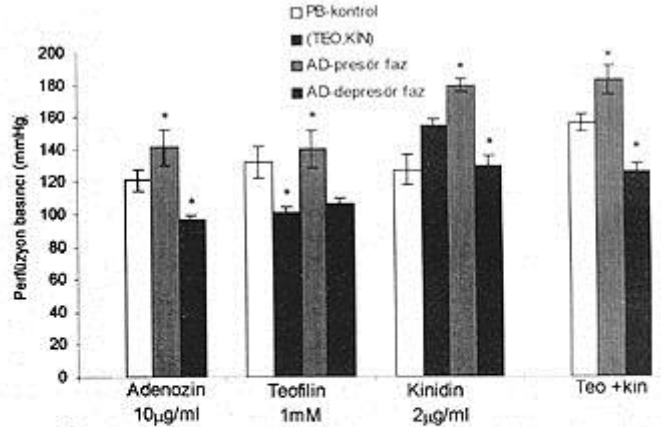
Dengeleşme süresi sonunda, preparat 10µg/ml adenoziin içeren solüsyonlar perfüze edilerek kontrol yanıtları (n=6) alınmıştır. Daha sonra, adenoziin içermeyen solüsyonla perfüzyona geçilerek 15 dak. süre ile adenoziin'in etkileri yikanmıştır. Bu kontrol yanıtları üzerine teofilin ve kinidin'in olası etkilerini gösterebilmek için, bu kez preparat 1mM teofilin (n=6), 2µg/M1 kinidin (n=6) ya da teofilin-kinidin kombinasyonu (n=6) ile 10 dak. ön tedaviye alınmıştır. Bunu adenoziin + teofilin, adenoziin + kinidin ya da adenoziin + teofilin + kinidin (n=6) içeren solüsyonla perfüzyon izlemiş ve böylece kontrol adenoziin yanıtlarındaki olası sapmalar eş-zamanlı olarak kaydedilmiştir.

Perfüzyon basıncı mmHg olarak ve idrar yapım hızı 10 dakikada oluşan idrar damla sayısına göre değerlendirilmiştir. Her bir deneysel veri ortalama \pm SH olarak ifade edilmiştir. İstatistik anlamlılık için Student'in t-testi kullanılmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

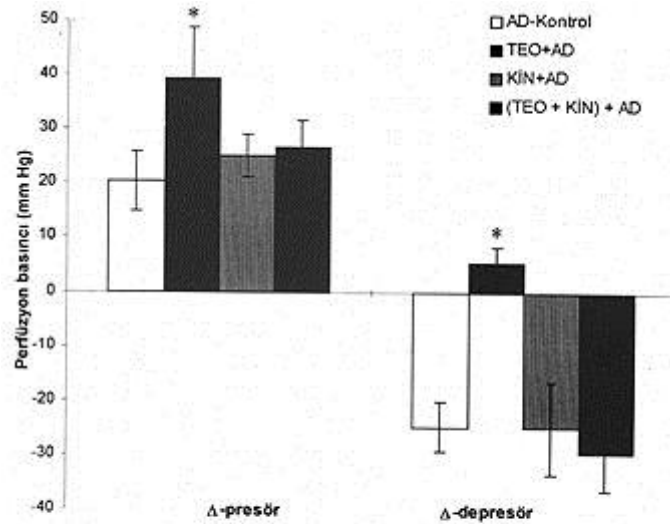
BULGULAR ▲

İntrarenal 10µg/ml adenoziin perfüzyonu önce 1-1.5 dakikada maksimuma ulaşan vazokonstriktör (presör) bir etki oluşturmuş ve bunu yaklaşık 10 dakikada kontrolün altına

inen vazodilatatör (depresör) bir etki izlemiştir (Şekil 1). Adenozin'e bağlı bu bifazik etkiler kontrole göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Teofilin'li ortamda adenozin perfüzyonu daha güçlü presör bir etki oluştururken, depresör etki tümüyle antagonize olmuş ve hatta kontrolün üzerinde kalmıştır ($p<0.05$, Şekil 1,2). Oysa, $2\mu\text{g/ml}$ kinidin ile ön tedavi, kontrol perfüzyon basıncında 27 ± 9.3 mmHg dolayında bir artma oluşturmuştur. Kinidin'li ortamda adenozin perfüzyonu, yine bifazik fakat daha da güçlenen bir yanıtla neden olmuştur. Teofilin+kinidin kombinasyonu ile 5 dak ön tedaviden sonra, adenozin'e bağlı bifazik yanıt daha da güçlenirken, teofilin'in depresör faz üzerine olan inhibitör etkisi antagonize edilmiştir (Şekil 1,2).



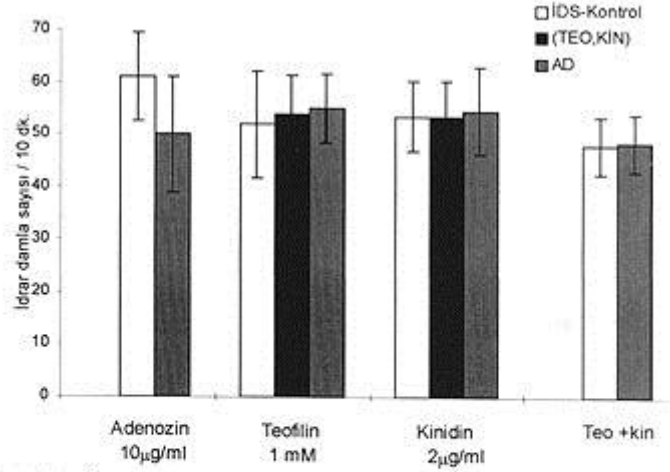
Şekil 1. İzole sıçan böbreğinde intrarenal adenozin ($10\mu\text{g/ml}$) perfüzyonunun yaptığı bifazik presör ve depresör yanıtlar üzerine teofilin (1mM), kinidin ($2\mu\text{g/ml}$) ve teofilin+kinidin'in etkileri. Herbir histogram 5-6 deneyin ortalaması \pm SH'ı temsil etmektedir. *: $p<0.05$, AD: adenozin, TEO: teofilin, KİN: kinidin, (TEO,KİN): teofilin ve kinidin'in tek başlarına perfüzyon basıncında yaptıkları değişime, TEO+KİN: teofilin+kinidin'li ortam, PB: perfüzyon basıncı.



Şekil 2. İzole perfüze sıçan böbreğinde ön tedavisiz ve teofilin (1mM), kinidin ($2\mu\text{g/ml}$) ya da teofilin+kinidin eşliğinde adenozin ($10\mu\text{g/ml}$)'in yaptığı presör ve depresör etkilerin karşılaştırılması. Herbir histogram 6 deneyin ortalaması \pm SH'ı temsil etmektedir. *: $p<0.05$, AD: adenozin, TEO: teofilin, KİN: kinidin, (TEO+KİN):teofilin+kinidin'li ortam, Δ : kontrol perfüzyon basıncındaki net sapmalar

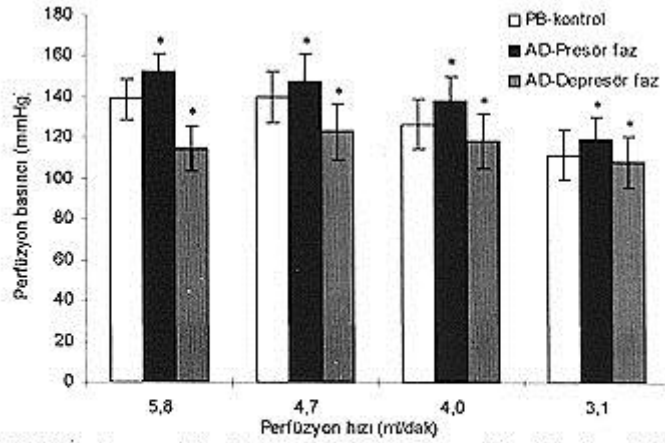
Şekil 2'de adenozin'in yaptığı bifazik etkide teofilin ve kinidin'in yaptığı değişiklikler görülmektedir. Teofilin'li ortamda presör faz daha da belirginleşirken, depresör faz

kaybolmakta ve hatta tersine dönmektedir. Kinidin ve kinidin+teofilin'li ortamda ise, her iki faz da artma eğilimi göstermektedir. Özellikle kinidin+teofilin kombinasyonu altında, bifazik etki kontrol yanıtına göre daha da belirginleşmektedir. İdrar yapım hızı (idrar damla sayısı/10 dak) adenozin'den sonra anlamsız derecede azalmıştır. Ne teofilin, ne kinidin ve ne de teofilin+ kinidin ön tedavisi adenozin'in idrar yapımı üzerine etkisinde belirgin bir değişim yapmazken (Şekil 3), kontrol adenozin yanıtları antagonize olmuştur.

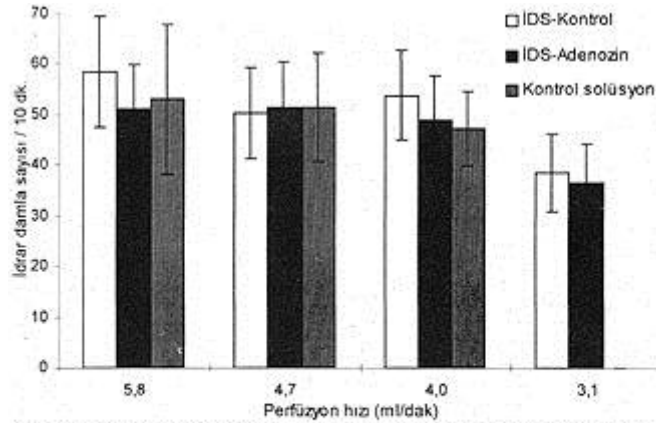


Şekil 3. İzole perfüze sıçan böbreğinin idrar yapım hızı (idrar damla sayısı/10 dak) üzerinde adenozin (10µg/ml) ile teofilin (1mM), kinidin (2µg/ml) ve teofilin+kinidin etkileşmesi. Herbir histogram 4 deneyin ortalaması ± SH'ı temsil etmektedir. AD: adenozin, TEO: teofilin, KİN: kinidin, TEO+KİN: teofilin+kinidin'li ortam, İDS: idrar damla sayısı

Perfüzyon hızı 3.1 ml/dak'dan başlayarak kademeli bir şekilde artırıldığı zaman, perfüzyon basıncı ve idrar yapım hızı 4.7 ml/dak'a kadar perfüzyon hızına bağımlı bir artış göstermiş ve bundan sonra değişmemiştir (Şekil 4, 5). Adenozin perfüzyonu, değişik perfüzyon hızlarında birbirine yakın bifazik vasküler yanıtlar oluşturmuş, idrar yapım hızı ise ya değişmemiş ya da azalma eğilimi göstermiştir. Adenozin içermeyen normal solüsyona geçildiği zaman, bütün bu etkiler tama yakın normale dönmüştür.



Şekil 4. İzole sıçan böbreğinde perfüzyon hızının, 10µg/ml adenozin'in perfüzyon basıncından yaptığı presör ve depresör yanıtlar üzerine etkisi. Her bir histogram 8 deneyin ortalaması ± SH'ı temsil etmektedir. *:p<0.05, AD: adenozin, PB: perfüzyon basıncı.



Şekil 5. İzole sıçan böbreğinde perfüzyon hızının, 10µg/ml adenozin'in idrar yapım hızı (idrar damla sayısı/10 dak)'ında yaptığı değişme üzerine etkisi. Herbir histogram 8 deneyin ortalaması ± SH'ı temsil etmektedir. *:p<0.05, AD: adenozin, İDS: idrar yapım sayısı.

TARTIŞMA ▲

Mevcut çalışmada intrarenal adenozin perfüzyonu birbirini izleyen bifazik presör ve depresör bir etki oluşturmuştur. Teofilin ön tedavisi presör etkiyi belirginleştirirken, depresör etkiyi antagonize etmiştir. Kinidin ve kinidin+teofilin kombinasyonundan sonra ise, bu bifazik yanıt artma eğilimi göstermiştir. Adenozin'den sonra idrar yapım hızı anlamsız derecede azalmış ve bu etki kinidin ve teofilin tarafından bloke edilmiştir. Perfüzyon basıncı ve idrar yapım hızı, perfüzyon hızına bağımlı olarak artmıştır. Değişen perfüzyon hızlarında da, adenozin birbirlerine yakın bifazik yanıtlara neden olmuştur.

İn vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda renal arter damar yatağı ve glomerüllerde vazokonstriktör P1/A1 ve P28 pürinoseptörler yanında vazodilatatör P1/A2 ve P28 pürinoseptörlerin de bulunduğu gösterilmiştir.^{6-8,15-17,21,22} P1/A1 pürinoseptörlerin de hem P28 reseptörleri gibi,¹⁶⁻¹⁸ NO salıverimini artırarak ve hem de glibenklamid ile bloke olan ATP-aktif K⁺ kanallarını uyararak vazodilatasyon yapabileceği bildirilmiştir.¹³ Küçüküseyin ve ark,(1997) adenozin'in izole sıçan akciğerinde yaptığı pulmoner vazokonstriksiyonda her iki tip pürinoseptör yanında prostaglandinler, PAF ve muhtemelen diğer bazı endotelial hormonların rolü olabileceğine ilişkin deneysel veriler elde etmişlerdir.²³ Pürin cisimleri ve adenozin'in vasküler etkilerine zıt yönde etki gösteren pürinoseptörlerin birlikte

aktivasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir.^{8,22} Gerçekten de intrarenal adenozin perfüzyonunun (Şekil 1,2) perfüzyon basıncında erken presör ve geç depresör bifazik bir etki oluşturması yukarıdaki görüşü destekler niteliktedir. Faz farkı ile gelişen bu vasküler etkiler, zıt yönlü etki gösteren reseptörlerin adenozin'e afinitelerinin farklı olmasından ileri gelebilir: vazokonstriktör pürinoseptörlerin (P1/A1) afinitesi daha yüksek olduğu için, daha erken uyarılabilir ve öncül presör etkiye neden olabilir; bunu da etkileri daha baskın vazodilatatör reseptörlerin aktivasyonu ve depresör faz izleyebilir. Bu sırada, idrar yapım hızı azalmaktadır ve bu etki literatür bulguları ile uyumludur.^{3,4,20,24-26} Presör etkinin teofilin'le güçlenmesini (Şekil 2) teofilin ön tedavisi sırasında perfüzyon basıncının kontrole göre 31.1 ± 8.7 mmHg düşmesi ve vazodilatatör etkinin antagonize olması sonucu presör etkinin güçlenmesi ile açıklamak mümkündür. Oysa, adenozin'in bolus enjeksiyonla oluşturduğu vazokonstriksiyon teofilin'in aynı dozu (1mM) ile antagonize olmaktadır (Küçükhüseyin, yayına hazırlanıyor). Adenozin'in sabit perfüzyonu ve bolus enjeksiyonuna verilen presör yanıt üzerine teofilin'in yaptığı bu paradoks etkinin mezanizmasını açıklamak güçtür. Burada, pürinoseptörlerin adenozin gibi teofilin'e de afinitelerinin farklı olması²² ya da bolus enjeksiyonda adenozin'in, teofilin'le işgal edilen reseptörleri yeterince işgal edemeden yıkanması ve böylece vazokonstriksiyonun daha zayıf olması bir rol oynayabilir. Oysa, sabit perfüzyonda adenozin, afinitesinin fazla olması nedeniyle presör pürinoseptörlerden teofilin'i kovarak onları daha fazla işgal ve aktive ederek etkinin güçlenmesine yol açabilir. Öte yandan, kinidin renal perfüzyon basıncında 26 ± 9.3 mmHg bir artışa neden olmuştur ve bu etki vazodilatatör P28 reseptörlerinin spesifik antagonizması ile açıklanabilir.¹⁸ Ancak, bolus enjeksiyonun tersine, kinidin adenozin perfüzyonuna bağlı bifazik etkiyi antagonize etmediği gibi, teofilin'in depresör faz üzerine olan etkisini de antagonize etmiştir. Bu paradoks etkiyi de şu an için açıklamak zordur ve daha ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Perfüzyon basıncı ve idrar yapım hızı, perfüzyon hızının artmasına bağımlı olarak artmaktadır (Şekil 4,5). Adenozin perfüzyonu, bütün perfüzyon hızlarında kantitatif olarak benzer bifazik vasküler etkiler oluşturduğu halde, idrar yapım hızı ancak yüksek perfüzyon hızlarında minimal düşme eğilimi göstermektedir. Oysa, Osswald ve ark. (1978) köpeklerde adenozin infüzyonu (0.1 M/dak) sırasında, glomerüler filtrasyon hızının anlamlı olarak ($p < 0.003$) azaldığını ve bunun aferent arteriolar vazokonstriksiyondan ileri geldiğini bildirmişlerdir.²⁰ Burada teofilin adenozin'e bağlı vazokonstriksiyon ve glomerüler filtrasyon azalmasını anlamlı olarak antagonize etmiştir. Aynı araştırma grubu sıçanlarda yaptıkları yine in vivo bir çalışmada adenozin'in renin salgısı ve glomerüler filtrasyon hızını azalttığını, bu etkinin renin-anjiyotensin sisteminin deprese olduğu koşullarda hemen tümüyle ortadan kalktığını göstermişlerdir.²⁴ Radyoligand bağlama çalışmaları ve immünohistokimyasal tekniklerle insan glomerüllerinde P1/A1 pürinoseptörlerin bulunduğu ve bunların podositlerde lokalize olduğu ortaya çıkarılmıştır.^{22,27} Bu reseptörlerin uyarılması sıçanlarda glomerüler kasılma ve filtrasyon hızında azalma yapmaktadır.^{25,26} Eldeki verilerse, adenozin'in glomerüler etkilerinin sabit in vitro ve değişen in vivo perfüzyon koşullarında farklı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen deneysel verilere dayanarak, adenozin'in renal etkilerinin uygulama şekli ve perfüzyon durumuna göre değişebildiği sonucuna varılmıştır. Sabit perfüzyon altında, adenozin'in vazodilatatör etkisine P1-pürinoseptörlerin aracılık ettiği, glomerüler filtrasyon ve erken gelişen presör etkiyi ise P1 pürinoseptörlerin de katıldığı düşünülmektedir. Sonuçlar, P1 ve P2 pürinoseptörlerin adenozin ve teofilin'e afinitelerinin farklı olabileceğini telkin etmektedir.

İzole perfüze sıçan böbreğinde adenozin'in perfüzyon basıncı ve idrar yapım hızı üzerine etkileri araştırılmıştır. İntrarenal 10µg/ml adenozin perfüzyonu önce presör ve bunu izleyen depresör bir etki oluşturmuştur. Teofilin (1mM) ön tedavisi perfüzyon basıncında 30.1±8.7 mmHg bir düşme yapmıştır. Teofilin'li ortamda adenozin'in presör etkisi belirginleşirken, depresör etkisi tümüyle antagonize olmuştur. Kinidin (2µg/ml) perfüzyon basıncında 27±9.3 mmHg dolayında bir artma yapmıştır. Hem kinidin hem de kinidin+teofilin ön tedavisi adenozin'in bifazik vasküler etkisinde artma oluşturmuştur. Sabit perfüzyon altında, adenozin'le idrar yapım hızı anlamsız da olsa azalmış ve bu etki kinidin ve teofilin'le antagonize olmuştur. Perfüzyon basıncı ve idrar yapım hızı, perfüzyon hızına bağımlı olarak artmıştır. Değişik perfüzyon hızlarında adenozin birbirine yakın bifazik vasküler etkiler oluşturmuş ve idrar yapım hızı ancak yüksek perfüzyon düzeylerinde azalma eğilimi göstermiştir. Sonuçlar adenozin'in renal etkilerinde uygulama şekli, perfüzyon durumu ve reseptör afinitesinin önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR ▲

1. Freissmuth M, Hansleithner V, Tuisl E, Nanoff C, Shütz W. Glomeruli and microvessels of the rabbit kidney contain both A1 and A2 adenosine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1988;33:438-444.
2. Hashimoto K, Yasuda K, Satoh S. Renal vascular effects of dipyridamole: potentiation of norepinephrine and adenosine. *Eur J Pharmacol* 1970; 10: 385-388.
3. Osswald H. Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline in dogs. *Arch Pharmacol* 1975; 288: 79-86.
4. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 1978; 43: 465-469.
5. Russel JA, Robert JM. Functional antagonism in rabbit pulmonary veins contracted by endothelin. *Pulm Pharmacol* 1991; 4: 67-72.
6. Abdell-Latiff. AA. Calcium mobilizing receptors, polyphosphoinositides and the generation of second messengers. *Pharmacol Rev* 1987;38:227-272.
7. Churchill PC, Churchill JM. A1 and A2 adenosine receptor activation inhibits and stimulates renin secretion of rat renal cortical slices. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 589-594.
8. Kenakin TP, Pike NB. An in vitro analysis of purine-mediated renal vasoconstriction in rat isolated kidney. *Br J Pharmacol* 1987; 90:373-381.
9. Ngai A, Winn H. Effects of adenosine and its analogues on isolated intracerebral arterioles. *Cir Res* 1993;73: 448.
10. Haynes J, Obiako B, Thampson W, Downe J. Adenosine-induced vasodilation: receptor characterisation in pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1997; 268: H 1862 - H 1868.
11. Merkel L, Lappe R, Rivera L, Cox B, Perrone M. Demonstration of vasorelaxant activity with an A1 - selective adenosine agonist in porcine coronary artery: involvement of potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 437.
12. Doyle M, Linden J, Duling B. Nucleoside-induced arteriolar constriction: a mast cell-dependent response. *Am J Physiol* 1994; 266: H2042-H2050.
13. Danialoa G, Vicant E, Sambe A, Aubier M. Predominant role of A1 adenosine receptors in mediating adenosine induced vasodilatation of rat diaphragmatic arterioles: involvement of nitric oxide and the ATP-dependent K⁺ channels. *Br J Pharmacol* 1997;122:1355-1363.
14. Küçüküseyin C. Pürinerjik sinir sistemi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1991;22:161-170.
15. Liu SF, McCormac DG, Ewans TW, Barnes PJ. Evidence for two P2-purinoceptor subtypes in human small pulmonary arteries. *Br J Pharmacol* 1989; 98:1014-1020.
16. Nanoff C, Freismuth M, Tuisl, Shütz W. P1 but not P2 purinoceptors mediate formation of 1,4,5-inositol triphosphate and its metabolites via a pertussis toxin insensiable pathway in the rat renal cortex. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 63-68.
17. Piritton S, Raspe E, Demoole D, Ernruux C, Boeynaems JM. Involvement of inositol 1,4,5-triphosphate and calcium in the action of adenine nucleotides on aorta endothelial cells. *J Biol Chem* 1988;262: 461-466.
18. Martin TW, Michaelis K. P2-purinergic agonists stimulate phosphodiesteratic cleavage of phosphotidylcholine in endothelial cells. *J Biol Chem* 1993; 264: 8847-8856.

19. Buyniski JP, Repela CE. Cerebral and renal vascular smooth muscle responses to adenosine. *Am J Physiol* 1969; 17:1660-1664.
 20. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Pflügers Arch* 1977; 371: 45-49.
 21. Liu Y, Lmemura S, Hirawa N, Toya Y, Ishü M. Biphasic effects of adenosine analogue on the cyclic AMP formation in isolated rat glomerulii. *Genetic Hypertens* 1992; 218: 487-489.
 22. Toya Y, Umemura S, Iwamoto T, Hirawa N, Kihara M, Kakagi N, Ishii M. Identification and characterisation of adenosine A1 receptor-cAMP system in human glomerulii. *Kidney International* 1993; 43: 928-932.
 23. Küçüküseyin C, Silan C, Akbaş N, Payat M, Öncel H, Barlak A. On the mechanism of adenosine induced pulmonary vasoconstriction in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1997; 8: 287-299.
 24. Osswald H, Schmitz HJ, Kemper H. Renal action of adenosine: effects on renin secretion in rats. *Arch Pharmacol* 1978; 303: 95-99.
 25. Murray RD, Churchill PC. The effect of adenosine receptor agonist in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 247: H343-H348.
 26. Rossi NF, Churchill PC, Jakobson KA, Leahy AE. Further characterisation of the renovascular effects of N6-cyclohexyladenosine in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 911-915.
 27. Dousa TP, Bames LD, Ong SH, Steimer AL. Immunocytochemical localisation of 3', 5'-cyclic GMP in rat renal cortex: effect of parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 74: 3569-3573.
-

- Çalışma İÜ Araştırma Fonu destekli 730/260495 sayılı projenin ek bölümünü içermektedir; *Anahtar Kelimeler*: Renal perfüzyon, Adenozin, Pürinoseptörler, Teofilin, Kinidin; *Key Words*: Renal perfusion, Adenosine, Purinoceptors, Theophylline, Quinidine; *Alındığı Tarih*: 5 Ağustos 1998; Dr. Nurten Akbaş, Prof. Dr. Cihat Küçüküseyin: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı. *Yazışma Adresi (Address)*: Dr. N. Akbaş, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.