

T 1143

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Fizyoloji Anabilim Dalı

**DEĞİŞİK HİPERTANSİYON MODELLERİNİN  
GÖRSEL UYARILMA POTANSİYELLERİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

Gülay HACIOĞLU

T 1143

**Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Aysel AĞAR**

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 99.01.0122.03)

"Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

**Antalya, 2000**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne**

Bu çalışma jürimiz tarafından, Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

...../...../2000  
18 TEM 2000

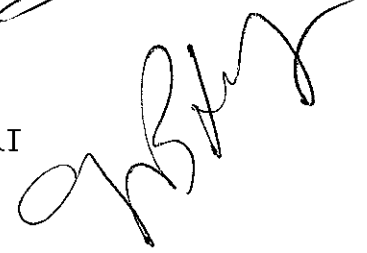
**Tez Danışmanı:**

Prof. Dr. Aysel AĞAR  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



**Üye:**

Prof. Dr. Oğuz K. BAŞKURI  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



**Üye:**

Prof. Dr. Gülsen ÖNER  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



**Üye:**

Prof. Dr. Yurttaş OĞUZ  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



**Üye:**

Doç. Dr. Nimet UYSAL  
Akdeniz Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



**ONAY:**

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Zeynep DEAR  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Literatürde, hipertansiyonun neden olduğu komplikasyonlar ile ilgili birçok bilgi olmasına karşın, görsel uyarılma potansiyelleri (VEPs) üzerine olan etkisini inceleyen yayın sayısı yok denecek kadar azdır. İnsanlar ile ilgili bir çalışmada, hipertansiyonun VEP'leri etkilediği vurgulanmakla beraber, hipertansiyonun hangi modelinin daha fazla etkili olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konunun aydınlatılmasını amaçlayan çalışmamızda 60 adet sıçan kullanılmıştır.

Bu hayvanlar; kontrol, sham, DOCA, 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME olmak üzere 6 eşit gruba bölünmüştür. DOCA grubundaki sıçanların sağ böbrekleri alınıp, haftada 2 kez 15 mg/kg dozunda deoxycorticosterone acetate (DOCA) deri altına enjekte edilmiş ve içme sularına %1'lik NaCl eklenmiştir. 2K-1C grubundaki hayvanların sol renal arterlerine açıklığı 0.2 mm olarak ayarlanabilen gümüş klip takılırken, 1K-1C grubundakilerin sağ böbreği çıkartılıp sol renal artere açıklığı 0.2 mm olan gümüş klip yerleştirilmiştir. L-NAME grubundaki sıçanlara ise 50 mg/kg/gün (75 gün) dozunda N-omega-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME (i.p.)) verilmiş ve non-selektif NOS inhibisyonu ile hipertansiyon oluşturulmuştur.

10 haftalık deneysel sürenin sonunda, sıçanların görsel uyarılma potansiyelleri kaydedildikten sonra, biyokimyasal parametrelerin ölçümü için beyin ve retina dokuları alınmıştır.

Kan basıncının, hipertansif gruplarda (DOCA, 2K-1C, 1K-1C, L-NAME), kontrol ve sham grubuna göre önemli ölçüde yükseldiği saptanmıştır. Farklı hipertansiyon grupları arasında kan basıncı yönünden herhangi bir fark bulunamamıştır.

Plazma renin aktivitesi değerlerinin, kontrol ile karşılaştırıldığında 1K-1C grubunda değişmediği; 2K-1C ve L-NAME gruplarında arttığı gözlenmiştir. DOCA grubunda ise renin değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir.

Beyin TBARS değerlerinin, tüm hipertansif gruplarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. DOCA grubunda beyin TBARS düzeyinin diğer hipertansif gruplardan da daha yüksek olduğu izlenmiştir. Retina TBARS değerlerinin ise, kontrole göre DOCA, 1K-1C ve L-NAME gruplarında arttığı, buna karşın 2K-1C grubunda herhangi bir yükselme göstermediği tespit edilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin nitrit seviyelerinin DOCA grubunda arttığı; 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında ise azaldığı ortaya konmuştur. Diğer yandan, kontrole karşılaştırıldığında retina nitrit değeri 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında önemli ölçüde azalırken, DOCA grubunda herhangi bir farklılık göstermemiştir.

VEP sonuçları incelendiğinde; tüm hipertansif gruplarda VEP bileşenlerinin  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$  ve  $P_3$  latenslerinde, kontrol ve sham grubuna göre önemli bir uzama saptanmıştır. Ayrıca L-NAME grubunda  $P_1$  ve  $P_3$  latenslerinin, diğer hipertansif gruplarla karşılaştırıldığında daha fazla uzadığı gözlenmiştir.

Tepeden-tepeye genlik değerlerine bakıldığında; DOCA grubunda  $P_1N_1$  ve  $N_1P_2$  genliklerinin, kontrole göre yükseldiği bulunmuştur. L-NAME grubunda ise,  $P_1N_1$  genliğinin yükselirken,  $P_2N_2$  genliğinin azaldığı saptanmıştır.

## ABSTRACT

In literature, even though there are many informations about the complications of hypertension, informations of concerning its influence on visual evoked potentials (VEPs) are rare. In the previous studies it was pointed out that hypertension induces changes on VEPs. However, it has not yet been clarified which models of hypertension are more effective on VEP changes. In our study aiming to highlight this subject 60 rats has been used to.

The rats were divided into 6 groups as; control, sham, DOCA, 2K-1C, 1K-1C and L-NAME. In DOCA group after a right nephrectomy, the rats were treated twice weekly with deoxycorticosterone acetate (DOCA), which was administered subcutaneously (15 mg/kg) and 1% NaCl added to their drinking water. In 2K-1C group, a silver clip (0.2 mm) was placed on the left renal artery, however in 1K-1C group, the right kidney was removed and a silver clip with a 0.2 mm gap was placed on the left renal artery. N-omega-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) was injected intraperitoneally at a dose of 50mg/kg/day (75 days) to the animals of L-NAME group to induce hypertension via a non-selective inhibition of NOS.

At the end of experimental period (10 weeks), visual evoked potentials (VEPs) were recorded from animals. Subsequently, brain and retina tissues of the animals were removed for the measurement of biochemical parameters.

Blood pressure of the hypertensive animals (DOCA, 2K-1C, 1K-1C, L-NAME) was significantly increased, compared with the control and sham. However, there was no significant difference in blood pressure among the hypertensive groups.

Plasma renin levels, increased in 2K-1C and L-NAME groups v.s. control, whereas decreased in DOCA group; but no changes was observed in 1K-1C group.

Brain TBARS levels were increased significantly in all hypertensive groups with respect to the control. Compared with the other hypertensive groups, brain TBARS levels of DOCA group were found to be much more increased. Retina TBARS levels were found to be significantly increased in DOCA, 1K-1C and L-NAME groups, but there was no significant change in the 2K-1C group.

Brain nitrite level was found to be increased in DOCA, whereas decreased in 2K-1C, 1K-1C and L-NAME groups compared with the control. On the other hand, with respect to the control rats, retina nitrite levels were decreased in 2K-1C, 1K-1C and L-NAME groups, but no significant alteration was observed in DOCA group.

$P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$  and  $P_3$  components of VEPs were found to be prolonged in the hypertensive groups compared with the control and sham.  $P_1$  and  $P_3$  latencies of the L-NAME rats were delayed much more with respect to the other hypertensive animals.

Results obtained from amplitudes indicates that,  $P_1N_1$  and  $N_1P_2$  amplitudes of DOCA group were increased. Whereas, in L-NAME group the amplitud of  $P_1N_1$  increased and the amplitud of  $P_2N_2$  decreased.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	iii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vii
<b>GİRİŞ</b>	1
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Esansiyel Hipertansiyon	6
2.1.2. Sekonder Hipertansiyon	7
2.1.3. Arteriyel Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri	8
2.1.4. Hipertansiyonun Neden Olduğu Vasküler Değişiklikler	12
2.1.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları	17
2.2. Görsel Uyarılma Potansiyelleri (VEP)	18
2.2.1 VEP Kaydı	18
2.2.2. Uyarının Koşullarındaki Değişimin Bir Fonksiyonu Olarak VEP	19
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	22
3.1. Hipertansiyon Modelleri	22
3.2. Kan Basıncı Ölçümü	22
3.3. Görsel Uyarılma Potansiyellerinin Kaydedilmesi	23
3.4. Biyokimyasal Yöntemler	23
3.4.1. Dokuların Homojenizasyonu	24
3.4.2. Doku Thiobarbitürik Asid Reaktif Ürünlerinin Ölçümleri	24
3.4.3. Nitrit Tayini	24
3.4.4. Protein Tayini	24
3.5. Plazma Renin Aktivitesi Tayini	25
3.6. İstatistiksel İşlem	25
<b>BULGULAR</b>	26
4.1. Genel Görünüm	26
4.2. Kan Basıncı	26
4.3. Besin ve Su Tüketimleri	26
4.4. Ağırlık Değişimi	28
4.5. Böbrek Ağırlığı	30
4.6. Kalp Ağırlığı ve Kalp İndeksi	30
4.7. Plazma Renin Aktivitesi Sonuçları	30
4.8. TBARS Sonuçları	34
4.9. Nitrit Sonuçları	37
4.10. VEP Sonuçları	40
<b>TARTIŞMA</b>	43
<b>KAYNAKLAR</b>	49
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	58

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DNA	Deoksiribonükleik asit
VEPs	Görsel Uyarılma Potansiyelleri
DOCA	Deoksikortikosteron Asetat
2K-1C	2 Böbrek- 1 Klip
1K-1C	1 Böbrek- 1 Klip
L-NAME	N-nitro-L-arginin metil ester
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
HT	Hipertansiyon
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
OKB	Ortalama Arteriyel Basıncı
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
PRA	Plazma Renin Aktivitesi
Ang II	Anjiotensin II
ONOO <sup>-</sup>	Peroksinitrit
SOD	Süperoksit Dismutaz Enzimi
•O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Superoksit Anyonu
ET-1	Endotelin 1
COX-1	Siklo-oksijenaz-1
EPs	Endoperoksidler
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandin H <sub>2</sub>
TXA <sub>2</sub>	Tromboksan A <sub>2</sub>

EDCF	Endotel Bağımlı Kasılma Faktörü
FVEP	Flaş Görsel Uyarılma Potansiyeli
PR-VEP	Patern Değişmeli Görsel Uyarılma Potansiyeli
GABA	Gamma Amino Butirik Asit
TBARS	Tiobarbitürik Asit Reaktif Ürünleri
NaOH	Sodyum Hidroksit
ANOVA	Varyans Analizi
MDA	Malondialdehid
NaCl	Sodyum Klorür
IGL	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IP3	İnozitol Trifosfat
PKC	Protein Kinaz C
GSH	Glutatyon
GSNO	S-Nitrosoglutatyon
NMDA	N-metil D-aspartat
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat
HO-1	Hemoksijenaz-1
HCl	Hidrojen Klorür

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1	Arteriyel hipertansiyonun yaşa ve cinsiyete göre görülme sıklığı	3
2.2	Hipertansiyon oluşumunda sodyumun rolü	7
2.3	Beyaz ve siyah erkek ve kadınlardaki hipertansiyon görülme sıklığı	8
2.4	Yaşa ve cinsiyete göre ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları	9
2.5	Kadın ve erkekte alkol tüketimi ile ortalama sistolik kan basıncı arasındaki ilişki	10
2.6	Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler	11
2.7	Vasküler büyümede yer alan birçok pressör hormonun etkisiyle hipertansiyon gelişmesi	13
2.8	Hipertansiyonda damarlarda gözlenen remodeling olayı	14
2.9	Serbest radikaller tarafından nitrik oksit in oksidasyonu	15
2.10	Damarda endotelinin ve nitrik oksit in etkileri	16
2.11	Hipertansiyon ve aterosklerozun iskemik kalp hastalığı yönünden ilişkisi	17
2.12	Görsel uyarılma potansiyelleri ve komponentleri	21
4.1	Grupların haftalık ağırlık değişimi	29
4.2	Plazma renin aktivitesi	33
4.3	Beyin TBARS düzeyleri	35
4.4	Retina TBARS düzeyleri	36
4.5	Beyin Nitrit düzeyleri	38
4.6	Retina Nitrit düzeyleri	39



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1	Erişkinlerde hipertansiyonun sınıflaması	4
2.2	Hipertansiyonun sebepleri ve sınıflandırılması	5
4.1	Tüm grupların başlangıç ve son hafta kan basıncı ortalamaları	27
4.2	Kontrol ve deney grubu hayvanlarının vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri	28
4.3	Kontrol ve deney grubu hayvanlarının sağ ve sol böbrek ağırlıkları, kalp ağırlıkları ve kalp indeksleri	31
4.4	Kontrol ve deney grubu hayvanlarının plazma renin aktivitesi sonuçları	32
4.5	Retina ve Beyin IBARS değerleri	34
4.6	Retina ve Beyin Nitrit değerleri	37
4.7	Latens değerlerinin ortalama ve standart sapmaları	41
4.8	Genlik değerlerinin ortalama ve standart sapmaları	42

## GİRİŞ

Sistolik basıncın kronik olarak 140 mmHg, diastolik basıncın 90 mmHg değerlerinden daha yüksek olduğu duruma hipertansiyon denir. Hipertansiyonun ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, hormonal ve nöral sistemler, ayrıca damarlardaki intrinsek değişiklikler rol oynamaktadır. Hastalığın gelişmesinde kardiak debi yüksek olabilir veya kardiak debi normal olmakla birlikte total periferik direncin yüksek olması, vasküler yapının yüksek kan basıncının sürdürülmesinde ne kadar önemli bir rol oynadığını göstermektedir (1,2) Damar düz kasındaki yapısal değişikliklerin yanında, birçok hipertansiyon modelinde bazal sempatik tonda, norepinefrin ve adrenal katekolamin döngüsünde veya sentez hızında bir artma olduğu saptanmıştır (3,4)

Hipertansiyonun zamanla ciddi kardiovasküler komplikasyonlara yol açması –sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, arteriyel anevrizma – ayrıca felç, progresif böbrek yetmezliği meydana getirmesi ve nisbeten sık görülmesi nedeniyle önemli bir klinik sorun ve sağlığı bozucu ciddi bir etken olduğu bilinmektedir (5). Sistolik ve diastolik basınçtaki yükselmenin kardiovasküler hastalık riskine katkısı yaşa göre değişmektedir. Yaşlı hipertansif hastalarda, kardiovasküler morbidite ve mortalite, diastolik basınçtan ziyade sistolik basınçtaki yükselme ile daha yakından ilişkilidir. Yaşlı olmayan olgularda ise bunun tersi geçerlidir (5) Hipertansiyonun komplikasyonlarının riski sadece sistolik, diastolik kan basıncına ve yaşa değil, aynı zamanda ırk, cinsiyet, vasküler son organ hasarının ve koroner kalp hastalığının varlığına da bağlıdır (6)

Beyin kanaması ve beyin enfarktüsünün gözlenen en önemli risk faktörlerinden biri hipertansiyondur. Deneysel hipertansiyon modellerinde beyinde, kollajen, aktin ve myozin miktarlarında, reseptör sayılarında, myelin yapısında, serebral damarların morfolojisinde ve fonksiyonunda anormalliklerin olduğu saptanmıştır (7,8).

Hipertansiyonda lipid peroksidasyonunun arttığını, antioksidan enzimlerin azaldığını bildiren yayınlar (9,10,11) olmasına rağmen, bunun beyin ve görsel sistemi nasıl etkilediği henüz tam bilinmemektedir. Buna dayanarak çalışmamızda lipid peroksidasyon indeksi TBARS ölçülerek bu soruya yanıt aranmıştır

Hipertansiyonun santral etkisine ilaveten, anterior iskemik optik nöropati ve retinopati oluşturduğu dikkate alındığında görsel sistemi, dolayısıyla görsel uyarılma potansiyellerini (VEPs) etkilemesi en doğal beklentidir. Zira VEP'lerin görsel sistem değişikliklerini en hassas biçimde ortaya koyan güvenilir bir elektrofizyolojik yöntem olduğu çok sayıda araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (12,13,14,15). Diğer yandan bu potansiyellerin optik yoldaki patolojileri erken gösteren bir parametre olduğu da kabul edilmektedir (16,17). Tandon ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada, uzun süreli hipertansiyon hastalarından sadece %26'sında VEP değişikliklerinin olduğu ve VEP'lerin P<sub>100</sub> latensinin uzadığı gözlenmiştir. Çeşitli hastalıkların ve toksik maddelerin VEP'lere olan etkileri ile ilgili yayınların olmasına karşın, hipertansiyonun VEP'leri nasıl etkilediği ile ilgili araştırmalar yok denecek

kadar azdır. Ayrıca, literatürde insanlar ile ilgili bu çalışmalarda hipertansiyonun VEP'leri etkilediği bildirilmekle birlikte, hipertansiyonun hangi modelinin daha fazla etkili olduğu ve VEP'leri hangi faktörlere bağlı olarak etkilediği açıklığa kavuşturulamamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada, farklı hipertansiyon modellerinin VEP'leri nasıl etkilediği saptanarak henüz bilinmeyen bu konuya önemli ve kapsamlı bilgiler katılmıştır. Deneysel olarak oluşturulan dört hipertansiyon grubunun mekanizması birbirinden farklıdır. DOCA grubunda sodyum ve su tutulumunun yanısıra sempatik sinir sisteminin aktivitesinde bir artış meydana gelmektedir. 2K-1C modelinde tek böbrek iskemisi oluşturulduğu için renin anjiotensin sistemi kan basıncının yükselmesinde katkıda bulunmaktadır. 1K-1C grubunda ise sıvı volümündeki artıştan kaynaklanan hipertansiyon gelişmektedir. L-NAME grubunda damarlarda vazodilator etki gösteren nitrik oksit'in (NO) yapımı engellendiği için kan basıncı artışı meydana gelmektedir. Deneysel olarak oluşturulan bu hipertansiyon modellerinde VEP değişiklikleri karşılaştırılarak hangi tip hipertansiyonun görsel sistemi, dolayısıyla VEP'leri daha çok etkilediği sorusuna yanıt bulmaya ve bu değişiklikleri oluşturan mekanizma aydınlatılmaya çalışılmıştır.

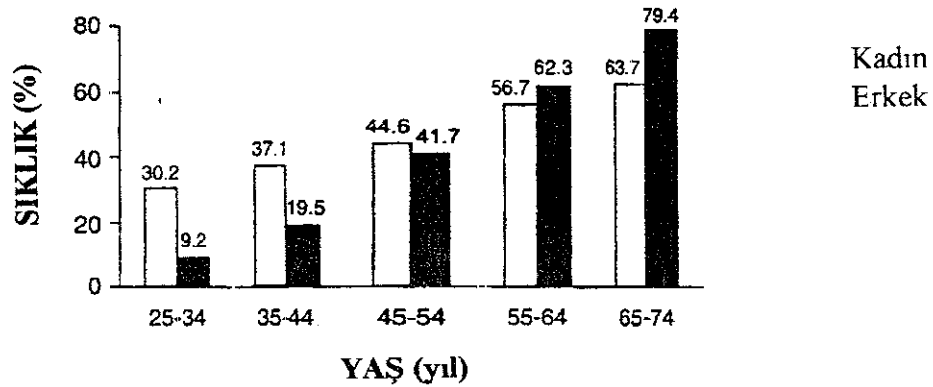
## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT), yaygın görülen tıbbi bir problem ve kardiovasküler hasarın güçlü risk faktörüdür (19). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, arteryel kan basıncının yükselmesinin, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve periferik arteryel hasar gibi birçok olayın habercisi olduğu görülmektedir (4,19,20,21,22).

Doğumdan sonra sistolik kan basıncının 70 mmHg, diastolik kan basıncının ise 50 mmHg olduğu bilinmektedir. Yaşla birlikte sistolik kan basıncı artmaya başlar ve normal yetişkin kişilerde 80-120 mmHg değerine ulaşır. Sistolik kan basıncı 80 yaş civarında 140 mmHg'ya kadar artar. Diastolik kan basıncı daha yavaş yükselir ve 50'li yaşlardan sonra ya sabit bir değerde kalır veya azalmaya başlar (19).

Genel toplumda hipertansiyon, 18-29 yaşları arasında %4 sıklıkla görülmektedir. Yaşla birlikte hipertansiyon görülme olasılığı artar (23). 60 yaş üzeri kişilerde sıklık %50-60'tır ve bunların kan basıncı 140/90 mmHg'nın üzerindedir (4,6,19). Bayanlar, erkeklere göre hipertansiyonu daha iyi tolere etmektedirler, ayrıca siyah ırkın kan basınçları da bütün yaşlarda daha yüksektir (4,6) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Arteryel hipertansiyonun yaşa ve cinsiyete göre görülme sıklığı (21)

Sistolik kan basıncının (SKB) 120 mmHg'dan daha az, diastolik kan basıncının (DKB) ise 80 mmHg'dan daha az olması optimal kan basıncı olarak tanımlanır. Kan basıncı değerlerine göre hipertansiyonun sınıflandırılması Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Erişkinlerde hipertansiyonun sınıflaması (19)

Derece	SKB mmHg	DKB mmHg
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normalin üst sınırı	130-139	85-89
Hipertansiyon		
Hafif	140-159	90-99
Orta	160-179	100-109
Ağır	180-209	110-119
Çok Ağır	≥ 210	≥ 120

Hafif derecedeki hipertansiyon, en sık rastlanan durumdur-(%80), buna karşın hipertansiyonun çok ağır derecesi en az görülenidir (19)

Vakaların %80-92'sinde hipertansiyon için etiyolojik bir faktör saptanamamakta ve bu grup "Primer Hipertansiyon" veya "Esansiyel Hipertansiyon" olarak bilinmektedir. %8-20 vakada hipertansiyona neden olan faktörler saptanabilmekte ve bunların tümüne "Sekonder Hipertansiyon" ismi verilmektedir (4,24,25,26). Hipertansiyonun sebepleri ve sınıflandırılması Tablo 2.2'de sunulmaktadır.

Tablo 2.2. Hipertansiyonun sebepleri ve sınıflandırılması (27)

**Sistolik ve diastolik hipertansiyon**

**A. Primer (esansiyel veya idiopatik) hipertansiyon**

**B. Sekonder hipertansiyon**

**1. Renal hastalıklar**

**a. Renal parankimal hastalıklar**

- Akut glomerulonefrit
- Kronik glomerulonefrit
- Kronik pyelonefrit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Diabetik nefropati
- Hidronefroz
- Amiloidoz
- Üreter obstruksiyonu

**b. Renal arteriyal hastalıklar**

(Renovasküler hipertansiyon)

- Non atherosklerotik renal arter hastalığı (fibroz displasi)
- Atherosklerotik renal arter hastalığı
- Renal arter anevrizması
- Renal arter embolileri
- Renal arterin ekstrasvasküler kompresyonu (tümör, fibroz)
- Perinefritik kese

**c. Böbrek tümörleri; Willms tümörü, renin üreten tümör**

**d. Renoprival**

**e. Primer Na<sup>+</sup> retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)**

**2. Endokrin hastalıklar**

**a. Tiroid**

- Hipertroidi
- Hipotroidi
- Hashimoto tiroiditi

**b. Adrenal**

**I. Kortikal**

- Cushing hastalığı veya sendromu
- Primer aldesteronizm
- Adenoma
- Bilateral hiperplasi
- Adrenal enzim eksikliği

**2. Medüller: feokromasitoma**

**c. Akromegali**

**d. Hiperkalsemik hastalıklar; hiperparatroidi**

**e. Ekstra adrenal kromaffin tümörler**

**f. Karsinoid**

**g. Ekzojen hormonlar**

- Östrojen
- Mineralokortikoidler
- Sempatomimetikler
- Triamin içeren besinler ve MAO inhibitörleri
- Glikokortikoidler

**3. Aort koarktasyonu**

**4. Gebeliğe bağlı hipertansiyon**

**5. Nörolojik hastalıklar**

**a. İntrakraniyal basınç artışı**

- Beyin tümörleri
- Ensafalit
- Respiratuar alkaloz

**b. Uyku apne sendromu**

**c. Guadrupleji**

**d. Akut porfiria**

**e. Familyal disotonomi**

**g. Guillain - Barre sendromu**

**6. Akut stres durumları**

- Cerrahi girişimler
- Psikojenik hiperventilasyon
- Hipoglisemi
- Yanıklar
- Pankreatit
- Alkolün bırakılması
- Orak hücre krizi
- Postresussitasyon
- Postoperatif

**7. İntravasküler volüm artışı**

**8. İlaç, kimyasal maddeler ve gıda alımları**

- Aşırı alkol alımı
- Aşırı tuzlu diyet alımı
- Adrenal steroidlerin eksojen alımı (doğum kontrol hapları, asthma için alınan steroidler, maligniteler, anabolik steroidler)
- Nezle için alınan ilaçlar (fenilpropanolamin, nasal dekonjestanlar)
- Süt-alkali sendromu: hipervitaminoz D

**9. Spesifik tedavi komplikasyonları**

- Antidepresan tedavi (trisiklikler vs)
- Kronik steroid alınması
- Siklosporin alınması
- $\beta$ -adrenerjik agonistlerin alınımı
- Radyasyon nefriti, arterit

**10. Vasodilatör doku enzimlerinin yetersizliği**

PG, kalikrein, EDRF vb

**II. Sistolik hipertansiyon**

**A. Kalp debi artışı**

- AY
- AV fistül, PDA
- Hipertroidi
- Kemiğin paget hastalığı
- Beriberi hastalığı
- Hiperkinetik dolaşım

**B. Aort elastikiyetinde azalma**

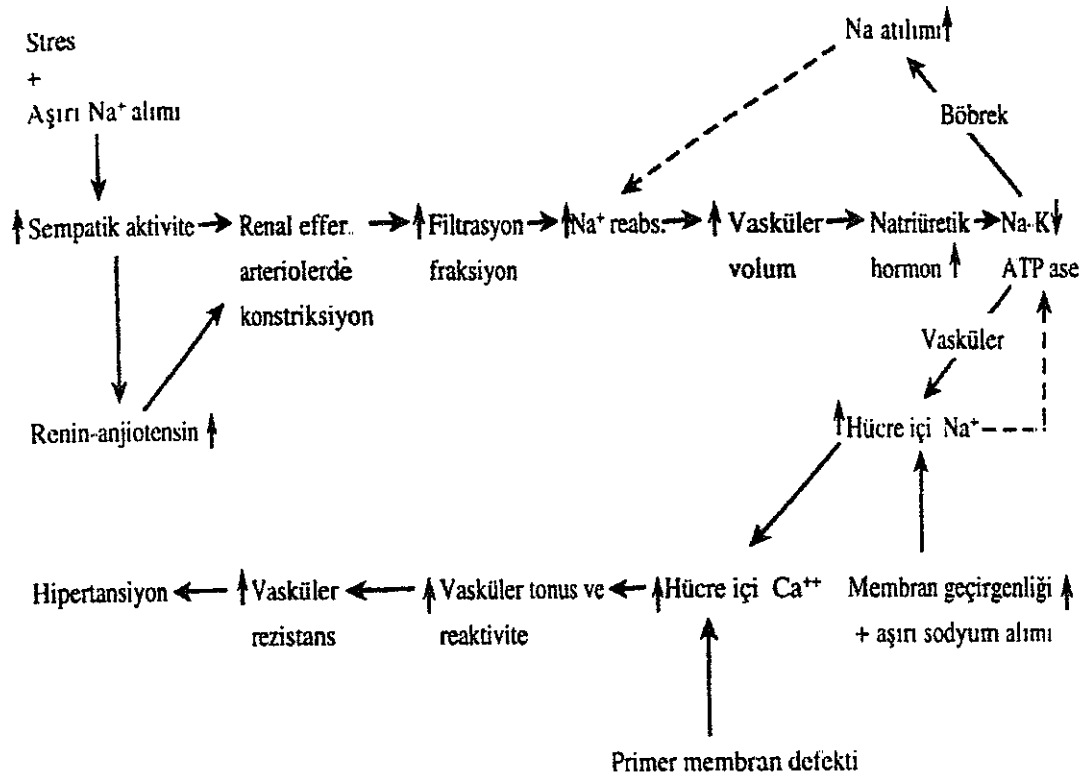
### 2.1.1. Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Oluşmasında poligenetik kalıtım ve ayrıca çevresel faktörler rol oynar. Temel bozukluk, total periferik damar direncinin yükselmesidir. Bu olay esas olarak prekapiller rezistans damarlarındaki yapısal bozukluğa bağlıdır. Hipertansiyona maruz kalan damarlar, insanda ve deneysel hipertansiyon modellerinde, media tabakasında kalınlaşma, lumende azalma ve ekstrasellüler matrikste artma ile karakterizedir (4,28,29,30,31,32,33). Bu bozukluklara endotel disfonksiyonu eşlik eder, bunun bir göstergesi ise hipertansiyonlularda endotele bağımlı gevşemenin azalmasıdır (34,35,36,37).

Esansiyel hipertansiyonun patogenezi ile ilgili çeşitli bulgular ve görüşler aşağıda belirtilmiştir:

1. Periferik damar direncinin yükselmesinde, sempatoadrenal sistemin etkinliğinde bir artmanın rol oynaması genellikle söz konusu değildir. Ancak az sayıdaki bazı olgularda, o da hastalığın başlangıç döneminde olmak üzere, sempatik sinir sisteminin etkinliğinde bir artma görülür, buna bağlı olarak katekolaminlerin sentez ve metabolizmasında yükselme olur. Bunlar genellikle 40 yaşını geçmeyen genç hastalardır. Esansiyel hipertansiyon olgularında, bazal sempatik etkinlikte artma genellikle olmamakla beraber, damarların sempatik uyarılara karşı tepkisi artmıştır.
2. Sempatoadrenal sistem gibi periferik damar direncini arttıran önemli bir fizyolojik sistem olan renin anjiotensin sisteminin (RAS) etkinliğinde, esansiyel hipertansiyon olgularının yaklaşık %50'sinde bir artma bulunamamıştır, bu etkinliğin göstergesi olan plazma renin aktivitesi (PRA) normal sınırlar içinde bulunmuştur. Olguların ancak %20 kadarında bazal renin salgılanmasında artma ve PRA düzeyinde yükselme vardır (28). Yaş ilerledikçe renin düzeyinde giderek azalma olur, bundan dolayı yaşlı hipertansif hasta popülasyonunda yüksek reninli kesimin sayısı azalır. Düşük reninli olgularda vazokonstriksiyon fazla değildir, kan basıncı yükselmesinin nedeni esas olarak sodyum tutulması ve dolaşan kan hacminin artmış olmasıdır.
3. Esansiyel hipertansiyonun temel nedenlerinden biri olarak ileri sürülen bir bozukluk da, arteriyollerin ve diğer damarların düz kas hücreleri içinde normaldekinden fazla sodyum iyonu birikmesi ve bunun sonucu olarak intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Bu durum esansiyel hipertansiyon patogenezindeki sodyum hipotezinin temelini teşkil eder. Esansiyel hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %60'ı tuza duyarlıdır. Sodyum alımındaki artma, belirgin sodyum ve su tutulumu ile kan basıncında yükselme yapar. Sodyuma duyarlı hastaların bir bölümünde primer bozukluğun böbreklerde olduğu ve böbreklerin sodyum itrah kapasitesinde kalıtsal bir azalma bulunduğu ileri sürülmüştür (Şekil 2.2).





Şekil 2.2 Hipertansiyon oluşumunda sodyumun rolü (27)

- Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, baroreseptörlerin bulunduğu arterlerde damar çeperinin kalınlaşması ve elastikliğinin azalması nedeni ile baroreseptörlerin kan basıncına karşı duyarlılığı azalmıştır (38)

### 2.1.2. Sekonder Hipertansiyon

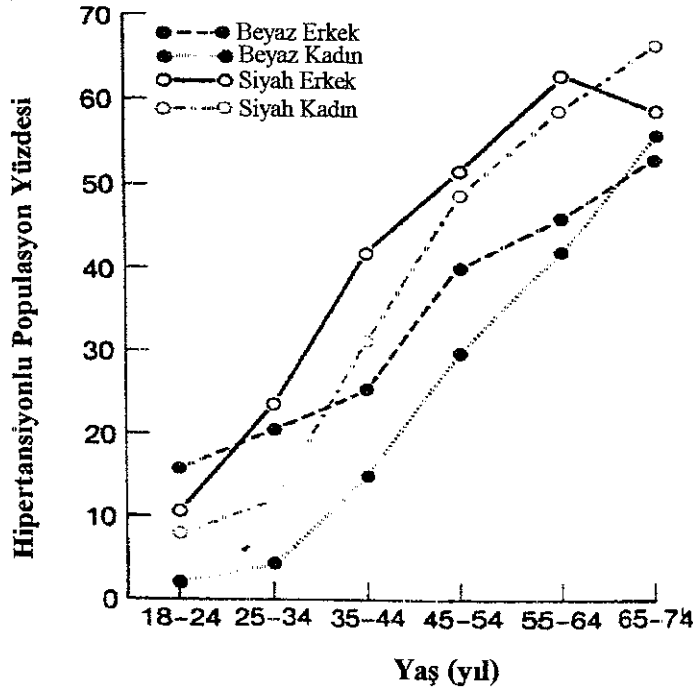
Sekonder hipertansiyon grubunun içinde renovasküler ve renal parankimal sebepler ile endokrin nedenler bulunmaktadır. Renal vasküler hastalıklarda renin salınımı artar. Anjiotensin II miktarının yükselmesi ile periferik vazokonstriksiyon sağlanır, ayrıca aldosteron salınımı da uyarılır. Aldosteron sekresyonu distal nefron, kolon ve tükrük bezlerinin epitelyel hücreleri boyunca sodyum transportunu stimüle eder. Böbreklerde, sodyum ve su tutulumu artar ve ekstrasellüler sıvı kompartmanı genişler (24). Adrenal medulla ve korteks tümörleri de sekonder hipertansiyonun en sık nedenleri arasındadır. Feokromositoma'da, adrenal medullada katekolamin salgılayan adenom bulunur. Adrenal kortikal adenomların kortizol veya aldosteron salgılaması da hipertansiyona neden olur. Tüm bu sebeplerin ortadan kaldırılması, cerrahi girişimlerle veya ilaç tedavisiyle mümkün olmaktadır.



### 2.1.3. Arteriyel Hipertansiyon İçin Risk Faktörleri

#### İrk:

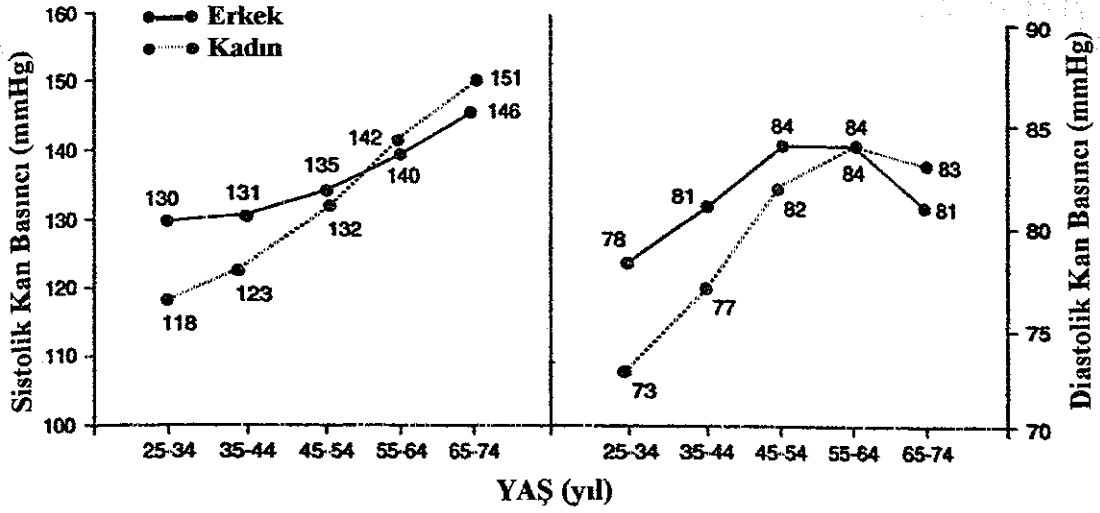
Siyah ırkta beyaz ırka göre hipertansiyondan kaynaklanan ölüm oranı daha sıktır. Zencilerde sıvı alınımları yüksek, renin aktivitesi düşüktür. Ancak zengin besin alışkanlıkları göz önüne alındığında zencilerin aşırı sodyum alınımlarının olduğu ve düşük potasyum ile beslendikleri ortaya çıkmaktadır. Bu ırka mı yoksa besin alışkanlığına mı bağlıdır bunu ayırt etmek zordur (4)



Şekil 2.3. Beyaz ve siyah erkek ve kadınlardaki hipertansiyon görülme sıklığı (4)

#### Cinsiyet:

Gerek Dünya Sağlık Örgütü'nün 35-64 yaş arasında yaptığı çalışmalarda, gerekse sanayileşmiş toplumlarda 54 yaşına kadar yapılan araştırmalarda, menopozdan önce kadınlarda hipertansiyon yüzdesi erkeklerden daha azdır. Menopozdan sonra ise bayanlarda hipertansiyon daha önemli bir sorun haline gelmektedir (19,39).



Şekil 2.4. Yaşa ve cinsiyete göre ortalama sistolik (sol) ve diastolik (sağ) kan basınçları (21)

#### Genetik:

Hipertansiyon, değişik genlerin değişik çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu oluşan bir hastalıktır (21). Arteriyel kan basıncı üzerine genetik faktörlerin etkisini incelemek için seçici klonlama ile hipertansif sıçan soyu geliştirilmiştir. Bu sıçanlar, yüksek tuz diyeti uygulandığında hipertansif hale gelmektedirler. Dahl-tuza duyarlı sıçanlara yüksek tuz diyeti uygulanıp, normal tuz diyetine geçildikten sonra dahi arteriyel basınç yüksek kalır (28).

#### Erken çevresel faktörler:

Hipertansiyon, fetal hayatta başlayabilir ve çocukluktan yaşlılık dönemine kadar birçok çevresel faktörlerin etkisiyle artabilir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu görülmüştür ki, doğum ağırlığı düşük, doğum sonrası boyutları küçük ve kafatası çapı küçük olan bireylerin ileri yaşlarda hipertansif olma riskleri fazladır (21).

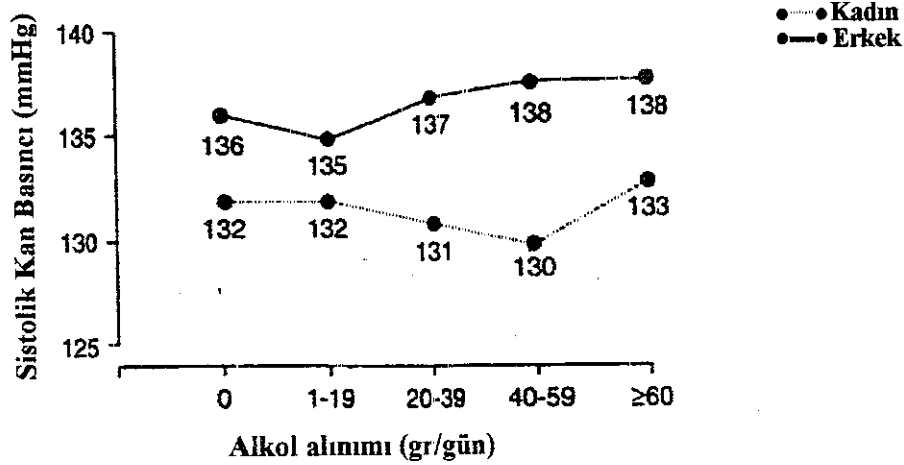
#### Beslenme ile ilgili faktörler:

- Tuz alımı: 35 yıl önce, Dahl ve arkadaşları, oluşturdukları hayvan modelinde bir gen ile bir çevresel faktör olan tuz alımı arasında etkileşim sonucu kan basıncında hızlı bir artma meydana geldiğini görmüşlerdir. Ayrıca Dahl ilk olarak insanlarda üriner tuz atılımı ile hipertansiyon sıklığı arasında korelasyon bulmuştur. Yine Denton, şempanzelerde 20 aylık tuz alımı periyodu sonucunda, kan basıncında artma olduğunu gözlemiştir. Genetik yatkınlık tuza olan duyarlılığı etkileyebilir. Tuza duyarlılık ırkla da ilgilidir. Siyah ırkta tuza duyarlı hipertansiyondaki sıklık (%73), beyaz ırkta (%56) göre daha yüksektir. Tuza duyarlılık, homozigot haptoglobulin 1-1 genotipi ile yakından ilgilidir ve yaşla birlikte artar, bu da daha sonraki yıllarda böbrek fonksiyonlarında değişikliğe sebep olur. İlginç bir diğer etkileşim de stres

koşulları ile tuz alımı arasında, Staessen ve arkadaşları tarafından gözlenmiştir. Kan basıncının, strese maruz kalan ve yüksek tuz alan hastalarda, sakin ve huzurlu yaşayan ve yüksek miktarda tuz tüketen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu da stres faktörü altında tuz alımının, sempatik sinir sistem aktivitesine uyarıcı veya tetikleyici olarak etki ettiğini gösterir. Diğer olası bir patolojik yolak da, tuza duyarlı şahıslarda insülin sekresyonunun artması, bunun sonucunda hiperinsülinemi oluşması ve de hayvan modellerinde gösterildiği gibi, nitrik oksit sentazın (NOS) azalmasıdır, ki sonuçta natriüreziste azalma ile kan basıncında bir artış meydana gelmesidir (21).

- Potasyum alımı: Bu uygulamanın, hipertansiyona karşı korumada rol aldığı yapılan çalışmalar sonucu gösterilmiştir. 300 normotensif hemşire üzerinde yapılan çalışmada, 16 hafta süreyle 40 mmol/gün dozunda potasyum alan grubun sistolik kan basıncı plasebo grubuna göre -2 mmHg daha düşük bulunmuştur. Bu farkın küçük olmasına karşın anlamlı olduğu görülmüştür. Sebze ve meyvelerden oluşan yüksek potasyumlu diyet ise, sistolik kan basıncını 5.5 mmHg ve diastolik kan basıncını 3.0 mmHg düşürmüştür. Araştırmacılar, yüksek potasyum alımını, korumada ve arteriyel hipertansiyonun tedavisinde önermektedirler (21).

- Alkol alımı: Uzun süreli alkol tüketimi kan basıncını artırır. Kan basıncı ile alkol arasındaki korelasyon, yaşa ve cinsiyete bağlıdır (Şekil 2.5). Hipertansif hastalarda alkol alımının azaltılması, sistolik ve diastolik kan basınçlarını azaltır ve antihipertansif ilaçlara olan gereksinimi de ortadan kaldırabilir.

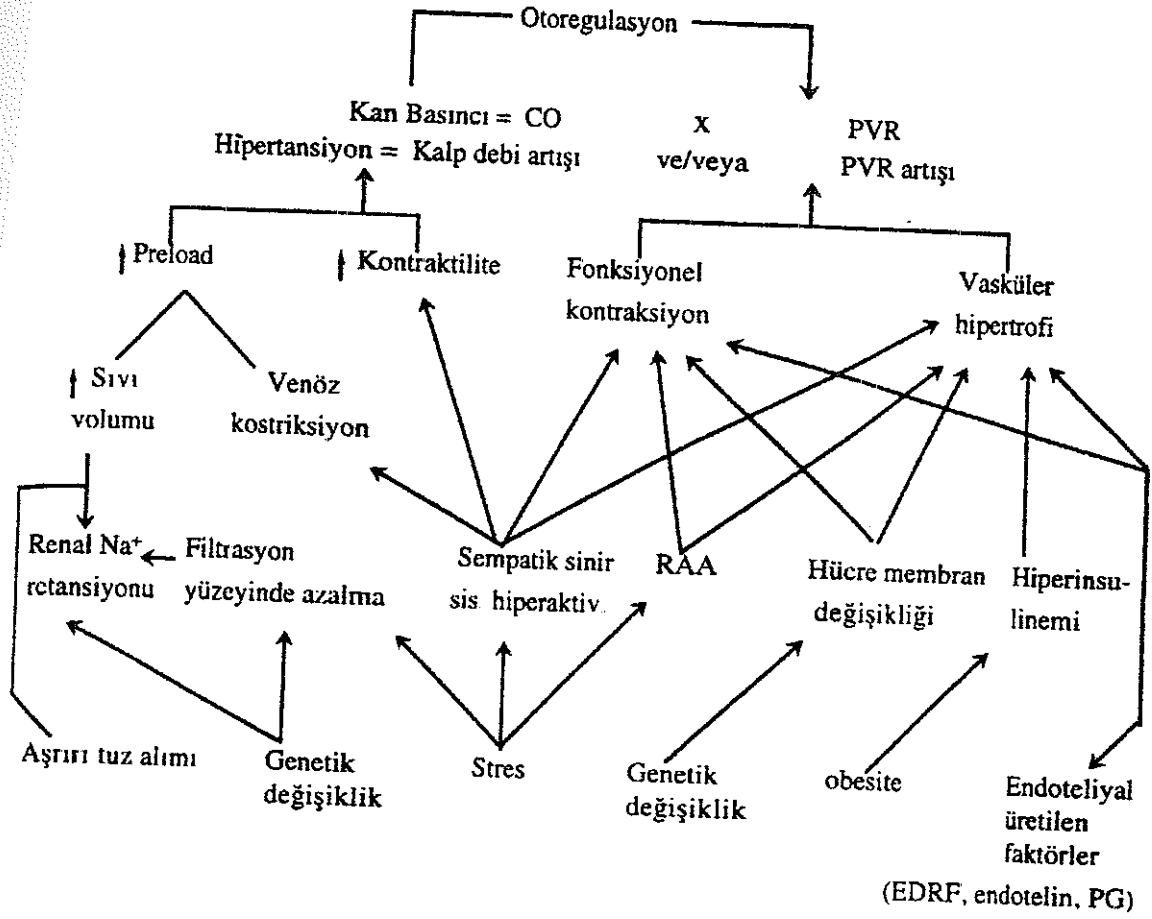


Şekil 2.5. Kadın ve erkekte alkol tüketimi ile sistolik kan basıncı arasındaki ilişki (21)

Uzun süreli alkol içiminin kan basıncına hangi mekanizma ile etki ettiği henüz bilinmemekle birlikte; katekolaminleri artırması, hücrelerde sodyum-lityum antiportunu bozması veya insülin duyarlılığını azaltması gibi birkaç olasılık söz konusu olabilir. Erkeklerde, alkol tüketimi toplam hipertansiyon nedenlerinden %7-11'ini oluşturur (21,39).

- Obezite: Günlük enerji alımı 1000-1500 kcal arasında azaltılırsa, sistolik kan basıncı -5.4 mmHg ve diastolik kan basıncı -3.3 mmHg arasında azalır (21).

Kan basıncına etki eden ve kontrolünde yer alan faktörler Şekil 2.6'da sunulmuştur.



Şekil 2.6. Kan basıncı kontrolünde yer alan faktörler (27)

#### 2.1.4. Hipertansiyonun neden olduğu vasküler değişiklikler

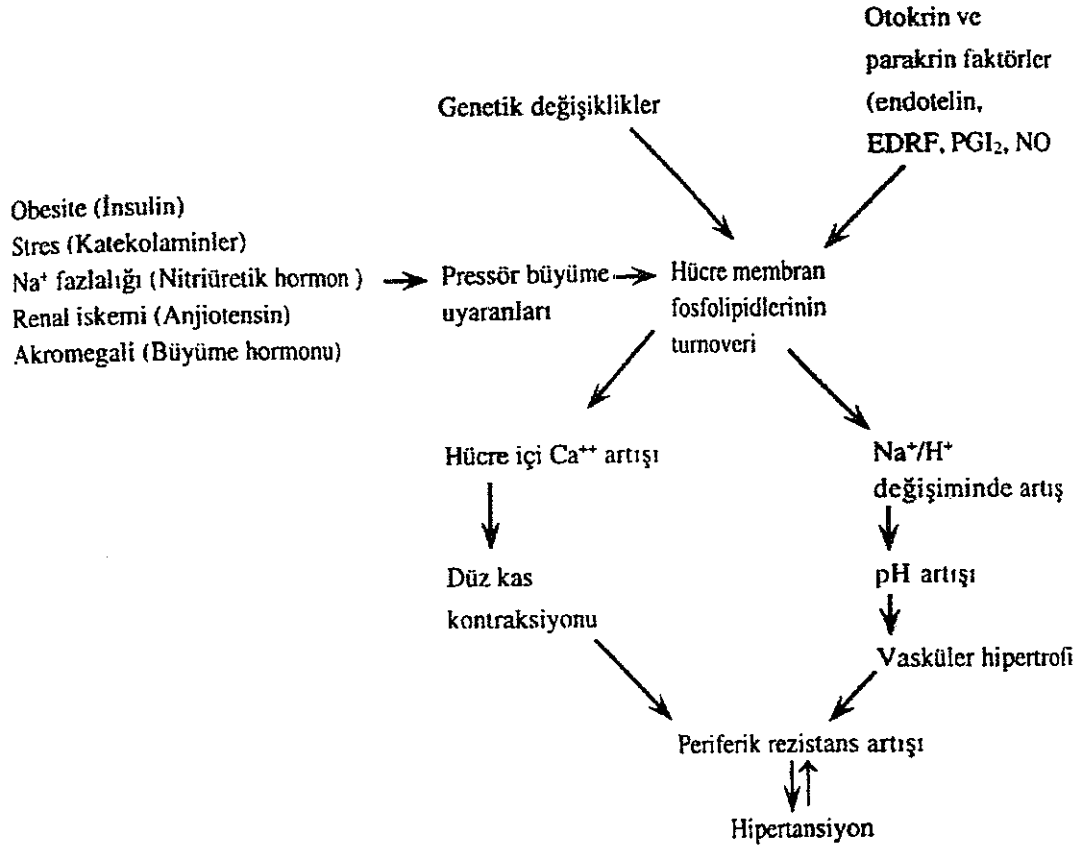
Hipertansiyonun gelişme aşamasında, kalp debisinin normal ve total periferik direncin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç vasküler yapının yüksek kan basıncının sürdürülmesinde ne kadar önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur(1,2).

Hipertansiyonun meydana getirdiği vasküler değişiklikler şu olguları kapsar:

1. Büyük arter ve arteriyollerde duvar kalınlaşması (hipertrofi)
2. Artmış duvar/lumen oranına göre küçük arterlerin yeniden düzenlenmesi (remodelling)
3. Mikrosirkülasyonda damar sayısının azalması (rarefaction)
4. Küçük arterlerin uzaması ve kıvrımlı bir yapı kazanması
5. Endotelial disfonksiyon
6. Hücre membran değişiklikleri

#### 1. Hipertrofi

Tarihte, yapısal kardiovasküler değişiklikler daha arteriyel kan basıncı ölçülmeden açıkça tarif edilmiştir. Örneğin 1868 yılında George Johnson arteriyel duvarında oluşan media tabakasının hipertrofisinden bahsetmiş ve aynı değişikliklerin küçük venlerde görülmediğine işaret etmiştir (30). Hipertansiyon, arteriyel media kalınlığında bir artışa sebep olur, bu da duvar gerilimini artırır (4,29,30,31,32,33,38,40,41). Arteriyel medianın lameller birimleri, düz kas hücrelerinden ve destek doku bileşenlerinden- kollajen, elastin, proteoglikan ve fibronektinler oluşmaktadır. Hipertansiyon sırasında lamellar ünitelerin sayısı rölatif olarak sabit kalır ve duvar kalınlığındaki artış, hem hücresel kitle hem de destek doku içeriğindeki artışla sağlanır. Artmış kas kitlesi, ya hücre boyutundaki büyüme (hipertrofi) ile veya hücre sayısındaki artışla (hiperplazi) açıklanabilir. Hayvan modeli çalışmalarında, düz kas hipertrofinin büyük arteriyel damarlarda, hiperplazinin ise daha çok küçük arter ve arteriyollerde olduğu gösterilmiştir (31). Deneysel hipertansiyon modellerinde, düz kas hücreleri tarafından üretilen arteriyel kollajen, elastin, proteoglikan ve fibronektin miktarının artması yukarıdaki bilgileri destekler niteliktedir. Ayrıca bazı hormonların da, damarlarda hipertrofi oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.7)



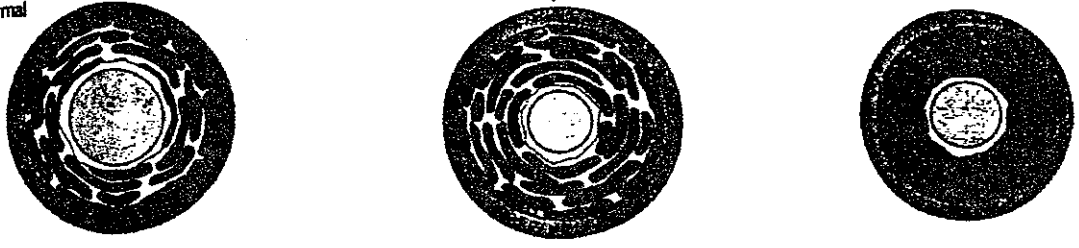
Şekil 2.7. Vasküler büyümede yer alan birçok pressör hormonun etkisiyle hipertansiyonun gelişmesi (27)

## 2. Remodeling (Yeniden yapılanma)

Media/lümen oranının artmasıdır. Bu süreç esnasında, lümen etrafındaki hücreler yeniden düzenlenir, fakat mediadaki hücrelerin sayısı ve boyutunda bir artış olmaz (4,32,42,43,44,45,46,47). Remodeling süreci daha çok küçük direnç damarlarında gözlenirken, hipertrofi esansiyel hipertansiyonun erken döneminde büyük arterlerde görülür. Renal hipertansif kişilerin küçük direnç arterleri daha yüksek Ang II düzeylerine maruz kaldığı için, vasküler büyüme bunlarda daha belirgindir, buna karşın esansiyel hipertansiyonda remodeling daha ön plandadır. Cilt altı dokudaki arteriyollerin media kalınlığının internal çapa oranı normotensiflerde %26 iken, dört hipertansif çalışmada %62'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Duvar kalınlığı/lümen oranı arttığı için, direnç damarları uyarıldığında daha yüksek duvar stresi ve intraluminal basınç gelişir. Remodeling olayının geriye döndürülmesi hipertansiyonu geriletir mi, bu hala bir araştırma konusudur (48).



Normal



Şekil 2.8. Hipertansiyonda damarlarda gözlenen remodeling olayı (48)

### 3. Rarefaction (Damar sayısının azalması)

Doku başına düşen arteriyol ve kapillerlerin azalmasıdır ve değişik hipertansiyon modellerinde gösterilmiştir (48). Hipertansiyonda serebral vasküler rarefaction, beyindeki bir pencereden fotoğraf çekerek izlenmiştir. Kortikal yüzeyin damar yapısı sedatif ve spontan hipertansif sıçanlarda aylık olarak haritalanmıştır ve normotensiflerin arteriyol sonlanma noktaları hipertansiflere göre %25 fazla, venüler sonlanma noktaları ise %18 daha fazla bulunmuştur. Ayrıca spontan hipertansif sıçanlarda anastomozlar da azalmıştır (49).

### 4. Uzunluk ve kıvrımlı yapı

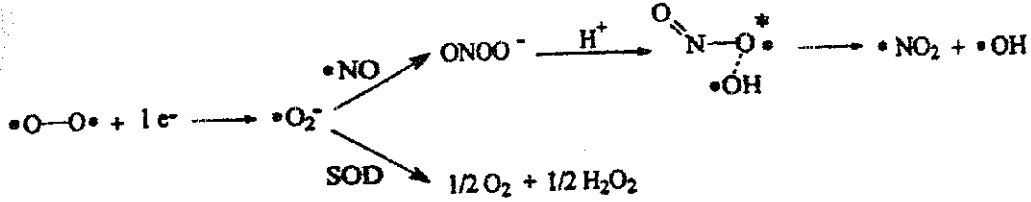
Moody ve arkadaşları, hipertansif ve yaşlı normotensif insanların beyin damarlarında uzama ve artmış kıvrımlı yapı tespit etmişlerdir. Bu iki parametre, vasküler direnci arttırabilir. Sonuç olarak, hipertansiyon ve yaşla birlikte serebral perfüzyon yeteneğinde ve kan akımında azalma eğilimi gözlenebilir (49).

### 5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, platelet adezyon ve agregasyonunu inhibe etmede ve akımı sağlamak için kan damarlarını açık tutmada en önemli düzenleyici role sahiptir. Ayrıca salgıladığı vazodilatatör ve vazokonstriktör bileşikler ile vasküler tonüsün ayarlanmasında anahtar görevini üstlenmektedir (4,36,37,50). Endotelden salınan en önemli vazodilatatör bileşik nitrik oksit'tir (NO). NO, hızlı yapılabilen, damarlarda depo edilemeyen, kısa ömürlü, hücreler içine ve arasına kolayca girebilen bir yapıya sahiptir.

Hipertansiyonda NO salınımı mı azalıyor, yoksa yıkımı mı artıyor ya da NO'ya cevap azlığı mı var, bu henüz açık değildir. 1983 yılında Konishi ve Su ilk defa spontan hipertansif sıçanlarda endotel-bağımlı gevşemenin azaldığını göstermişlerdir (23).

Hipertansif şahıslarda, endotel hücrelerinin mekanik deformasyonu sonucu serbest radikaller üretilir, ki en önemlisi superoksit anyonu ( $\cdot\text{O}_2^-$ )'dur (35,51). Bu radikaller NO'nun oksidasyonunu ve deaktivasyonunu sağlar ve peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşur. Super oksit dismutaz (SOD)'un azaldığı patolojik durumlarda  $\cdot\text{O}_2^-$  miktarı arttığı için peroksinitrit oluşumu artar.  $\text{ONOO}^-$ , kuvvetli bir oksitleyicidir ve hücresel hasara neden olur. Peroksinitrit, fizyolojik pH ile tamponlanarak peroksinitroz aside dönüşür, bundan da hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ ) oluşur (Şekil 2.9)



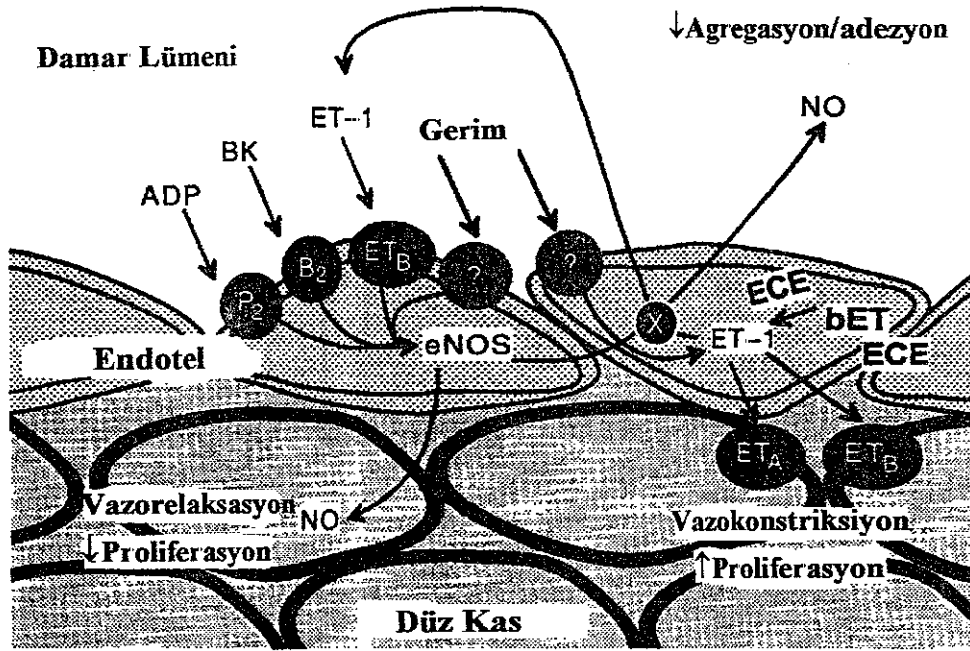
Şekil 2.9. Serbest radikaller tarafından nitrik oksit'in oksidasyonu

Hipertansif kişilerde, serbest radikal üretiminde artma veya SOD aktivitesinde bozukluk, NO'nun büyük oranlarda yıkımına neden olur (35). Normotansif dişi sıçanların torasik aortasında NO oluşumu ve salınımının daha fazla olduğu görülmüştür. Bundan anlaşılıyor ki, cinsiyete bağlı steroid hormonlar, endotele bağlı vasküler cevabı düzenleyebilirler. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda da östrojenlerin kan basıncını büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Oysa ki, testosteron, spontan hipertansif sıçanlarda hipertansiyonun gelişmesine ve sürdürülmesine katkıda bulunabilir. Mekanizması bilinmiyor, fakat kan basıncı yükselişinin Y kromozomu ile ilişkisi olduğu sanılıyor (23).

Endotelden salınan diğer vazoaaktif mediatör endotelin (ET-1)'dir. Endotelin, 21 aminoasitli bilinen en potent vazokonstriktördür. NO salınımı hızlı iken, endotelin üretimi daha uzun sürede olur ve DNA transkripsiyon düzeylerinden başlar. Endotelin, endotel hücrelerin sekreteruar granüllerinde bulunmaz, fakat hipoksi, iskemi ve shear stres gibi faktörler, endotelin m-RNA'sının transkripsiyonunu başlatır ve birkaç dakika içinde sentez edilip salınır (4,51). Endotelin, kas hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Endokrin hormondan çok parakrin etkiler gösterir (51).

Endotel disfonksiyonunda endoteline olan yanıt artar (37,51,52). Normal damarlarda, NO ve endotelin endotel içerisinde üretilir ve düz kasa diffüze olurlar. Bunların üretimi bradikinin, adenosin gibi hücre agonistleri tarafından düzenlenir. Hasarlanmış damarlarda, NO ve endotelin, düz kas tarafından kontrolsüz bir şekilde üretilebilir. Hasarlı düz kasta NO üretimi iNOS'a bağlıdır ve düzensizdir. İkisi arasındaki dengeyi sağlamak için endotelin oluşumu da artırılır (37,42,51).





Şekil 2.10. Damarda endotelinin ve nitrik oksitin etkileri (51)

Arteriyel hipertansiyonun gelişmesinde, siklo-oksijenaz sisteminin (COX-1) aktivasyonu sonucu oluşan vazokonstriktör peptidler önemli bir rol oynar (34,35,53). Asetilkolin'in (ach), vasküler endoteldeki muskarinik M-3 reseptörlerine etki etmesi ile NOS ve siklo-oksijenaz-1 (COX-1) aktivasyonu meydana gelir. Sonuçta, NO ve vazokonstriktör endoperoksidler (EPs) oluşur, bunların arasında en önemlileri prostoglandin H2 (PGH-2) ve tromboksan A2 (TXA-2)'dir. Endotel hücreleri aynı zamanda endotel-bağımlı kasılma faktörlerini (EDCF) de salgılar, ki bunlar NO'yu deaktive eder ve böylece Eps salınımı kolaylaştırılır. Eps vasküler düz kas hücrelerinde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır (34,53).

## 6. Hücre membran değişiklikleri

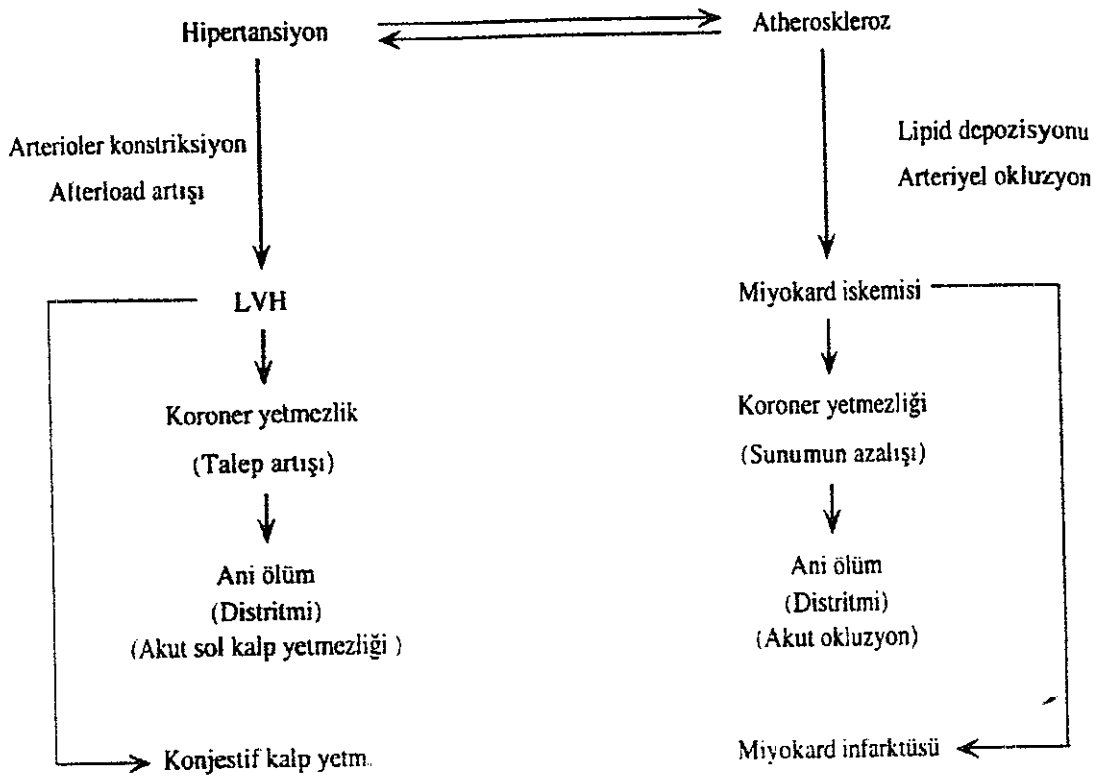
Hücre membranındaki değişiklikler daha çok iyon transport olaylarını kapsamaktadır. Sodyum transport yolağında meydana gelen anormallikler, esansiyel hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur. Hipertansiflerde intrasellüler sodyum düzeyi ölçüldüğünde, normotensiflere göre daha yüksek bulunmuş ve  $Na^+/H^+$  değişim aktivitesinin de arttığı tespit edilmiştir (4).

## 2.1.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları

Hipertansiyonun komplikasyonları, kalp ve vasküler değişiklikler yapan sürekli kan basıncı yüksekliğine ve hipertansiyonla daha hızlı seyreden ateroskleroza bağlıdır. Hedef organ hasarı kişiden kişiye değişmektedir. Zenci erkek ve kadınlarda, hipertansiyonun komplikasyonları beyazlardan daha yüksek oranda bulunmuştur. Spesifik komplikasyonları (27):

- Hipertansif kardiovasküler hastalık
- Hipertansif serebrovasküler hastalık
- Hipertansif böbrek hastalığı

Esansiyel hipertansiyonda morbidite ve mortalitenin esas sebepleri, hipertansiyonun neden olduğu kalp komplikasyonlarıdır (4,54,55,56,57). Bunların arasında konjestif kalp yetmezliği, ventrikül aritmileri, miyokard iskemisi, sol ventrikül hipertrofisi ve ani ölüm yer almaktadır. Sol ventrikül hipertrofisinin, kan basıncının seviyesine, hipertansiyonun süresine ve teşhis tekniğine bağlı olduğu gözlenmiş ve kronik hipertansif hastaların %10-30'unda belirlenmiştir (27) (Şekil 2.11)



Şekil 2.11. Hipertansiyon ve aterosklerozun iskemik kalp hastalığı yönünden ilişkisi (27)

Hipertansiyon; felç olgularında, özellikle intraserebral kanama ve serebral enfarktüslerde majör predispozan sebeptir. Serebrovasküler komplikasyonlar, diastolik kan basıncından ziyade sistolik kan basıncıyla daha yakın ilişkili bulunmuştur. Bu komplikasyonların insidansı antihipertansif tedaviyle en az %50 oranında azaltılabilir (27).

Kronik hipertansiyon nefroskleroza yol açar ve kronik böbrek yetmezliğinin en belirgin sebebidir. Hipertansiyon kaynaklı böbrek hasarı, başarılı tedaviyle (özellikle  $\beta$ -adrenerjik blokerlerle) engellenebilir. Sekonder böbrek hastalığı beyazlardan ziyade zencilerde daha sık görülür (4,27,58,59,60)

## 2.2. Görsel Uyarılma Potansiyelleri ( VEPs )

Görsel uyarılma potansiyelleri (VEPs), görsel bir stimülasyona karşılık korteksin oksipital bölgesinde oluşan ölçülebilir elektriksel yanıtı ve görsel sistemin fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir (12,13,14,15)

VEPs ilk kez Adrian ve Matthews (1934) tarafından ortaya konmuştur. Bu teknik görme keskinliğinin belirlenmesinde, optik nörit, iskemik optik nöropati, demyelinize hastalık ve çeşitli oftalmolojik hastalıkların araştırılmasında kullanılır (61). Tipik bir VEP'ten söz etmek mümkün değildir, çünkü VEP dalgasının biçimi, her tepenin zamanlaması ve derinliği, potansiyelin süresi birçok koşula bağlıdır. Herşeye rağmen iki konuda önemlidir:

1. Duysal olarak aktif ve uyank insanda görsel aktivitenin çalışılabildiği birkaç yoldan biridir
2. Oftalmolojistlerin, görsel bozuklukları teşhis etmesine olanak sağlayan önemli bir yöntemdir.

### 2.2.1. VEP Kaydı

VEP oluşturmak için kullanılan iki tip uyaran vardır:

- Kısa süreli ve değişik şiddetlerde şekilsiz ışık (flaş)
- Şekilli uyaranlar

Flaş ışığının kısa aralıklarla tekrarlanması ile kaydedilen potansiyellere Flaş Uyarılma Potansiyelleri (FVEP) denir. Şekilli uyaran olarak ise genellikle televizyon ekranında oluşturulmuş birbirinin tamamlayıcısı olan -dama tahtası- şekiller kullanılır. Bu şekillerin dönüşümlü olarak yer değiştirmesi ile kaydedilen potansiyellere Patern Değişmeli Görsel Uyarılma Potansiyelleri (PR-VEP) denir. PR-VEP, görsel yollağın uzaysal ve zamansal işleme özelliğini yansıtır. Uyaran direkt olarak elde edilen yanıtı etkiler. Bu yüzden uyaranın uzaysal (büyüklük) ve zamansal

(dönüş hızı), kontrast, renk veya pattern parametreleri, dalga formunu anlamlı olarak değiştirebilir. Bu özellikler, uyarıyı değiştirerek spesifik görsel sistemlerin karakteristik yanıtını izlememize olanak verir (62) PR-VEP'in hem insanlardan hem sıçanlardan kayıtlanabilmesi bunların insanlara uyarlanabilme olasılığını getirmektedir. Fakat insan ve sıçan görsel sistemleri arasında farklılıklar vardır: sıçanlarda renkli görme yoktur ve görme keskinliği daha düşüktür (63). Kullanılan uyarının yanısıra, frekansı, süresi, şiddeti, dalga boyu, büyüklüğü, optik kalitesi, elektrotların yerleşimi, kişinin cinsiyeti ve vücut sıcaklığı da latens ve genlikleri etkiler (17,64,65). Latens ve amplitüd değerlerinin ayrıca aydınlık, kontrast ve dama tahtası paterninin odağı gibi sistematik yollarla veya deneğin görme keskinliği, pupil çapı ve yaşı gibi faktörlerle değiştiği saptanmıştır (66). Görsel uyarımı takiben ortaya çıkan dalgalar negatif (N) ve pozitif (P) olarak gösterilmektedir. Uyarıyı izleyen ilk 10 msn'lik süre içinde oluşan dalgalara kısa latensli VEP'ler, uyarıdan sonraki 10 ile 50 msn içinde oluşan dalgalara orta latensli VEP'ler, 50 ile 300 msn içinde oluşan dalgalara da uzun latensli VEP'ler denir. Latensi 100msn olan pozitif dalgaya da P<sub>100</sub> denir. Uyarı ve denek parametreleri sabit kaldığında P<sub>100</sub> dalgası bireylere göre küçük varyasyonlar gösterir ve normal deneklerde her iki göz arasında 10 msn fark olabilir. P<sub>100</sub> dalgası, oksipital bölgenin orta hattında maksimaldir ve orta hattan ayrıldıkça azalır (66).

VEP kaydetmek için iki tip elektrot düzeneği vardır. Bunlara referansın konumuna bağlı olarak monopolar veya bipolar kayıt denir. Monopolar, bir elektrodun kortikal bölgeye, referansın ise kulak veya mastoid gibi kortikal olmayan bir bölgeye yerleştirilmesi halinde alınan kayıttır. Bipolar kayıta ise, her iki elektrot nöral olarak aktif kortikal bölgelere yerleştirilir ve oluşan dalga bu iki kortikal kaynak arasındaki farkı gösterir. Genellikle VEP çalışmalarında monopolar kayıt, bipolar kayda tercih edilir, çünkü:

- 1) farklı elektrot yerleşiminden ve farklı retinal bölgelerin uyarılmasından dolayı polaritenin tersine çevrilmesi ihtimali vardır; bu yüzden bipolar düzeneğe, VEP sonuçlarının değerlendirilmesinde zorluk yaratır
- 2) monopolar kayıt farklı araştırmacıların sonuçlarının karşılaştırılmasını kolaylaştırır
- 3) monopolar sinyaller kaydedildikten sonra, ortalama cihazı kullanılarak iki monopolar cevap birbirinden çıkarılıp bipolar kayıt elde edilebilir

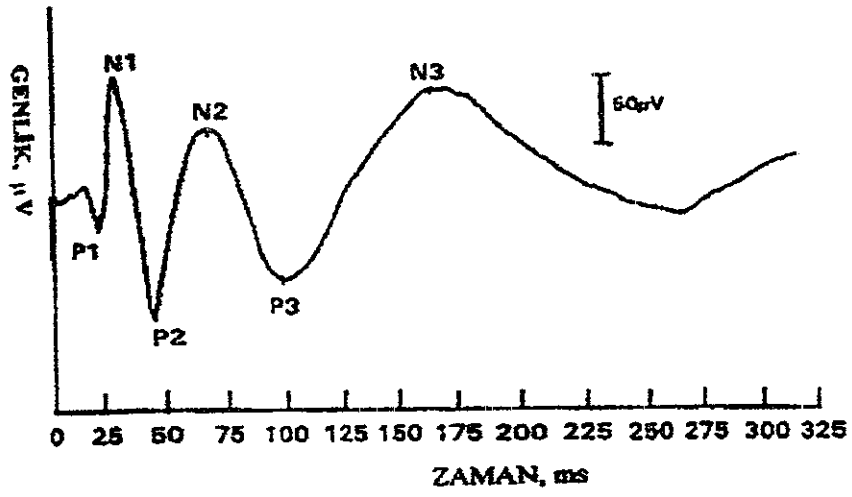
### 2.2.2. Uyarının koşullarındaki değişimin bir fonksiyonu olarak VEP

1. Luminans (Parlaklık): Flaşın luminansı sistematik bir şekilde artarsa VEP'in genliği ve oluşma zamanı değişiklik gösterir, genlik artar ve belirme zamanı azalır. Bununla birlikte bazı noktalarda VEP'in genliği sabit kalabilir, hatta azalabilir. Fakat, belirme zamanının VEP'in genliğinden daha kararlı olduğu biliniyor. Bu yüzden birçok araştırmacı genlik yerine belirme zamanını kullanmayı tercih etmektedir
2. Uygulama oranı: Flaşın şiddeti arttığında, benzer şekilde VEP'in oranı da artacaktır. Uyarının şiddeti arttıkça, dalga şeklinin kompleksliği azalacak ve gittikçe sinüzoidal bir şekil alacaktır.

3. Dalga boyu: Luminans fotopik seviyelerde tutulup (ışık adaptasyonu) uyarının dalga boyu değiştirildiğinde, VEP'in maksimum duyarlılığı 570 nm'de oluşmaktadır. Karanlığa adapte edilmiş deneklerde, sabit bir cevap oluşturmak için en azından 500 nm'lik bir enerji gerekmektedir.
4. Şekli uyaranlar: VEP araştırmalarının en büyük başarılarından biri, insan VEP'inin karşıtlıklar ve sınırlar içeren uyaranlara son derece hassas olduğu bilgisini ortaya çıkartmaktır. Bundan başka şekilli uyaranın birçok karakteristiği de VEP'i etkilemektedir:
  - a) Optik kalite: Araştırmalar, uyaran bulanıklaştığında VEP'in genliğinin düştüğünü göstermiştir. Bu faktör, kırılma noktalarını belirlemede önemli bir fırsat sağlamaktadır.
  - b) Şeklin büyüklüğü: Netliğin yanı sıra şekilli elemanın veya uyarının büyüklüğü de VEP'in genliğini etkilemektedir. Şekillerin hacmi, standartların altında ve üstünde olduğu zaman genlikte düşme görülmektedir. Bunlara ek olarak büyük şekiller, luminansa özgü bileşenlerin baskın olduğu VEP'leri ortaya çıkarmaktadır. Bu yüzden insanlarda görme keskinliğini belirlemede küçük şekiller kullanmak daha doğrudur.
  - c) Retinal lokasyon ve alanın büyüklüğü

Yapılan çalışmalarda, VEP'lerin P<sub>1</sub> bileşeninin 17. alanın derin tabakalarından kaynaklandığı ve tabaka IV'teki depolarizasyon sonucu ortaya çıktığı tespit edilmiştir. N<sub>1</sub> bileşeninin ise genikulokortikal girişlerin 4 tabakadaki satelit hücrelerini depolarize etmesi sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir (67,68). P<sub>2</sub> bileşeninin GABA-aracılı yüzeysel hiperpolarizasyonu yansıttığı ileri sürülmektedir. Diğer yandan, N<sub>2</sub> ve N<sub>3</sub> bileşenlerinin yine yüzeysel kortikal tabakalardan kaynaklandığı belirtilmiştir. N<sub>3</sub> jeneratörlerinin yüzeysel tabakalar boyunca dik olarak yayıldığı ve bu bileşenin, gövdeleri derin tabakalarda bulunan nöronların apikal dendritleri boyunca oluşan depolarizasyonu yansıttığı ifade edilmiştir (69).

Klinik çalışmalarda PR-VEP'ler tercih edilmektedir. Çünkü bu potansiyeller görsel yol lezyonlarını belirlemede daha hassas olup denekler arasında çok fazla değişkenlik göstermezler. PR-VEP'ler insanda temel olarak fovea ve konilerin aktivitesini göstermektedir (70). Ancak, PR-VEP'lerde yaklaşık 100 ms latenste oluşan P<sub>100</sub> bileşeninin optik nöropatilerde, retrobulbar nöropatilerde ve multipl sklerozda, daha klinik semptomlar ortaya çıkmadan uzaması, bu hastalıkların erken teşhisi yönünden önemli bir parametre olarak kabul edilmesine yol açmıştır (64,71). Flaş uyarılma potansiyelleri insanlarda nadir kullanılmasına karşılık, hayvanlarda tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle sıçanların görsel sisteminin insanlarınkine benzemesi nedeniyle, sıçanlardan kaydedilen VEP'lerin insan sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri yansıtmada iyi bir model olduğu saptanmıştır (72) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Görsel uyarılma potansiyelleri ve komponentleri



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji, Biyofizik ve Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirilen bu çalışmada, 60 adet 4 aylık erkek albino sıçan kullanılmıştır. Her birinde 9 hayvan olmak üzere 6 grup oluşturulmuştur.

### 3. 1. Hipertansiyon Modelleri

1. Kontrol grubu
2. Sham grup
3. DOCA hipertansiyon modeli: Anestezi altında sağ böbrek alınarak 1 hafta beklenmiştir. Bu sürenin sonunda deoxycorticosterone acetate (DOCA) mısır yağında süspansiyon edilerek haftada 2 kez 15 mg/kg dozunda cilt altına enjekte edilmiştir. Bu arada içme suyuna %1'lik NaCl ilave edilmiştir (73).
4. 2K-1C hipertansiyon modeli: 0,2 mm açıklığındaki gümüş klip sadece sol renal artere konularak renin miktarının yükselmesi sağlanmıştır (sağ böbreğe dokunulmamıştır) (74).
5. 1K-1C hipertansiyon modeli: Anestezi altında hayvanın sağ böbreği çıkarılıp, sol renal artere gümüş klip (0,2 mm) yerleştirilerek hipertansiyon oluşturulmuştur. Bu modelde renin-angiotensin sistemi hipertansiyona katkıda bulunmaz (75).
6. L-NAME verilerek hipertansiyon oluşturulan grup: N-omega-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) sıçanlara 75 gün süreyle 50 mg/kg/gün dozunda (i.p.) verilmiştir (76).

Deney süresi boyunca sıçanlar, ticari sıçan yemi ve musluk suyu ile beslenmelerine karşın, DOCA grubundaki hayvanların içme suyuna %1'lik NaCl ilave edilmiştir. 10 haftalık beslenme periyodu esnasında tüm sıçanların günlük yem ve su tüketimleri ve vücut ağırlıklarındaki haftalık değişiklikler kaydedilmiştir.

### 3. 2. Kan Basıncı Ölçümü

Deneyin başlangıç aşamasında tüm hayvanların bazal kan basıncı değerleri kaydedilmiştir. Hipertansiyon gelişimini takiben 10 hafta boyunca sıçanların kan basıncı noninvazif yöntemle (tail-cuff metodu), MP100A-CE veri

toplama sistemi ve MAY-BPHR200 ünitesi aracılığıyla kuyruk arterlerinden ölçülmüştür (77)

### 3.3. Görsel Uyarılma Potansiyellerinin Kaydedilmesi

Görsel uyarılma potansiyelleri hafif eter anestezisi altında hayvanların kafalarına yerleştirilen iğne elektrotları (NE-223S, 5 mm Nihon Kohden) ile Biopac MP100 Data Acquisition cihazında kaydedilmiştir. Aktif ve referans elektrotlar bregmanın 0.5 cm arkasına ve önüne yerleştirilmiştir. Toprak elektrodu ise hayvanların kuyukları üzerine konulmuştur. Flaş uyarısı, Nova-Strobe AB stroboskobu ile sıçanların pupillalarının tümü aydınlatılacak şekilde 15 cm mesafeden uygulanmıştır. Flaş uyarısı saniyede bir kere ve en düşük şiddette (0.1 J) olacak şekilde ayarlanmıştır.

Flaşla oluşturulan görsel uyarılma potansiyelleri (FVEP) sağ ve sol göz olmak üzere monooküler uyarılarak kaydedilmiştir. Deney süresince flaş verilmeyen diğer göz bir pamuk ve karbon kağıdı yardımıyla kapatılmıştır. Bu esnada hayvanların vücut sıcaklıkları ısıtıcı yardımıyla 37 ile 38.5 °C arasında tutulmuştur (65)

Çalışmada kullanılan cihazın amplifikatörünün frekans limitleri 1 Hz-3 KHz, kazancı 5000x, analiz zamanı 300 ms olarak ayarlanmıştır. FVEP'ler 100 kez ortalama alınarak kayıtlanmıştır. Kayıtlar alındıktan sonra FVEP'ler dijital olarak kesim frekansı 100 Hz olan alçak geçiren filtre ile işlenmiştir. FVEP'lerin tekrarlanabilirliğini sağlamak amacı ile her kayıt en az iki defa yapılmıştır. İzoelektrik çizginin üzerindeki potansiyel tepeleri (pikleri) negatif (N), altındakiler pozitif (P) kabul edilmiştir. Tepe latensleri stimulus artefaktından itibaren milisaniye (ms) birimiyle, birbirini izleyen ters polaritedeki dalgaların genlikleri tepeden-tepeye mikrovolt ( $\mu V$ ) birimiyle hesaplanmıştır.

### 3.4. Biyokimyasal Yöntemler

Hayvanlara 1 g/kg dozunda üretan verilerek anestezi uygulandıktan sonra, renin aktivitesinin tayini için abdominal aortadan EDTA'lı tüplere kan alınmış, daha sonra tiobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) ve nitrit ölçümleri için beyin ve retina dokuları çıkarılarak deneye son verilmiştir. Dokular üç kez serum fizyolojikle yıkandıktan sonra hemen nitrit ve TBARS tayini için kullanılmıştır.



### 3.4.1. Dokuların Homojenizasyonu

TBARS ve nitrit ölçümü yapılan dokular aynı gün küçük parçalara ayrıldıktan sonra, 5 mM fosfat tamponunda (pH: 7.4; 0.5 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 0.15 M NaCl) sonikasyon işleminden geçirilmiştir.

### 3.4.2. Doku Tiobarbitürik Asit Reaktif Ürünlerinin (TBARS) Ölçümleri

Bir ml distile su içeren tüpe 50  $\mu\text{l}$  doku süpernatantı konulduktan sonra, 1 ml 2-tiobarbitürik asit (TBA, 29 mmol/L) eklenmiştir. Tüp iyice karıştırıldıktan sonra, 1 saat süreyle 95-100°C arasında kaynatılmıştır. Numuneler soğutulduktan sonra 25  $\mu\text{l}$  HCL (5mol/L) ve 2 ml n-butanol eklenerek 5 dakika süresince vortekslenmiştir. Bu işlemden sonra örnekler 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra, bütanol fazı ayrılmıştır. Bütanol ekstraktının floresansını ölçmek için, eksitasyon dalga boyu 525 nm, emisyon dalga boyu 547 nm olarak spektrofloreometre'de (Shimadzu RF-5000) okunmuştur. 1,1,3,3-tetra-metoksi-propan standardı aynen numune gibi çalışılarak numunelerin içerdiği TBARS miktarı, standart grafiğinden yararlanılarak hesaplanmıştır (78).

### 3.4.3. Nitrit Tayini

Dokular homojenize edildikten sonra +4°C ve 14.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmişlerdir. Bir ml süpernatant alınarak üzerine 0.5 ml 4-hidroksikumarin (% 0.04) ilave edilmiştir. Karışım 5 dakika buz banyosunda bekletildikten sonra 50  $\mu\text{l}$  sodyumtiosülfat (%8) eklenmiş ve 5 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Daha sonra, 0.5 ml NaOH (1.5 M) eklenerek numuneler yine oda ısısında 10 dakika bekletilmiştir. 340 nm eksitasyon ve 453 nm dalga boyları kullanılarak, numunelerin floresansı spektrofloreometre'de ölçülmüştür (79,80).

### 3.4.4. Protein Tayini

Protein tayini, albümin standart olarak alınıp Lowry yöntemine göre yapılmıştır (81).

### 3. 5. Plazma Renin Aktivitesi Tayini

Plazma renin aktivitesini tayin etmek amacı ile alınan kan örnekleri hemen buz içine konmuş ve Heraeus marka MR1822 model soğutmalı santrifüj ile 3000 rpm'de 10 dakika süre ile santrifüjlendikten sonra plazması alınarak, plazma renin aktivitesinin (PRA) analizi yapılan dek  $-85^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilmiştir. Daha sonra DiaSorin INCSTAR/DRG kiti kullanılarak, oluşan Anjiotensin I miktarına göre plazma renin aktivitesi belirlenmiştir (82).

### 3. 6. İstatistiksel İşlem

İstatistiksel değerlendirme SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Parametrelerin sağ-sol ve grup farklılıkları "Varyans Analizi (ANOVA)" ile incelenmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında ise "Tukey's HSD" testi kullanılmış ve sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

## BULGULAR

### 4.1. Genel Görünüm

Deney süresince, kontrol ve L-NAME gruplarında bulunan sıçanların genel görünüm ve davranışlarında herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Sham, DOCA, 2K-1C ve 1K-1C gruplarını oluşturan hayvanların operasyondan bir hafta sonra normal duruma döndükleri gözlenmiştir.

### 4.2. Kan Basıncı

Başlangıçta kontrol, sham ve diğer hipertansif grupların sistolik (SKB), diastolik (DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB) karşılaştırıldığında önemli bir farkın olmadığı gözlenmiştir. Deney sonunda DOCA, 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında SKB, DKB, OKB değerlerinin, kontrol ve sham grupları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde yükseldiği ve bu durumun 10 haftalık deney süresi boyunca devam ettiği saptanmıştır. Farklı hipertansiyon grupları arasında ortalama kan basınçları yönünden herhangi bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.1).

### 4.3. Besin ve Su Tüketimleri

10 haftalık deney süresi boyunca kontrol ve deney gruplarının haftalık yem ve su tüketimleri takip edilmiş, sonuçlar 100 gram vücut ağırlığı esas alınarak gr/gün ve ml/ gün olarak değerlendirilmiştir.

2K-1C ve 1K-1C gruplarının besin tüketimleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde artarken, L-NAME grubunun besin alımını 6 haftadan itibaren azalmaya başlamış ve son haftada bu azalma önemlilik kazanmıştır. Besin alımını DOCA grubunda da artış eğilimi göstermesine karşın, önemlilik derecesine ulaşamamıştır. Bunun yanında DOCA, 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında su tüketimi, kontrol grubu ve sham ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmıştır (Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.** Tüm grupların başlangıç ve son hafta ortalama kan basınçları

<b>Grup</b>	<b>Başlangıç Ortalama Kan Basıncı (mmHg)</b>	<b>Bitiş Ortalama Kan Basıncı (mmHg)</b>
<b>Kontrol n=9</b>	107±10	112±9.4
<b>Sham n=9</b>	109±5.0	107±5.5
<b>DOCA n=9</b>	107±8.1	141±5.9 <sup>††##</sup>
<b>2K-1C n=9</b>	114±8.7	142±5.8 <sup>††##</sup>
<b>1K-1C n=9</b>	105±9.1	140±4.3 <sup>††##</sup>
<b>L-NAME n=9</b>	108±4.8	139±4.3 <sup>††##</sup>

† Başlangıç değerler-Son değerler  
# Kontrol grubu-Hipertansif gruplar

†: p<0.05  
#: p<0.05

††: p<0.001  
##: p<0.001

#### 4.4 Ağırlık Değişimi

Sham, DOCA, 2K-1C ve 1K-1C gruplarında cerrahi işlemi takiben ağırlık kaybı olmasına karşın, operasyondan bir hafta sonra bu sıçanlar hızla kilo olarak normal duruma gelmişlerdir. Hipertansif gruplar kontrolle karşılaştırıldığında ağırlık yönünden bir fark tespit edilmemiştir. L-NAME grubundaki hayvanlarda 6 haftadan sonra ağırlık yavaş yavaş azalmaya başlamakla birlikte, bu azalma önemlilik ölçüsüne ulaşamamıştır. Haftalara göre ağırlık değişimi % olarak Şekil 4 1'de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** Kontrol ve deney grubu hayvanlarının vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri

GRUPLAR	Vücut Ağırlığı gr	Günlük Yem Tüketimi g/gün/100g	Günlük Su Tüketimi ml/gün/100g
<b>Kontrol</b> n=9	367.50±33.93	5.55±0.54	7.85±1.51
<b>Sham</b> n=9	383.00±20.57	4.71±0.48	7.20±0.65
<b>DOCA</b> n=9	343.63±39.05	6.17±0.72	25.72±3.25 <sup>#</sup>
<b>2K-1C</b> n=9	358.33±47.83	7.32±1.09 <sup>#</sup>	17.93±2.72 <sup>#</sup>
<b>1K-1C</b> n=9	364.44±20.06	6.84±1.60 <sup>#</sup>	14.41±4.71 <sup>#</sup>
<b>L-NAME</b> n=9	366.25±24.45	4.42±0.93 <sup>**</sup>	13.70±0.96 <sup>#</sup>

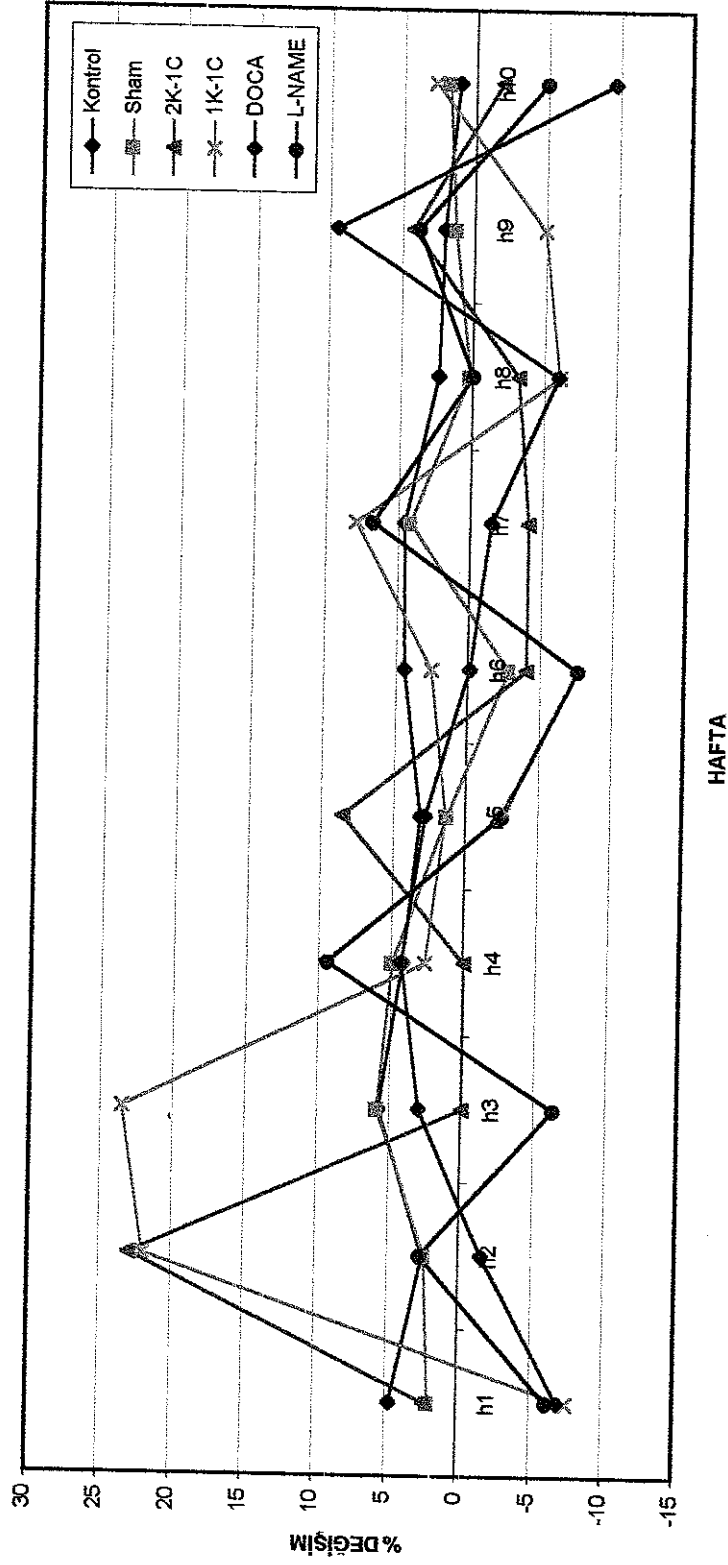
# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar

\* L-NAME grubu- Diğer hipertansif gruplar

#: p<0.05    ##: p<0.001

\*: p<0.05    \*\*: p<0.001

% AĞIRLIK DEĞİŞİMİ



Şekil 4.1. Haftalara göre hayvanların ağırlık değişimi

#### 4.5. Böbrek Ağırlığı

Bütün gruplarda sağ ve sol böbrek ağırlıkları Tablo 4.3'te sunulmuştur. DOCA ve 1K-1C gruplarında bulunan hayvanların sağ böbrekleri çıkarıldığı için bunlarda sol böbrek ağırlığının, diğer hipertansif gruplara ve kontrole göre önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca 2K-1C grubunda, kontrol ve sham hayvanlarına göre sağ böbrek ağırlığının önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Yine aynı grupta sağ ve sol böbrek arasında ağırlık farkının olduğu saptanmıştır.

#### 4.6. Kalp Ağırlığı ve Kalp İndeksi

Bütün hipertansif gruplarda, kontrol ve sham grupla karşılaştırıldığında, kalp ağırlığı ve buna paralel olarak, kalp ağırlığını vücut ağırlığına bölerek elde edilen kalp indeks değerlerinin de önemli derece yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.3).

#### 4.7. Plazma Renin Aktivitesi Sonuçları

2K-1C grubunda renin kökenli hipertansiyon geliştiği için, bu hayvanların plazma renin aktivitesi değerlerinin kontrol ve diğer hipertansif gruplara göre önemli derecede yükseldiği bulunmuştur. Bunun yanında, DOCA grubunda plazma renin seviyesinin kontrol grubu ve diğer hipertansif gruplara göre azaldığı saptanmıştır. L-NAME grubunda ise, kontrol ve 1K-1C grubu ile karşılaştırıldığında, değerlerin önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. 1K-1C grubunda ise kontrole karşılaştırıldığında önemli bir fark dikkati çekmemiştir (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

**Tablo 4.3.** Kontrol ve deney grubu hayvanlarının sağ ve sol böbrek ağırlıkları, kalp ağırlıkları ve kalp indeksleri

GRUP	Sağ Böbrek Ağırlığı mg	Sol Böbrek Ağırlığı mg	Kalp Ağırlığı mg	Kalp İndeksi mg/gr
Kontrol n=9	1004.2±92.2	986.2±105.9	1004.9±87.2	2.72±0.30
Sham n=9	1129.5±88.6	1131.2±121.5	1076.0±93.7	2.81±0.15
DOCA n=9	Böbrek çıkarıldı	1742.1±194.3 <sup>##**</sup>	1245.4±240.6 <sup>#</sup>	3.61±0.54 <sup>##</sup>
2K-1C n=9	1325.7±183.3 <sup>##</sup>	975.6±281.6	1181.2±114.5 <sup>#</sup>	3.34±0.22 <sup>#</sup>
1K-1C n=9	Böbrek çıkarıldı	1738.8±153.0 <sup>##**</sup>	1249.0±122.6 <sup>#</sup>	3.43±0.29 <sup>##</sup>
L-NAME n=8	1172.1±105.1	1171.6±102.4	1314.7±87.0 <sup>##</sup>	3.60±0.31 <sup>##</sup>

# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar

#: p<0.05

##: p<0.001

\* DOCA,1K-1C- Diğer hipertansif gruplar

\*: p<0.05

\*\* : p<0.001



Tablo 4.4. Kontrol ve deney grubu hayvanlarının plazma renin aktivitesi sonuçları

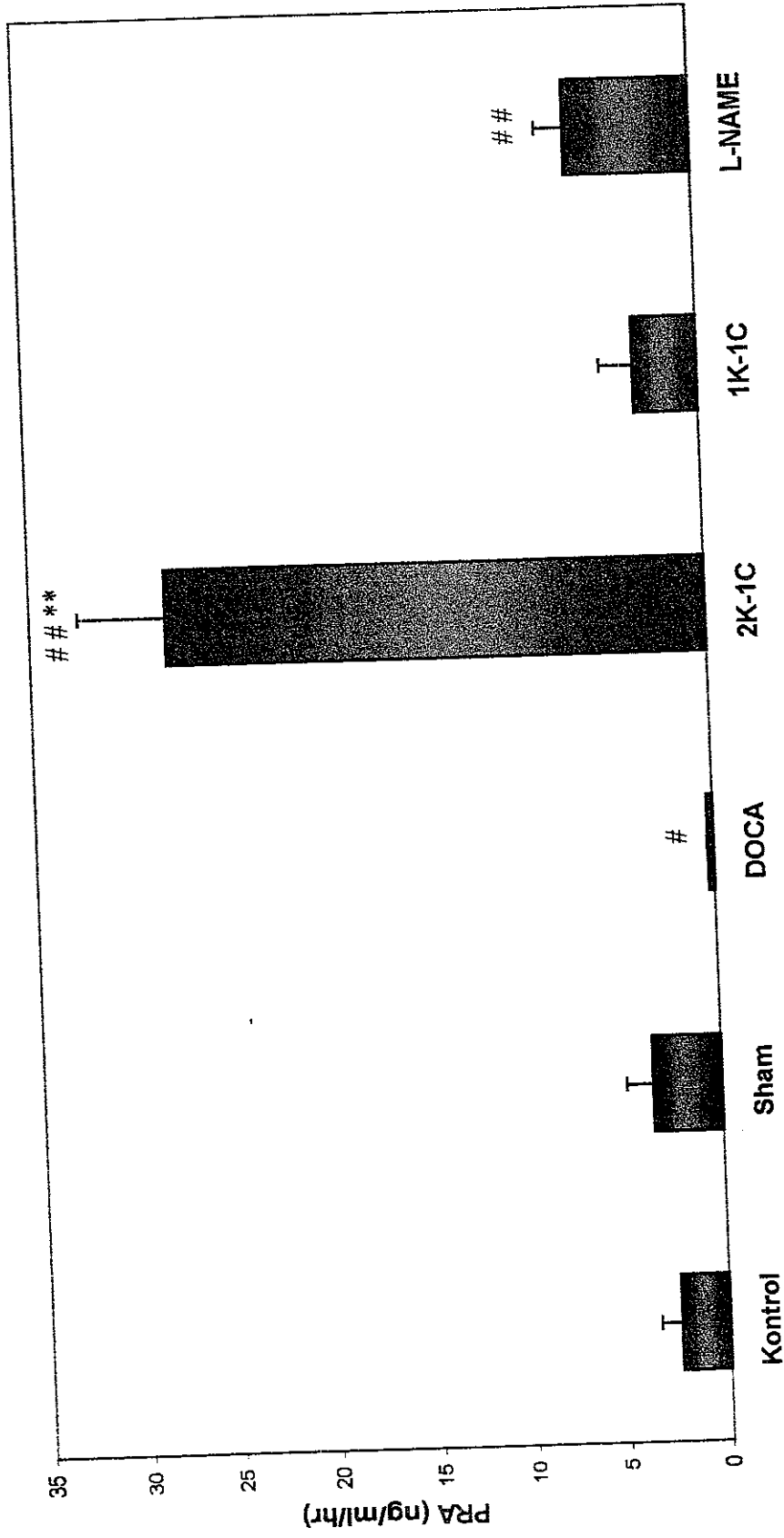
GRUP	Plazma Renin Aktivitesi (ng/ml/hr)
Kontrol n=6	2.23±1.02
Sham n=6	3.34±1.33
DOCA n=8	0.25±0.03 <sup>#</sup>
2K-1C n=9	28.03±4.66 <sup>###**</sup>
1K-1C n=9	3.18±1.69
L-NAME n=8	6.47±1.53 <sup>##</sup>

# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar  
\* 2K-1C grubu- Diğer hipertansif gruplar

#: p<0.05  
\*: p<0.05

##: p<0.001  
\*\*: p<0.001

### Plazma Renin Aktivitesi (PRA)



Şekil 4.2. Kontrol ve hipertansif grupların plazma renin aktivitesi

#### 4.8. Doku Tiobarbitürük Asit Reaktif Ürünleri (TBARS) Sonuçları

Beyin ve retina TBARS değerleri Tablo 4.5'te sunulmuştur. Beyin TBARS değerlerinin tüm hipertansif gruplarda, kontrol ve sham gruplarına göre önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Diğer yandan, DOCA grubunda beyin TBARS düzeyinin diğer hipertansif gruplardan da daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur (Şekil 4.3).

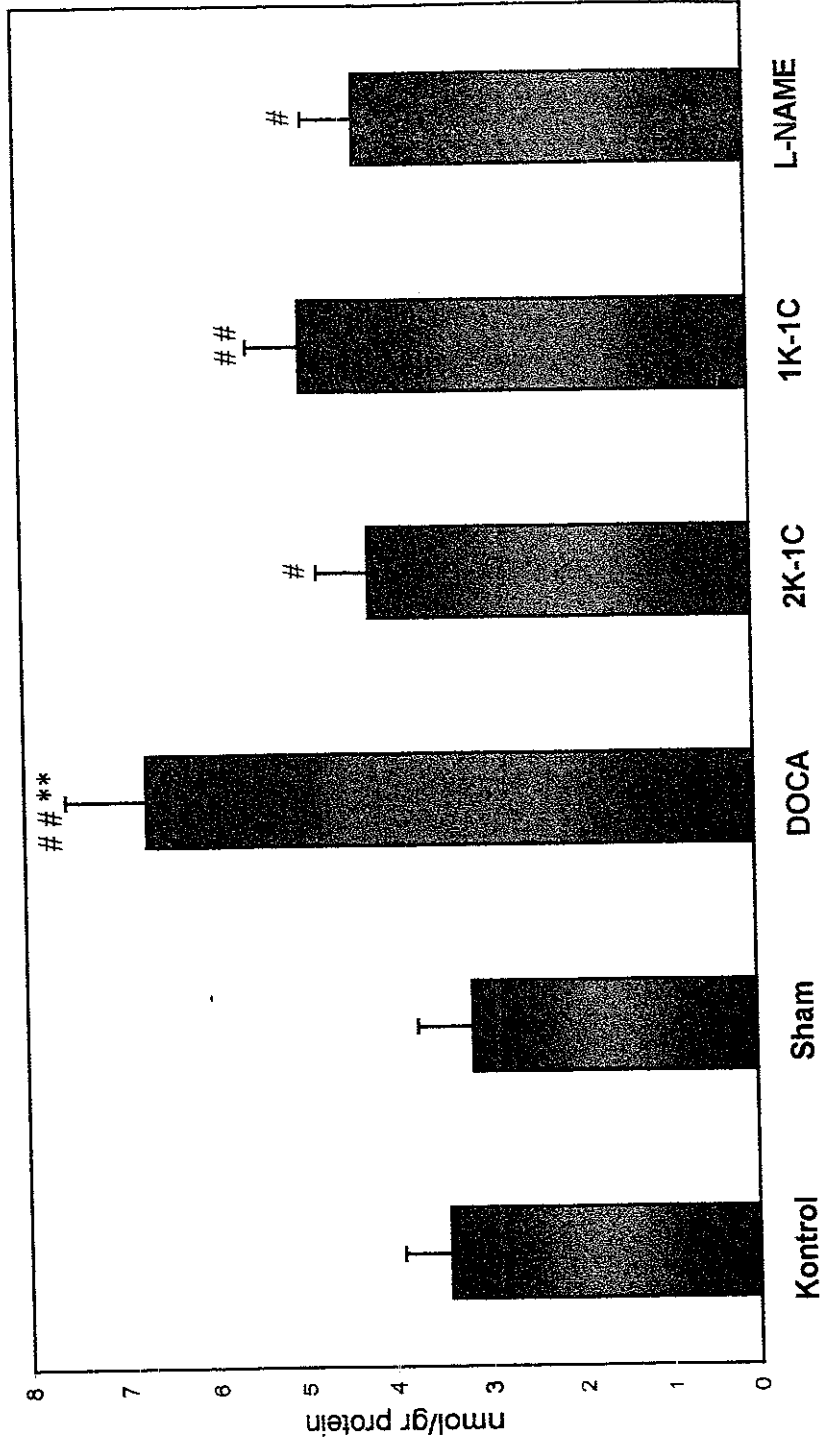
Retina TBARS değerlerinin ise, kontrole göre DOCA, 1K-1C ve L-NAME gruplarında arttığı ve bu bulguların önemlilik taşıdığı tespit edilmiştir. 2K-1C grubunda, retina TBARS seviyesinde herhangi bir yükselmenin olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4.4).

Tablo 4.5. Retina ve beyin TBARS değerleri

GRUPLAR	Retina TBARS (nmol/g prot.)	Beyin TBARS (nmol/g prot.)
Kontrol n=9	2.30±0.34	3.42±0.48
Sham n=9	2.08±0.61	3.16±0.57
DOCA n=9	3.42±0.96 <sup>#</sup>	6.74±0.84 <sup>#**</sup>
2K-1C n=9	2.21±0.86	4.19±0.59 <sup>#</sup>
1K-1C n=9	3.64±0.58 <sup>##</sup>	4.95±0.60 <sup>##</sup>
L-NAME n=8	2.75±0.46 <sup>#</sup>	4.28±0.60 <sup>#</sup>

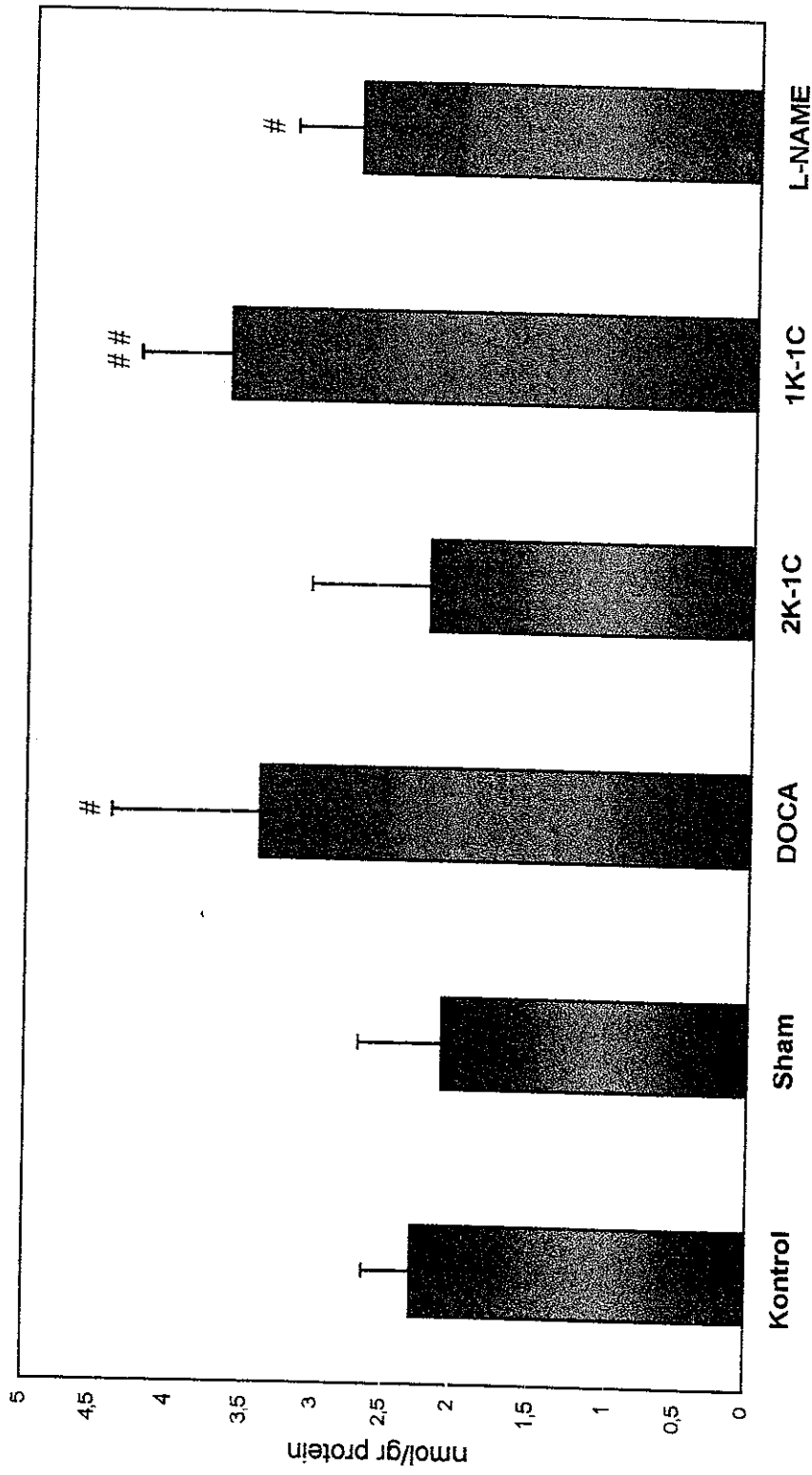
# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar      #: p<0.05      ##: p<0.001  
\* DOCA grubu- Diğer hipertansif gruplar      \*: p<0.05      \*\*: p<0.001

### Beyin TBARS



Şekil 4.3. Beyin TBARS düzeyleri

### Retina TBARS



Şekil 4.4. Retina TBARS düzeyleri

#### 4.9. Nitrit Sonuçları

Beyin ve retina nitrit sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında beyin nitrit seviyelerinin DOCA grubunda arttığı, buna karşın 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında azaldığı, bu azalmanın özellikle 2K-1C ve L-NAME grubunda belirgin olduğu izlenmiştir (Şekil 4.5).

Diğer yandan, kontrolle karşılaştırıldığında retina nitrit değerleri 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME gruplarında önemli ölçüde azalırken, DOCA grubunda herhangi bir farklılık göstermemiştir. Ayrıca 2K-1C, 1K-1C ve L-NAME grupları arasında da önemli bir fark izlenmemiştir (Şekil 4.6).

Tablo 4.6. Retina ve beyin nitrit değerleri

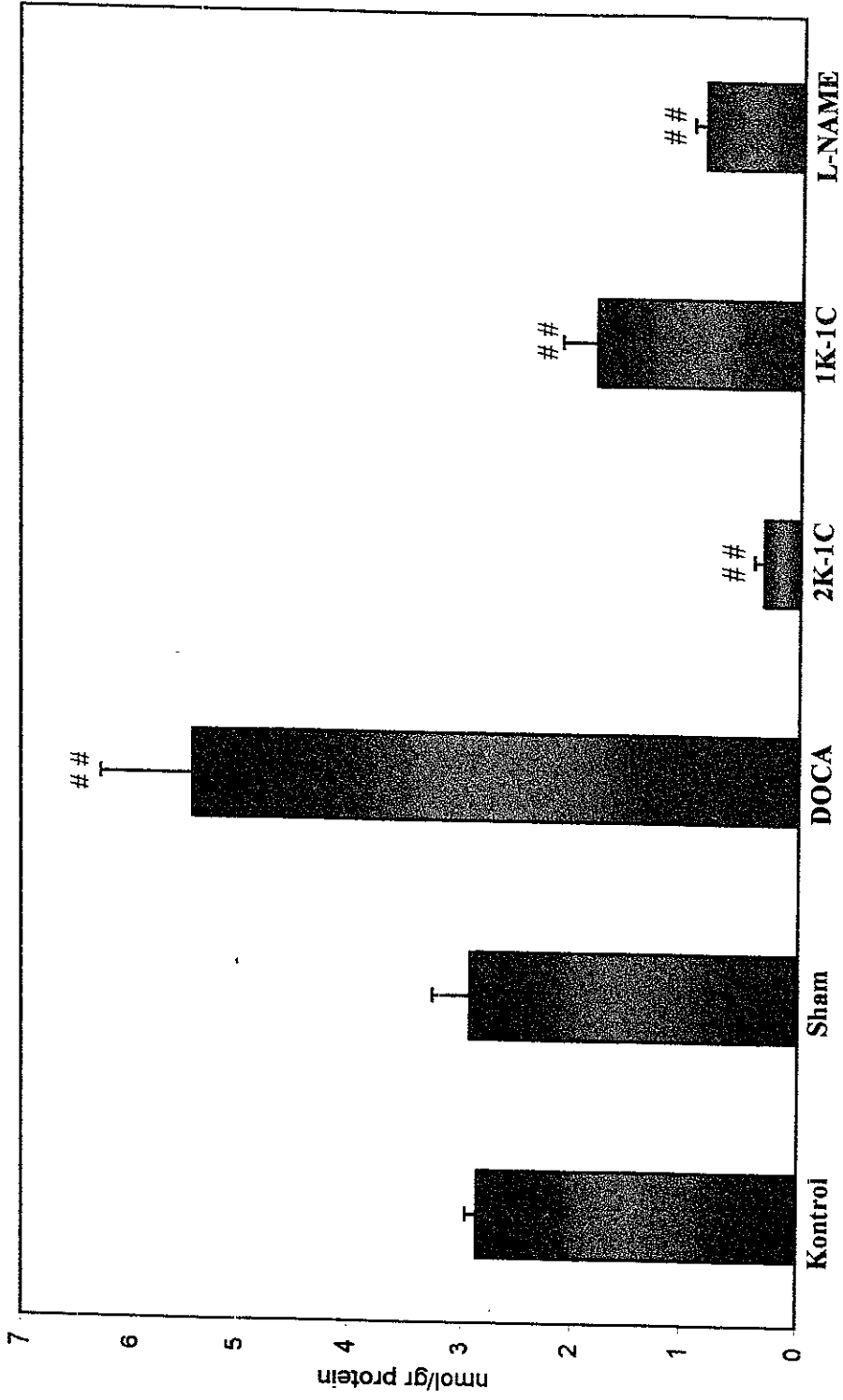
GRUPLAR	Retina Nitrit (nmol/g prot.)	Beyin Nitrit (nmol/g prot.)
Kontrol n=9	1.65±0.26	2.87±0.10
Sham n=9	1.56±0.58	2.94±0.34
DOCA n=9	1.60±0.57	5.43±0.87 <sup>#</sup>
2K-1C n=9	1.13±0.19 <sup>#</sup>	0.32±0.08 <sup>#</sup>
1K-1C n=9	1.09±0.23 <sup>#</sup>	1.81±0.31 <sup>#</sup>
L-NAME n=8	1.16±0.26 <sup>#</sup>	0.83±0.10 <sup>#</sup>

# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar

#: p<0.05

##: p<0.001

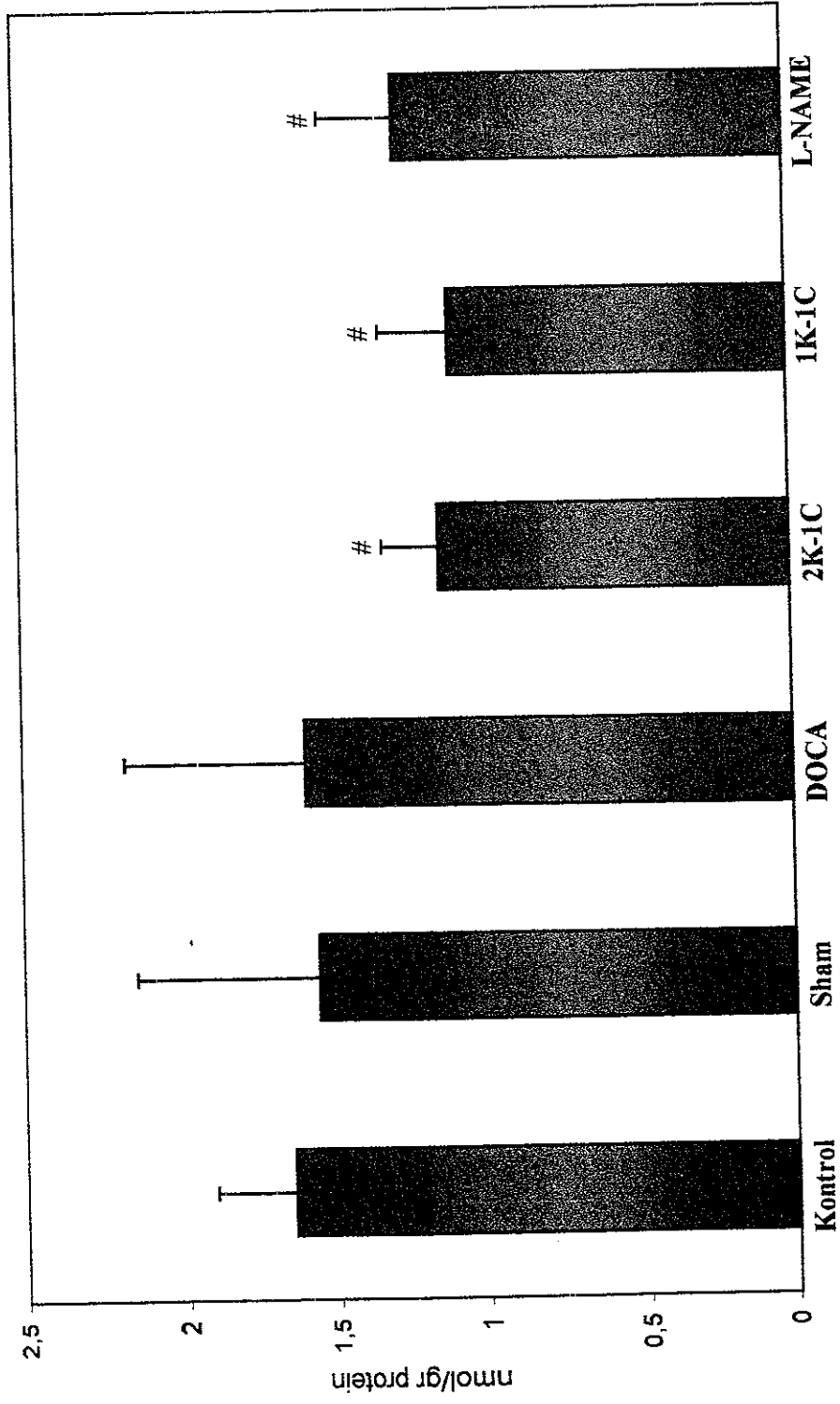
## Beyin Nitrit



Sekil 4.5. Beyin nitrit düzeyleri



## Retina Nitrit



Şekil 4.6. Retina nitrit düzeyleri

#### 4.10. VEP Sonuçları

VEP'ler sağ ve sol gözler flaş uyararı ile ayrı ayrı uyarılarak monoküler olarak kaydedilmiştir. VEP parametrelerinin sağ-sol ve grup farklılıkları varyans analizi (tek yönlü ANOVA) ile değerlendirilmiştir. VEP'lerin latens ve genlikleri karşılaştırıldığında aynı grup için sağ ve sol göz VEP'leri arasında fark gözlenmemiş, fakat gruplar arasında farkların olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, daha sonraki istatistiksel analizler sağ ve sol gözden kaydedilen VEP parametrelerinin ortalaması alınarak yapılmış ve değerlendirilmiştir.

VEP'lerin latens ve genliklerinin ortalama değerleri, standart sapmaları ve Tukey testi sonuçları Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre kontrol ve sham grubu arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Diğer yandan VEP bileşenlerinin  $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$  ve  $P_3$  latenslerinin kontrol ve sham grupla karşılaştırıldığında, tüm hipertansif gruplarda (DOCA, 1K-1C, 2K-1C, L-NAME) önemli derecede uzadığı saptanmıştır. Ayrıca diğer hipertansif gruplara kıyasla, L-NAME grubunda  $P_1$  ve  $P_3$  latenslerinin önemli ölçüde uzadığı tespit edilmiştir.

2K-1C, 1K-1C grupları kontrolle karşılaştırıldığında,  $P_1N_1$ ,  $N_1P_2$ ,  $P_2N_2$  ve  $N_2P_3$  genliklerinde herhangi bir farka rastlanmamıştır. Ancak DOCA grubunda  $P_1N_1$  ve  $N_1P_2$  genliklerinin, kontrol ve sham gruplarına göre yükseldiği bulunmuştur. Diğer yandan L-NAME grubunda ise  $P_1N_1$  genliğinin yükselirken,  $P_2N_2$  genliğinin azaldığı saptanmıştır.

Tablo 4.7. Kontrol ve deney grupları için gözlenen görsel uyarılma potansiyellerindeki piklerin latens değerlerinin ortalama ve standart sapmaları, Tukey post-hoc testi sonuçları

GRUP	P <sub>1</sub> (ms)	N <sub>1</sub> (ms)	P <sub>2</sub> (ms)	N <sub>2</sub> (ms)	P <sub>3</sub> (ms)
Kontrol n=9	18.75±2.14	32.10±3.91	46.90±8.14	66.00±7.28	93.40±7.02
Sham n=9	18.60±2.60	32.50±5.05	51.40±3.73	70.10±5.63	96.00±6.68
DOCA n=9	21.00±2.38 <sup>#</sup>	35.90±3.69 <sup>#</sup>	59.50±10.87 <sup>#</sup>	77.70±8.24 <sup>#</sup>	122.30±7.92 <sup>#</sup>
2K-1C n=9	20.90±2.19 <sup>#</sup>	35.40±4.54 <sup>#</sup>	53.30±6.49 <sup>#</sup>	73.90±8.37 <sup>#</sup>	109.90±10.63 <sup>#</sup>
1K-1C n=9	21.70±1.34 <sup>#</sup>	36.90±2.63 <sup>#</sup>	56.00±4.00 <sup>#</sup>	73.60±4.42 <sup>#</sup>	108.80±8.66 <sup>#</sup>
L-NAME n=9	27.81±2.99 <sup>***#</sup>	41.31±4.62 <sup>#</sup>	59.12±5.45 <sup>#</sup>	78.06±3.87 <sup>#</sup>	131.50±12.18 <sup>***#</sup>

# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar

\* L-NAME grubu- Diğer hipertansif gruplar

#: p<0.05

\*: p<0.05

##: p<0.001

\*\*: p<0.001

**Tablo 4.8.** Kontrol ve deney grupları için gözlenen görsel uyarılma potansiyellerindeki pikten-pike genlik değerlerinin ortalama ve standart sapmaları, Tukey post hoc testi sonuçları

GRUP	P <sub>1</sub> N <sub>1</sub> (μV)	N <sub>1</sub> P <sub>2</sub> (μV)	P <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (μV)	N <sub>2</sub> P <sub>3</sub> (μV)
<b>Kontrol</b> n=9	4.44±1.27	4.95±0.97	7.51±1.68	7.32±1.91
<b>Sham</b> n=9	4.82±0.87	5.48±1.01	6.96±1.50	7.42±1.62
<b>DOCA</b> n=9	8.24±1.61 <sup>##</sup>	7.02±2.10 <sup>#</sup>	6.00±1.30	5.84±1.86
<b>2K-1C</b> n=9	4.91±0.81	6.13±1.64	7.00±2.02	6.74±1.40
<b>1K-1C</b> n=9	5.06±1.42	6.91±1.26	8.08±1.14	7.24±1.51
<b>L-NAME</b> n=9	7.20±1.45 <sup>#</sup>	7.14±1.11	4.20±1.28 <sup>#</sup>	7.11±1.32

# Kontrol grubu- Hipertansif gruplar    #: p<0.05    ##: p<0.001

## TARTIŞMA

Çalışmamız dört farklı deneysel hipertansiyon modelinin literatüre uygun olarak oluşturulmasıyla gerçekleştirilmiştir (73,74,76,83). Deneyin başlangıcında eşit olan sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçlarının, 10 haftalık deney boyunca hipertansif gruplarda önemli derecede arttığı tespit edilmiştir. Hipertansiyon grupları arasında kan basınçları açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Hipertansiyon süreleri eşit tutulmuştur (10 hafta). Dolayısıyla, kan basıncının ve hipertansiyon süresinin etkisini ortadan kaldırarak, tek etkinin mekanizma olmasına özen gösterilmiştir. Deneysel olarak oluşturulan dört hipertansiyon grubunun mekanizması birbirinden farklıdır. DOCA hipertansiyon grubunda, mineralokortikoid olan deoksikortikosteron asetat, böbrek tubullerinde su ve tuz geri emilimini artırıp bu maddelerin idrarla atılmalarını önlerken, ekstrasellüler sıvı hacmini çoğaltır. Ayrıca tuz alımı da arttığı için basınç çok daha yüksek seviyeye ulaşır. Bu hipertansiyon modelinin erken dönemlerinde kalp debisi artar, fakat geç dönemde dakika hacmi genellikle normal seviyesine dönerken, toplam periferik direnç ikincil olarak yükselir (3,84). 2K-1C grubundaki sıçanlarda, arteri daralan böbrekte renal arter basıncı düştüğünden su ve tuz tutulur. Aynı zamanda sağlam böbrekte de, iskemik böbrekten salgılanan renin nedeniyle su ve tuz tutulumu olur. Diğer yandan reninin oluşturduğu anjiyotensin, özellikle arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olarak total periferik direnci yükseltir (84,85). 1K-1C grubunda, bir böbrek çıkartılıp diğerinin renal arterine daraltıcı klip takılırsa, erken etki renal arterin klemp sonrasındaki bölümünde basınç azalması şeklindedir. Sonraki birkaç dakika içinde sistemik arter basıncı yükselmeye başlar ve bu yükselme günlerce sürer. Sistemik arter basıncı yeni kalıcı seviyesine ulaştığında renal arter basıncı tamamen ya da tamama yakın bir şekilde normale döner. Bu hipertansiyon modelinde görülen arter basıncındaki erken artışın nedeni renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizmasıdır. Renin salgısı bir saat içinde en üst seviyesine çıkar, fakat renal arter basıncının normale dönmesi ve böbreğin iskemiden kurtulması sonucunda 5-7 gün içinde normal seviyesine döner. Arter basıncındaki ikinci artış sıvı tutulması sonucunda ortaya çıkar. Bir hafta içinde sıvı hacmi, arter basıncını yeni seviyesine getirecek ve bunun devamını sağlayacak kadar artar (84). L-NAME hipertansiyon modelinde ise, spesifik olmayan nitrik oksit sentaz inhibitörü L-NAME kullanılarak damarlarda vazodilasyon olan NO'nun sentezi engellenir. Bu şekilde total periferik direnç yükselir ve hipertansiyon gelişir (76).

Vücut ağırlıklarına bakıldığında, grupların ortalama ağırlıkları arasında herhangi bir farkın bulunmadığı gözlenmiştir (87). L-NAME grubundaki hayvanların besin alımını azaldığı halde, önemli derecede bir ağırlık kaybının olmadığı saptanmıştır. Bu bulgumuz literatürdeki sonuçlarla uyum içerisindedir (88). L-NAME'in NOS aktivitesini inhibe ederek besin alımını ve vücut ağırlığını azalttığı söylenebilir. Nitekim, NO'nun iştah düzenlenmesinde önemli rolünün olduğu ve obez kişilerde nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesinin arttığı daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (88). Besin tüketimi L-NAME grubu dışındaki bütün hipertansif gruplarda (2K-1C, 1K-1C, DOCA) artmıştır. 2K-1C grubunda, artan renin- anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesinin böbrek üstü bezi ve sempatik sistem reseptörleri üzerine etkili olması (89), ayrıca anjiyotensin II'nin plazma leptin

konsantrasyonunu azaltması (90) gibi faktörler besin alınımı artışının nedenleri olabilir Diğer yandan DOCA grubunda da besin alınımı artışı birkaç farklı şekilde açıklanabilir: i)DOCA sempatik sinir sistemi aktivitesini, özellikle  $\alpha$ -2 reseptörlerinin sensitivizite ederek ii)Buna ilaveten, nöropeptid Y'yi de stimüle ederek besin alınımını artırır (89)

1K-1C modelinde kontrole göre su tüketiminin arttığı gözlenmiştir. Sodyum retansiyonu olan bu grupta su alınımının artması beklenen bir sonuçtur. DOCA grubu ise, su tüketimi en fazla olan gruptur. İçme suyuna NaCl katılması su tüketiminin artmasına neden olmuştur Bu bulgularımız literatürle uyum içindedir (91) 2K-1C grubundaki su tüketimi artışı, renin aktivitesinin artmasına paralel olarak renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin devreye girmesi ile açıklanabilmektedir (92).

Kalp ağırlığı ve kalp indekslerine bakıldığında kontrol ve sham arasında herhangi bir fark görülmezken, hipertansif gruplarda kalp ağırlığının arttığı ve kalp indeksinin büyüdüğü saptanmıştır. Bu bulgularımız da literatürle paralellik göstermektedir (53,77). Yapılan çalışmalarda, aşırı volüm artışı ve kan basıncının artması gibi mekanik stresler yanında, nörohumoral faktörlerin de ventriküler ve kardiyak hipertrofiye neden olduğu söylenmektedir. Bu faktörlerin başında sempatik sinir sistemi yer almakla birlikte, hipertrofiye renin-anjiotensin sisteminin de önemli rolünün olduğu bilinmektedir. Anjiotensin II'nin kardiyak miyositlerde reseptörlerinin bulunması nedeniyle hipertrofiye bir mediatör olarak yer aldığı, ayrıca insülin like growth faktör I (IGF) mRNA'sının ekspresyonunu artırarak hipertrofiye neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (20,93). Ayrıca DOCA'nın da sempatik sistemde, özellikle  $\alpha$ -1 reseptör aktivitesi artışı ve inozitol trifosfat (IP3) yolu aracılığıyla protein kinaz C (PKC) ve hücre içi kalsiyum aktivasyonuna neden olduğu bildirilmektedir (3). Buna bağlı olarak transport sistemlerinin etkilenmesi, kardiyak hipertrofinin gelişmesinde diğer önemli mekanizmadır (3). Hipertrofinin görüldüğü diğer organlardan biri de böbreklerdir. DOCA hipertansiyonunda böbreklerde hipertrofinin geliştiği ve ağırlıklarında artış olduğu daha önceki araştırmalarda ortaya konulmuştur (53,87). Sham grubuna göre 2K-1C grubunda sol böbrek ağırlığının azaldığı, sağ böbrek ağırlığının ise arttığı görülmüştür. Kontrolle karşılaştırıldığında, sol böbrek ağırlığının azaldığı, fakat bunun önemli dereceye ulaşmadığı gözlenmiştir.

Plazma renin aktivitesi (PRA), hipertansiyon modeline göre değişen ve renin-anjiotensin sisteminin aktivitesini gösteren önemli bir bulgudur. Renin sentezi ve sekresyonu, değişik sistemik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Kontrol ve sham gruplarındaki renin değerlerinin daha önceki sonuçlarla uygunluk içerisinde olduğu saptanmıştır (83). Ayrıca, DOCA grubunda PRA'nin farkedilir düzeyde azalması da literatürle paralellik göstermiştir (83,91). DOCA'nın bu etkisini uzun süreli tedaviyi takiben jukstaglomerüler hücrelerde harabiyet oluşturarak gösterdiği Volpe ve arkadaşları (74) tarafından saptanmıştır. Dolayısıyla, renin miktarındaki düşüşün sebebi bu şekilde açıklanabilir. 2K-1C modelinde ise plazma renin miktarının 10 kattan daha fazla arttığı görülmüştür. Bu bulgumuz böbrekte iskemi yaratıldığı için beklenen bir sonuçtur. 2K-1C modelinde PRA'nin arttığı, 9 haftadan sonra azalmaya başladığı, 16 haftada ise kontrol değerine döndüğü tespit edilmiştir (85). Diğer yandan, 1K-1C grubunda ise renin aktivitesinin değişmediği görülmüştür.

Bu bulgularımız da daha önceki çalışmalarla uygunluk göstermiştir (83,91). L-NAME verilerek yapılan çalışmalarda PRA'nın azaldığı (94), değişmediği (95) ve sekresyonunun arttığı (96,97) gibi çelişkili sonuçlar söz konusudur. PRA'nın L-NAME grubunda artması, NO'nun renin sentezi ve sekresyonunda rolünün olduğunu bildiren yayınlarla uyusmaktadır. Nitekim NO sentezinde rolü olan nNOS'un maküla densa'da, eNOS'un ise endotelysel hücrelerde bulunması bu sonucu destekler niteliktedir (98,99).

Hipertansiyonda damar, beyin ve diğer dokularda oluşan değişiklikler dikkate alındığında, lipid peroksidasyonunun bu değişikliklerde önemli bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Diğer dokularda olduğu gibi beyin ve retinada da doymamış yağ asitlerinin bol miktarda bulunması, bunları serbest radikallere karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Ancak bu dokularda serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldıracak antioksidan mekanizmalar olmakla birlikte, farklı hipertansiyon modellerinde lipid peroksidasyonunun artmasına paralel olarak bazı antioksidan enzimlerin azaldığı daha önceki çalışmalarda ortaya konmuştur (100). Bu yayınların işaret ettiği gibi hipertansif gruplarda görülen TBARS artışı, lipid peroksidasyonunun arttığını gösteren önemli bir belirteçtir. Yarı ömürlerinin kısa, konsantrasyonlarının düşük ve reaktif olmaları serbest radikallerin in vivo şartlarda ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Bu yüzden, oksidan stresin oluşturduğu ikincil ürünlerin ölçülmesine dayanan dolaylı yöntemler geliştirilmiştir. Lipid peroksidasyon indeksi olarak kabul edilen malonil dialdehid'i (MDA) ölçmeye dayalı yöntem kullanılmakla birlikte, biyolojik örnekler üzerine uygulanması bazı sorunlar teşkil etmektedir. Çünkü, tiobarbitürik asit, lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA dışında diğer bileşiklerle de (aminoasitler, şekerler, lipid oksidasyon ürünleri) etkileşime girmektedir. Dolayısıyla, birçok araştırmacı tarafından peroksidasyon indeksi olarak MDA yerine tiobarbitürik asit reaktif ürünleri (TBARS) adının kullanılması önerilmektedir (101,102). TBARS yöntemi, ölçülen ürünlerin çoğunluğunu MDA teşkil etmesi nedeniyle, ayrıca çok basit ve hızlı olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (103,104).

L-NAME grubunda TBARS seviyelerinin, kontrol ve sham gruplarına göre önemli ölçüde yükselmesi NO'nun artan lipid peroksidasyonda rolünün olabileceğine işaret etmiştir. Şimdiye kadar yapılan çeşitli çalışmalarda, NO'nun hem radikal hem de protektif etkilerinin olduğu vurgulanarak, NO'nun farklı etkilerinin NOS izoformlarına, oksidatif stres ve antioksidan sistemin zayıflaması gibi faktörlere bağlı olacağı ileri sürülmüştür (105). Fizyolojik koşullarda NO, serbest radikal olan nitrojen monoksit (NO) veya nitrozonyum katyonu (NO<sup>+</sup>) şeklinde bulunmaktadır. Eğer dokunun redoks durumu NO<sup>-</sup> oluşumuna uygun ise nörotoksik bir etki oluşurken, NO<sup>+</sup> oluşumuna uygun olması NMDA reseptör aktivitesini baskılayarak nöroprotektif bir etki göstermektedir (106,107). Nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve nitrat (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) gibi çeşitli reaktif oksijen türlerine ilaveten NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOO<sup>-</sup>) oluşturmaktadır. Bu durumda lipid radikalleri ile reaksiyona girebilecek NO miktarı azalmaktadır. Ancak ortamda SOD konsantrasyonu yüksek ise, peroksinitrit oluşumu önlenmektedir. Ayrıca ortamda glutatyonun (GSH) bulunması, oksidatif stresi engelleyen ve güçlü bir antioksidan olan S-nitrosoglutatyonun (GSNO) oluşmasını sağlamaktadır. GSNO'nun, ONOO<sup>-</sup>'yu detoksifiye ederek nitrate dönüştürdüğü gibi, demir bileşiklerinin indüklediği



Fenton reaksiyonlarını baskılayarak lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (108,109). Dolayısıyla, NO'nun radikal veya antioksidan davranışı koşullara bağlı olarak değişmektedir. Nitekim ortamda çok fazla superoksit anyonu bulunması halinde NO'nun lipid peroksidasyonuna neden olduğu, superoksit anyonunun az olduğu durumlarda ise antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu etkinin NO ile  $\cdot O_2^-$  arasındaki oranla ifade edilebileceği, bu oranın birden küçük olması durumunda NO'nun oksidan, bire eşit veya büyük olduğu durumlarda antioksidan gibi davrandığı öne sürülmüştür (110,111,112). Sonuçta daha önceki çalışmalara paralel olarak (108), NO'nun koruyucu etkisi, yaptığımız bu çalışmada da ortaya konulmuştur.

Anjiotensin II'nin serbest radikalleri ve ekstrasellüler süper oksit dismutazi artırırken, hücre içi SOD'u azalttığı saptanmıştır (113). Buna ilaveten, reninin de oksidatif stresi stimule ederek oksidan peroksinitritin oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (114). Dolayısıyla renin-anjiotensin sisteminde gözlenen patolojik değişikliklerde oksidatif stresin önemli rolünün olduğu söylenebilir. Diğer yandan yaptığımız çalışmada DOCA'nın diğer gruplardan farklı olarak hem beyin hem de retinada lipid peroksidasyonunu arttırdığı bulunmuştur. DOCA'nın glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz ve katalaz aktivitesini azaltarak lipid peroksidasyonuna neden olduğunu bildiren çalışmalarla birlikte, retinada katalaz enziminin antioksidan savunma sisteminde önemli rolünün olduğunu vurgulayan Ohta ve arkadaşlarının çalışması (115) göz önüne alındığında, bu bulgumuz beklenen bir sonuçtur. Çünkü, Ohta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (115) katalaz enziminin retinadaki antioksidan savunma sisteminde anahtar rolünün olduğunu, katalazın azalması durumunda GSH-Px enzim sisteminin inhibe olduğunu ve lipid peroksidasyonunun arttığını ortaya koymuşlardır. Bunun yanında, 2K-1C grubunda beyin TBARS değerleri önemli derecede artarken, retina TBARS değerlerinde herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Bu sonucumuz da, anjiotensin II'nin etkisinin SOD üzerinden olduğunu vurgulayan yayımlar doğrultusunda, beyin SOD aktivitesinin anjiotensin II'den daha fazla etkilendiği nedenine bağlanabilir.

NO, oksijen aracılığıyla kolaylıkla nitrit ve nitrata yükseltgenen yarı ömrü çok kısa olan bir moleküldür. Bu nedenle biyolojik dokularda doğrudan ölçülmesi zordur. Son yıllarda anında ölçüm yapan sensörler geliştirilmesine rağmen, NO yıkım ürünü olan nitriti ölçmeye dayanan dolaylı yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda NO indeksi olarak nitriti kullandık (79,80).

Retina ve beyin nitrit değerlerinin, DOCA grubu dışındaki tüm gruplarda azaldığı izlenmiştir. DOCA'nın eNOS ekspresyonunu artırırken, hipotalamusta yapılan çalışmalarda nNOS mRNA'sının ekspresyonunu azalttığı, bunun NaCl alımına bağlı olarak oluşan adaptif bir cevap olduğu ve kan basıncının devamında önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (116). Diğer yandan DOCA'nın  $\alpha$ -1 reseptörlerinin aktivitesini değiştirerek hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyini yükseltmesi, bu grupta nitrit değerinin artmasına yol açmıştır (117). Anjiotensin II'nin yüksek olduğu 2K-1C grubunda, anjiotensinin SOD aktivitesini azaltması, peroksinitriti arttırdığının işaretidir. Diğer yandan bu modelde, hem oksijenaz-1 (HO1) ekspresyonunun artması, hem biliverdini katabolize ederek hücrel oksidatif strese neden olurken, bunun yanında hem'in karbon monoksite bağlanarak L-Arjinin dönüşümünü

azaltmasıyla nitrik oksit sentezini yavaşlattığı saptanmıştır (118) Bütün bu bilgiler, nitrit miktarının azalmasını destekler niteliktedir.

Çeşitli hastalıkların ve toksik maddelerin görsel sistem üzerindeki etkilerini inceleyen yayınların olmasına karşın, hipertansiyonun görsel sisteme olan etkisini araştıran çalışma sayısı yok denecek kadar azdır ve bunlarda da mekanizmayı aydınlatmaya çalışan bir bulguya rastlanmamıştır. Dolayısıyla farklı hipertansiyon modellerinin görsel sistemde oluşturacağı değişiklikleri saptamak ve lipid peroksidasyonunun bu değişikliklerdeki rolünü araştırmak için planlanan bu projemizde elektrofizyolojik parametrelerden biri olan VEP'ler tercih edilmiştir. VEP'ler görsel sistemin fonksiyonel araştırılmasında ve optik yol patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca sıçanların görsel sisteminin insanlarla benzer olması nedeniyle, sıçanlarda yapılan böyle bir çalışmanın insan görsel sisteminin incelenmesi yönünden iyi bir model olduğu da bildirilmiştir (70).

Yapılan çalışmalarda, VEP'lerin  $P_1$  bileşeninin 17. alanın derin tabakalarından kaynaklandığı ve tabaka IV'teki depolarizasyon sonucu ortaya çıktığı tespit edilmiştir.  $N_1$  bileşeninin ise genikulokortikal girişlerin 4 tabakadaki satellat hücrelerini depolarize etmesi sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir (67,68).  $P_2$  bileşeninin GABA-aracılı yüzeysel hiperpolarizasyonu yansıttığı ileri sürülmektedir. Diğer yandan,  $N_2$  ve  $N_3$  bileşenlerinin yine yüzeysel kortikal tabakalardan kaynaklandığı belirtilmiştir.  $N_3$  jeneratörlerinin yüzeysel tabakalar boyunca dik olarak yayıldığı ve bu bileşenin, gövdeleri derin tabakalarda bulunan nöronların apikal dendritleri boyunca oluşan depolarizasyonu yansıttığı ifade edilmiştir (69). Bu bilgiler dikkate alındığında, hipertansif gruplarda VEP bileşenlerinin kontrole göre önemli derecede uzaması, hipertansiyonun görsel sistemi önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur. Nitekim, uzun süre (grade III) hipertansiyona maruz kalan insanlarda VEP'lerin  $P_{100}$  bileşeninin uzadığı saptanmıştır. VEP sonuçlarımız bu çalışmalarla paralellik içerisindedir. Bunun yanında, diabet ve yaşlılık gibi lipid peroksidasyonunun arttığı durumlarda VEP latenslerinin uzadığı bilinmektedir. Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamız, VEP bileşenlerinin uzamasında artan lipid peroksidasyonunun rolünün olabileceğini ima etmiştir. Ancak bu konuyu aydınlatmak için daha detaylı araştırmalara gereksinim vardır.

L-NAME grubunda,  $P_1$  ve  $P_3$  bileşenlerinin diğer hipertansiyon gruplarına göre daha fazla uzadığı saptanmıştır. Bu bulgumuz, NO'nun görsel sistemde önemli rolünün olabileceğini bildiren çalışmaları desteklemiştir. Ayrıca VEP bileşenlerinin uzamasını L-NAME'in non-spesifik etkisine bağlayabiliriz. VEP'lerin tepeden-tepeye genliklerinin hipertansiyondan çok fazla etkilenmediği, sadece L-NAME grubunda  $P_2N_2$  genliğinin düştüğü, DOCA grubunda ise  $P_1N_1$  ve  $N_1P_2$  genliklerinin yükseldiği bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları şöyle özetlenebilir:

- 1) Hipertansiyon gruplarında (DOCA hariç) retina ve beyin nitrit değerlerinin önemli ölçüde azaldığı, DOCA grubunda ise arttığı gözlenmiştir.
- 2) Hipertansiyonda lipid peroksidasyonunun önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bu bulgumuz, önceki çalışmaları destekler niteliktedir.
- 3) Bütün hipertansiyon modellerinde VEP bileşenlerinin önemli ölçüde uzadığı saptanmıştır.
- 4) Çalışmamız, lipid peroksidasyon artışının VEP bileşenlerinin uzamasına etki eden faktörlerden birinin olabileceğine işaret etmiştir.
- 5) Bütün hipertansif gruplarda VEP latenslerinin aynı şekilde etkilendiği görülürken L-NAME grubunda P<sub>1</sub> ve P<sub>3</sub> latenslerinin daha fazla uzaması, bu değişikliklerde NO'nun ve/veya L-NAME'in etkilerinin olabileceğini ima etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Fostes, R C A, Wilde D.W., Bendhack, L.M., Webb, R.C.: Calcium handling by vascular myocytes in hypertension. *Brazil J. Med. Biol. Research*, 30: 315-323, 1997.
2. Fetnat, M. Fouad-Tarazi: Hypertension hemodynamics. *Med Clin North Am*, 81 (5), 1997
3. De Champlain, J, Eid, H, Drolet, G, Bouvier, M., Foucart, S.: Peripheral neurogenic mechanisms in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in the rat. *Can J. Physiol. Pharmacol*, 67: 1140-1145, 1988
4. Norman, M K: Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 1992.
5. Kayaalp, O.: Farmakoloji: Antihipertansif İlaçlar, 2.Cilt 8 Baskı, 1998
6. Houston, M.C.: New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: Selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis, hemodynamic profiles, quality of life, and subsets of hypertension. *Am Heart J*, 117: 911, 1989
7. Johansson, B.B.: Hypertension mechanisms causing stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26: 563-5, 1999.
8. Soltis, E E, Bohr, D F: Cerebral vascular responsiveness in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Am J Physiol*, 252: H198-H203, 1987
9. Newaz, M.A., Nawal, N N.: Effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation and total antioxidant status in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 11: 1480-5, 1998
10. Hegde, L G, Srivastava, P, Kumari, R, Dikshit, M.: Alterations in the vasoreactivity of hypertensive rat aortic rings: role of nitric oxide and superoxide radicals. *Clin Exp Hypertens*, 20: 885-901, 1998
11. Nicod, L, Rodriguez, S., Letang, J.M, Viollon-Abadie, C, Jacqueson, A, Berthelot, A, Richert, L.: Antioxidant status, lipid peroxidation, mixed function oxidase and UDP-glucuronyl transferase activities in livers from control and DOCA-salt hypertensive male Sprague Dawley rats. *Mol Cell Biochem*, 203: 33-9, 2000.
12. Onofrij, M, Harnois, C., Bodis-Wollner, I.: The hemispheric distribution of the transient rat VEP: A comparison of flash and pattern stimulation. *Exp. Brain Res*, 59: 427-433, 1985.

13. Otto, D.A., Hudnell, H.: The use of visual and chemosensory evoked potentials in environmental and occupational health. *Environ Res*, 62: 159-171, 1993.
14. Otto, D.A., Hudnell, H., Botes, W., Jansser, R., Dyer, R.: Electrophysiological measures of visual and auditory function as indices of neurotoxicity. *Toxicol*, 49: 205-218, 1988.
15. Rigdon, G.C., Dyer, R.S.: Ketamine alters rat flash evoked potentials. *Pharmacol Biochem Behav*, 30: 421-426, 1988.
16. Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J.: Delayed visual evoked in optic neuritis. *Lancet*, 1: 982-985, 1972.
17. Halliday, A.M.: Visually evoked responses in optic nerve diseases. *Transactions of the ophthalmological society of United Kingdom*, 96: 372-376, 1976.
18. Tandon, O.P., Ram, D.: Visual evoked potentials in primary hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*, 41: 154-158, 1997.
19. Whelton, P.K.: Epidemiology of hypertension. *Lancet*, 344, 1994.
20. Thürmann, P.A.: Left ventricular and microvascular hypertrophy in essential hypertension: clinical relevance and prognostic implications. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 35: 181-7, 1997.
21. Kornitzer, M., Dramaix, M., De Backer, G.: Epidemiology of risk factors for hypertension. *Drugs*, 57: 695-712, 1999.
22. Kotchen, T.A., Frohlich, E.D.: Advances in hypertension 1992.
23. Marin, J., Rodriguez-Martinez, M.A.: Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther*, 75: 111-34, 1997.
24. vanZwieten, P.A.: Diabetes and hypertension: experimental models for pharmacological studies. *Clin and Exper Hypertension*, 21: 1-16, 1999.
25. Buchalter, M., Shapiro, L.M.: A colour atlas of hypertension. Second Edition, 1991.
26. Koloğlu, S.: Endokrinoloji (Temel ve Klinik). Medical Network, 1 Baskı, 1996.
27. Gök, H.: Klinik Kardiyoloji 1 Baskı, 1996.
28. Swales, J.D.: Aetiology of hypertension. *Br J Anaesth*, 56:677, 1984.

29. Chobanian, A.V.: 1989 Corcoran Lecture: adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension*, 15: 666-674, 1990.
30. Folkow, B.: Vascular changes in hypertension. *Drugs*, 29: 1-8, 1985.
31. Safar, M.E., Girerd, X., Laurent, S.: Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertension*, 14: 545-555, 1996.
32. Thom, S.: Arterial structural modifications in hypertension. Effects of treatment. *Eur Heart J*, 18: E2-4, 1997.
33. Kett, M.M., Anderson, W.P., Bertram, J.F., Alcorn, D.: Structural changes in the renal vasculature in the spontaneously hypertensive rat: no effect of angiotensin II blockage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3: S132-S135, 1996.
34. Cordellini, S.: Endothelial dysfunction in DOCA-salt hypertension. Possible involvement of prostaglandin endoperoxides. *Gen Pharmacol*, 32: 315-320, 1999.
35. DeArtinano, A.A., Gonzalez, V.L.M.: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacol Res*, 40: 113-24, 1999.
36. Drexler, H., Hornig, B.: Endothelial dysfunction in human disease. *J Mol Cell Cardiol*, 31: 51-60, 1999.
37. De Meyer, G.R.Y., Herman, A.G.: Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis*, 39: 325-42, 1997.
38. Önder, M.R., Akilli, A.: Hipertansiyon Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, 1998.
39. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*, 17: 151-183, 1999.
40. Florian, J.A., Watts, S.W.: Epidermal growth factor: a potent vasoconstrictor in experimental hypertension. *Am J Physiol*, 276: H976-H983, 1999.
41. Lompre, A.M.: Sarcoplasmic reticulum in vascular cells in hypertension and during proliferation. *Clin Exper Pharmacol Physiol*, 26: 553-557, 1999.
42. Lee, R.M., Owens, G.K., Scott-Burden, I., Head, R.J., Mulvany, M.J., Schiffrin, E.L.: Pathophysiology of smooth muscle in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*, 73: 574-84, 1995.
43. Gibbons, G.H.: Vascular remodeling in hypertension: role of autocrine-paracrine factors. *Blood Press Suppl*, 2: 49-54, 1995.

44. Gibbons, G.H.: The pathophysiology of hypertension: the importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am J Hypertens*, 11: 177S-181S, 1998.
45. Cowan, D.B., Langille, B.L.: Cellular and molecular biology of vascular remodeling. *Curr Opin Lipidol*, 7: 94-100, 1996.
46. Hayoz, D., Brunner, H.R.: Remodeling of conduit arteries in hypertension: special emphasis on the mechanical and metabolic consequences of vascular hypertrophy. *Blood Press Suppl*, 2: 39-42, 1997.
47. Mulvany, M.J.: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl*, 14: S21-4, 1996.
48. Brown, M.J.: Science, medicine, and the future. *Hypertension*. *BMJ*, 314: 1258-61, 1997.
49. Hutchins, P.M., Lynch, C.D., Cooney, P.T., Curseen, K.A.: The microcirculation in experimental hypertension and aging. *Cardiovasc Res*, 32: 772-780, 1996.
50. Raij, L.: Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 31: 189-93.
51. Warner, T.D.: Relationships between the endothelin and nitric oxide pathways. *Exper Pharmacol Physiol*, 26: 247-252, 1999.
52. Cohen, R.A.: The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 38: 105-28, 1995.
53. Oyekan, A.O., Mcward, K., Conetta, J., Rosenfeld, L., McGiff, C.F.: Endothelin-1 and CYP450 arachidonate metabolites interact to promote tissue injury in DOCA-salt hypertension. *Am J Physiol*, 276: R766-R775, 1999.
54. Westerhof, N., O'Rourke, M.F.: Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens*, 13: 943-52, 1995.
55. Waeber, B., Brunner, H.R.: Cardiovascular hypertrophy: role of angiotensin II and bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 27: S36-40, 1996.
56. Weber, M.A.: Role of hypertension in coronary artery disease. *Am J Nephrol*, 16: 210-6, 1996.
57. Neutel, J.M., Smith, D.H.: Hypertension: where have we gone wrong and how can we fix it? *Am J Hypertens*, 11: 150S-157S, 1998.



58. Kett, M.M., Anderson, W.P., Bertram, J.F., Alcorn, D.: Structural changes in the renal vasculature in the spontaneously hypertensive rat: no effect of angiotensin II blockade. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 3: S132-5, 1996.
59. Anderson, W.P., Kett, M.M., Evans, R.G., Alcorn, D.: Pre-glomerular structural changes in the renal vasculature in hypertension. *Blood Press Suppl*, 2: 74-80, 1995.
60. Fliser, D., Ritz, E.: Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens Suppl*, 16: S13-5, 1998.
61. Yaltkaya, K., Balkan, S., Baysal, I.: Visual evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand*, 77: 239-41, 1988.
62. Mehta, M.C., Katsumi, O., Wajima, R., Hirose, T.: PVER amplitude check-size function curve in macular and optic nerve diseases. PVER amplitude check-size in function curve, 305-309, 1996.
63. Boyes, W.K.: Rat and human sensory evoked potentials and the predictability of human neurotoxicity from rat data. *Neurotoxicology*, 15: 569-578, 1994.
64. Sokol, S.: Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. *Sur Ophthalmol*, 21: 18-43, 1976.
65. Hertzler, B.E., Boyes, W.C., Creason, J., Dyer, R.S.: Temperature dependent changes in visual evoked potentials of rats. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 70: 137-54, 1988.
66. Dorfman, L.J.: Sensory evoked potentials: Clinical applications in medicine. *Ann Rev Med*, 34: 473-89, 1983.
67. Dyer, R.S., Clark, C.C., Boyes, W.K.: Surface distribution of flash-evoked and pattern-reversal evoked potentials in hooded rats. *Brain Res Bull*, 18: 227-234, 1987.
68. Dyer, R.S.: The use of sensory evoked potentials in toxicology. *Fundam Appl Toxicol*, 5: 24-40, 1985.
69. Dyer, R.S., Jensen, K.F., Boyes, W.K.: Focal lesions of visual cortex: Effects on visual evoked potentials in rats. *Exp Neurol*, 95: 100-115, 1987.
70. Hudnell, H.K., Boyes, W.K., Otto, D.A.: Rat and human visual evoked potentials recorded under comparable conditions: A preliminary analysis to address the issue of predicting human neurotoxic effects from rat data. *Neurotoxicol and Teratol*, 12: 391-398, 1990.
71. Halliday, A.M., McDonald, W.L., Mushin, J.: Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1: 982-985, 1972.

72. Boyes, W.K.: Testing visual system toxicity using visual evoked potentials in vulnerable brain. Vol: 1(Malnutrition and Toxins). R. Isaasson and K Jensen EDS. Pleauin, New York, 1991.
73. Fujita, K., Matsumura, Y., Kita, S., Miyazaki, Y., Hisaki, K., Takaoka, M., Morimoto, S.: Role of endothelin-1 and the ET<sub>A</sub> receptor in the maintenance of deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension. *Br J Pharmacol*, 114: 925-930, 1995.
74. Volpe, M., Sosa, E., Müller, F.B., Camargo, M.J.F., Glorioso, N., Laragh, J.H., Maack, T., Atlas, S.A.: Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two models of hypertension. *Am J Physiol* 250: H871-H878, 1986.
75. Yu, H., Rakugi, H., Higaki, J., Morishita, R., Mikami, H., Ogihara, T.: The role of activated vascular angiotensin II generation in vascular hypertrophy in one-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Hypertens*, 11: 1347-1355, 1993.
76. Sakuma, I., Shudo, H., Togashi, H., Yoshioka, M., Saito, H., Nakamura, T., Fujioka, Y., Kitabatake, A., Levi, R.: A chronic model of hypertension with increased sympathetic drive in the rat by inhibition of nitric oxide synthase. *Biology of nitric oxide-3 physiological and clinical aspects*, Portland Press, pp. 245-247, 1994.
77. Hutri-Kahönen, N., Porsti, I., Wu, X., Tolvanen, J.P., Sallinen, K., Kahönen, M.: Arterial responses to bradykinin after ramipril therapy in experimental hypertension. *Pharmacol & Toxicol*, 81: 190-196, 1997.
78. Wasowicz, W., Jean, N., Peratz, A.: Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum. Importance of extraction pH and influence of sample, preservation and storage. *Clin Chem*, 39: 2522-26, 1993.
79. Sandercock, P., Williams, H.: Medical treatment of acute ischemic stroke. *The Lancet*, 339-49, 1992.
80. Scatton, B.: Excitatory aminoacid receptor antagonist. A novel treatment for ischemic cerebrovascular diseases. *Science*, 55: 25-6, 1994.
81. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Far, A.L., Randel, R.J.: Protein measurement with folin-phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265-275, 1951.
82. Schriffin, E.L., Gutkowska, J., Genest, J.: Mechanism of captopril induced renin release in conscious rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 167: 327-332, 1981.
83. Wilson, S.K., Lynch, D.R., Ladenson, P.W.: Angiotensin II and atrial natriuretic factor-binding sites in various tissues in hypertension:

Comparative receptor localization and changes in different hypertension models in the rat. *Endocrinol*, 124: 2799-2808, 1989

84. Guyton, A.C., Hall, J.E.: *Textbook of Medical Physiology*, 1996.
85. Amiri, F., Garcia, R.: Renal angiotensin II receptor regulation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. Effect of ACE inhibition. *Hypertens*, 30: 337-344, 1997.
86. Satia, M.C., Damani, R.R., Goyal, R.K.: Beneficial effects of clonidine in streptozotocin-induced diabetes and DOCA-hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol*, 49: 1030-1035, 1997.
87. Vanechova, I., Kunes, J., Jelinek, J.: function of the isolated perfused kidneys from young or adult rats with post-DOCA-salt hypertension. *Clin&Exp Hypertens*, 21: 407-421, 1999.
88. Morley, J.E., Kumar, V.B., Mattammal, M.B., Farr, S., Morley, P.M.K., Flood, J.F.: Inhibition of feeding by a nitric oxide synthase inhibitor: Effect of aging. *Eur J Pharmacol*, 311: 15-19, 1996.
89. Zanchi, A., Schaad, N.C., Osterheld, M.C., Grouzmann, E., Nussberger, J., Brunner, H.R., Waeber, B.: Effects of chronic NO synthase inhibition in rats on renin-angiotensin system and sympathetic nervous system. *Am J Physiol*, 268: H2267-H2273, 1995.
90. Cassis, L.A., Marshall, D.E., Fettingner, M.J., Rosenbluth, B., Lodder R.A.: Mechanisms contributing to angiotensin II regulation of body weight. *Am J Physiol*, 274: E867-76, 1998.
91. Lariviere, R., St-Louis, J., Schiffrin, E.L.: Vascular binding sites and biological activity of vasopressin in DOCA-salt hypertensive rats. *J Hypertens*, 6: 211-217, 1988.
92. Ganong, W.F.: *Review of medical physiology*, 1996.
93. Brink, M., Chrast, J., Price, S.R., Mitch, W.E., Delafontaine, P.: Angiotensin II stimulates gene expression of cardiac insulin-like growth factor I and its receptor through effects on blood pressure and food intake. *Hypertens*, 34: 1053-9, 1999.
94. Naess, P.A., Christensen, G., Kirkeboen, K.A., Kiil, F.: Effect on renin release of inhibiting renal nitric oxide synthesis in anaesthetized dogs. *Acta Physiol Scand*, 148: 137-142, 1993.
95. Delacretaz, E., Zanchi, A., Nussberger, J., Hayoz, D., Aubert, J.F., Brunner, H.R., Waeber, B.: Chronic nitric oxide synthase inhibition and carotid artery distensibility in renal hypertensive rats. *Hypertens*, 26: 332-336, 1995.

96. Scholz, H., Kurtz, A : Involvement of endothelium-derived relaxing factor in the pressure control of renin secretion from isolated perfused kidney. *J Clin Invest*, 91: 1088-1094, 1994
97. Schnackenberg, C.G., Tabor, B.L., Strong, M.H., Granger, J.P : Inhibition of intrarenal NO stimulates renin secretion through a macula densa-mediated mechanism. *Am J Physiol*, 272: R879-R886, 1997.
98. Bachmann, S., Bosse, H.M., Mundel, P. : Topography of nitric oxide synthesis by localizing constitutive NO synthases in mammalian kidney. *Am J Physiol*, 268: F885-F898, 1995.
99. Ujiie, K., Yuen, J., Hogarth, L., Danziger, R., Star, R.A : Localization and regulation of endothelial NO synthase mRNA expression in rat kidney. *Am J Physiol*, 267: F296- F302, 1994
100. Newaz, M.A., Naval, N.N : Effect of gamma-tocotrienol on blood pressure, lipid peroxidation and total antioxidant status in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Clin Exp Hypertens*, 21: 1297-313, 1999.
101. Gutteridge, J.M.C : Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 41: 1819-28, 1995.
102. Bonnefont, D., Legrand, A., Peynet, J., Emerit, J., Delattre, J., Galli, A. : Distribution of thiobarbituric acid-reactive substances in lipoproteins and proteins in serum. *Clin Chem*, 35: 2054-2058, 1984.
103. Esterbauer, H., Cheeseman, K. : Determination of aldehydic lipid-peroxidation products malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*, 186: 407-421, 1990.
104. Holley, A.E., Cheeseman, K.H : Measuring free radical reactions in vivo. *Br Med Bull*, 49: 494-505, 1990
105. Munzel, T., Heitzer, T., Harrison, D.G. : The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Herz*, 22: 158-72, 1997
106. Goldstein, I.M., Ostwald, P., Roth, S : Nitric oxide: A review of its role in retinal function and disease. *Vision Res*, 36: 2979-2994, 1996.
107. Oku, H., Yamaguchi, H., Sugiyama, I., Kojima, S., Ota, M., Azuma, I. : Retinal toxicity of nitric oxide released by administration of a nitric oxide donor in the albino rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 2540-2544, 1997.
108. Chiueh, C.C : Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 890: 301-311, 1999.

109. Chiueh, C.C., Rauhala, P.: The redox pathway of S-nitrosoglutathione, glutathione and nitric oxide in cell to neuron communications. *Free Rad Res*, 31: 641-650, 1999.
110. Wink, D.A., Cook, J.A., Pacelli, R., DeGraff, W., Gamson, J., Liebmann, J., Krishna, M.C., Mitchell, J.B.: The effect of various nitric oxide-donor agents on hydrogen peroxide toxicity: A direct correlation between nitric oxide formation and protection. *Arch Biochem Biophys*, 331: 241-248, 1996.
111. Cudeiro, J., Rivadulla, C.: Sight and insight on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends Neurosci*, 22: 109-116, 1999.
112. Kashii, S., Mandai, M., Kikuchi, M., Honda, Y., Tamura, Y., Kaneda, K., Akaie, A.: Dual actions of nitric oxide in N-methyl-D-aspartate receptor mediated neurotoxicity in cultured retinal neurons. *Brain Res*, 711: 93-101, 1996.
113. Fukui, T., Siegfried M.R., Ushio-Fukai, M., Griending, K.K., Harrison, D.G.: Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ Res*, 85: 23-8, 1999.
114. Romero, J.C., Reckelhoff J.F.: Oxidative stress may explain how hypertension is maintained by normal levels of angiotensin II. *Braz J Med Biol Res*, 33: 653-660, 2000.
115. Ohta, Y., Yamasaki, T., Niwa, T., Niini, K., Majima, Y., Ishiguro, I.: Role of catalase in retinal antioxidant defence system: its comparative study among rabbits, guinea pigs, and rats. *Ophthalmic Res*, 28: 336-342, 1996.
116. Nanbu, A., Nishimura, M., Takahashi, H., Ohtsuka, K., Sakamoto, M., Yoshimura, M.: Lower than normal expression of brain nitric oxide synthase gene in the hypothalamus of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens*, 16: 495-502, 1998.
117. Allcock, G.H., Hukkanen, M., Polak, J.M., Pollock, J.S., Pollock, D.M.: Increased nitric oxide synthase-3 expression in kidneys of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol*, 10: 2283-9, 1999.
118. Siow, R.C.M., Sato, H., Mann, G.E.: Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide?, *Cardiovasc Res*, 41: 385-394, 1999.

## ÖZGEÇMİŞ

Gülay HACIOĞLU 29.05.1975 yılında Bulgaristan'ın Şumen ilinde dünyaya geldi İlk öğrenimini Rusya'nın Yaroslavl kentinde tamamladıktan sonra orta öğrenimine Bulgaristan'da başladı ve Bolu Atatürk Lisesi'nden 1993 yılında mezun oldu. Aynı yıl Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde üniversite eğitime başladı. Lisans diplomasını 1997 yılında alarak, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine kaydoldu. Halen, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizce, Bulgarca ve Rusça'dır Bekardır.