

T1318



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİYON, DİABET, HİPERTANSİYON ve
DİABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA İZOLE
GÖĞÜS AORTUNUN BAZI KASICI ve GEVŞETİCİ
MADDELERE YANITLARI. KAPTOPRİL'İN BU
YANITLARDA OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

T1318 /1-1

Dr. Osman GÖKALP

Tez Danışmanı : Prof.Dr.A.Çağlar ÖĞÜTMAN

"Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 99.01.0103.10 Proje No İle Desteklenmiştir"

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

ANTALYA, 2000

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı tez danışmanım Prof.Dr.A.Çağlar ÖĞÜTMAN'a ve çalışmamız için iyi bir ortam hazırlayan Anabilim Dalımız Başkanı Prof.Dr.Gülay ŞADAN'a, Prof.Dr.Mehmet İSBİR'e, Doç.Dr.S.Sadi ÖZDEM'e ve Uzm.Dr.Coşkun USTA'ya,

Ayrıca çalışmalarımnda yardımcı olan Dr.Arda TAŞATARGİL, Dr.Sergül ÖZCAN, Dr.Cahit NACİTARHAN ve Ecz.Başak Işık TUNCEL'e ve Anabilim Dalımız personeline teşekkür ederim.

Dr.Osman GÖKALP
Antalya, 2000

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ

1-1-1 Hipertansiyonun Tanımı	1
1-1-2 Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	1
1-1-3 Hipertansiyonun Tedavisi	1
1-2-1 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	2
1-2-2 ADE İnhibitör Tedavisinin Farmakolojik Etkileri	5
1-2-3 ADE İnhibitörlerinin Kan Basıncı Normal Kişiler Üzerine Etkileri	6
1-2-4 ADE İnhibitörlerinin Hipertansiyonu Olan Kişiler Üzerine Etkileri	6
1-2-5 ADE İnhibitörlerinin Sınıflandırılması	9
1-2-6 ADE İnhibitörlerinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	10
1-2-7 ADE İnhibitörlerinin Primer Hipertansiyon Tedavisinde Kullanımı	14
1-3-1 Deneysel Hipertansiyon Modelleri	15
1-3-2 NOS İzoenzimleri	17
1-3-3 NOS İnhibitörleri	21
1-3-4 L-NAME Hipertansiyon Modelindeki Mekanizmalar	24
1-4-1 Diabetes Mellitus'un Tanımı	27
1-4-2 Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	27
1-4-3 Diabetik Hipertansif Hastalar ve Antihipertansif Tedavileri	27
1-4-4 Deneysel Diabet Modelleri	28
1-5-1 Bu Çalışmanın Amacı	30

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2-1-1 Deney Hayvanlarının Azalması	31
2-1-2 Deney Hayvanlarında Yapılan Ölçümler	31
2-2-1 Diabet ve Hipertansiyon Protokolleri	32
2-3-1 İzole Organ Banyosu Deneyleri	37

3. SONUÇLAR

3-1-1 L-NAME Hipertansiyon, STZ Diabet ve Kaptopril Tedavisini Vücut Ağırlığı Üzerindeki Etkileri	41
3-1-2 STZ Uygulamasının Kan Glukoz Düzeyine Olan Etkileri	42
3-1-3 L-NAME ve Kaptopril'in Orta Arter Basıncı Üzerine Etkileri	44
3-2-1 KCl'e Kasılma Yanıtları	46
3-2-2 Fenilefrin Kasılma Yanıtları	50
3-2-3 Asetilkolin Gevşeme Yanıtları	53
3-2-4 Sodyumnitropursid Gevşeme Yanıtları	56

4. TARTIŞMA

4-1-1 L-NAME ile Oluşturulan Deneysel Hipertansiyon Modeli	57
4-1-2 STZ ile Oluşturulan Deneysel Diabet Modeli	58
4-2-1 STZ ile Diabet Oluşturulan Grubun Aort Halkalarının Vazoaktif Maddelere Verdiği Yanıtlardaki Değişiklikler	59
4-2-2 L-NAME ile Hipertansiyon Oluşturulan Grubun Aort Halkalarında Vazoaktif Maddelere Yanıtlardaki Değişiklikler	63
4-2-3 STZ+L-NAME ile Diabet+Hipertansiyon Oluşturulan Grubun Aort Halkalarında Vazoaktif Maddelere Yanıtlardaki Değişiklikler	65

5. ÖZET	71
---------	----

6. KAYNAKLAR	72
--------------	----

1) GİRİŞ

1-1-1)Hipertansiyonun Tanımı:

Hipertansiyon sistemik arteryel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren ve zamanla önemli komplikasyonlara yol açabilen bir kalp damar hastalığıdır(39).

1-1-2) Hipertansiyonun Epidemiyolojisi:

Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalara göre hipertansif hastaların %37'sinin tedavi aldığı ve bunların üçte birinin kontrol altında olduğu tahmin edilmektedir. Bu veriler de tedavi konusunda daha etkin ve yaygın halk sağlığı stratejilerine sahip olmamız gerektiğini göstermektedir(4).

Türkiyedeki 1993 yılı tarama verilerine göre ülkemizdeki kadınların %20'sinde, erkeklerin ise %17'sinde sistol kan basıncı değerlerinin 145 mmHg ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Diyastol kan basıncı değerleri ise kadınların %32'sinde, erkeklerin ise %33'ünde 85 mmHg ve üzerinde ölçülmüştür. Bu çalışmalardan yola çıkılarak yapılan bir hesaplama göre ülkemizde 5 milyon dolayında erkeğin ve 6 milyon dolayında kadının hipertansif olduğundan söz edilmektedir(4).

1-1-3) Hipertansiyonun Tedavisi:

Yüksek kan basıncı değerleri hemen daima başka önemli risk faktörleri ile birlikte bulunmaktadır. Bunlar obezite, hareketsizlik, lipid metabolizması bozuklukları D.mellitus ve stres gibi psikososyal faktörlerdir. Günümüzdeki yaygın görüşe göre hipertansiyon tedavisi tüm kardiyovasküler risklerin azaltılması şeklinde ele alınmalıdır. Bu nedenle hastalara öncelikle şu öneriler yapılmalıdır(41).

- 1) Hipertansiyon hastalarının yaklaşık yarısında stres psikolojisi vardır. Hipertansiyon hastaları olabildiğince stres ortamından uzaklaşmalıdır.
- 2) Diyet düzenlenmelidir. Tuz alımının kısıtlanması ve şişmanlığa karşı önlem alınması özellikle hafif hipertansiyonlu hastalarda tek başına çözüm olabilir.
- 3) Düzenli spor yapma da ilaç dozunu azaltabilir. Bazı hastalarda birkaç ayda ilaçsız düzelme sağlayabilir.
- 4) Sigara kesinlikle bırakılmalıdır.
- 5) Alkol kısıtlanmalıdır.
- 6) Hipertansiyon gelişmesinde rolü olduğu bilinen ilaçlar gerekirse kesilmelidir(Doğum kontrol hapları gibi).
- 7) Lipid bozuklukları tedavi edilmelidir(74).

Günümüzde antihipertansif tedavide kullanılan ilaçlar da şu şekilde sıralanabilir(39);

- a) *Diüretikler,*
- b) *Adrenerjik nöron blokörleri,*
- c) *Adrenerjik reseptör blokörleri,*
- d) *Santral etkili sempatotik ilaçlar,*
- e) *Kalsiyum kanal blokörleri,*
- f) *Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör antagonistleri,*
- g) *Direkt etkili vazodilatörler,*
- h) *Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar.*

1-2-1)Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ADE) inhibitörleri, çeşitli fizyolojik ve farmakolojik etki gösteren etkin anjiyotensin düzeyini azaltarak, etkilerini genel anlamda antagonize ederler. Bunu etkin olmayan anjiyotensin'in etkin anjiyotensine dönüşümünü katalize eden ADE'yi selektif olarak inhibe

etmek suretiyle yaparlar. Anjiyotensin I karaciğerde üretilen plazma anjiyotensinojeninin ve belirli dokularda üretilen doku anjiyotensinojeninin renin tarafından yıkılması sonucu oluşan bir dekaeptiddir. Anjiyotensinojen büyük molekülü bir globülin dir(72).

Anjiyotensin II kan basıncını yükseltir, hipertansif kalp hastalığına neden olur, koroner kan akımını azaltır ve kalp hipertrofisine neden olur. Ayrıca kan basıncını artırıcı etkisinden bağımsız olarak monosit ve makrofajların perivasküler dokuya infiltrasyonuna aracılık eder, damar dokusunda proliferasyona neden olur. Böbrek ve kalpde hücre proliferasyonuna neden olur(62,64,72).

Anjiyotensinin kan basıncını yükseltici ve ayrıca diğer zararlı etkilerini önlemek için ADE inhibitörleri, Anjiyotensin tip I(ATI) reseptör antagonistleri ve renin inhibitörleri geliştirilmiştir(2,28,50,72).

ADE, yapısında çinko içeren(metallopeptidaz) bir enzimdir. Esas olarak endotel hücresi membranında yerleşmiştir. Anjiyotensin I'in karboksil ucundaki iki amino asidi kopararak etkin anjiyotensine dönüşümü sağlar. Bu enzimin çok önemli bir etkisi de bradikinin ve kallidini hidroliz ederek inaktif metabolitlerine dönüştürür. Diğer ismi kininazdır(54).

ADE inhibitörleri hipertansiyonda, çeşitli böbrek hastalıklarında ve özellikle diabete bağlı nefropatide sıklıkla kullanılmaktadırlar. Ayrıca ADE inhibitörleri sol ventrikül hipertrofisini azaltmakta, konjestif kalp yetmezliğinde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır(3,7,19,39). Öncelikle bu önemli ilaç grubunun farmakolojik özelliklerinden bahsedilecektir.

Yüzyıl önce, 1898'de Karolinska enstitüsünde Tigerstedt ve Bergman, tavşan böbrek ekstralarının hayvanlarda kan basıncını yükselttiğini göstermişlerdir. Bu ekstrenin kan basıncını yükselten bir madde içerdiğini öne sürdüler ve bu maddeye renin ismini verdiler(3). Elli yıl kadar sonra Goldblatt, deneysel olarak böbrek damarlarında daralma yaparak bu durumun kan basıncı üzerine olan etkilerini çalıştı. 1934 yılında tek taraflı böbrek arter darlığı geliştirilen hayvanların, darlıklı böbrek ekstralarının,

diğer taraf böbreğe göre belirgin olarak kan basıncını yükselttiğinin bildirilmesi renin çalışmalarına tekrar hız verdi. Bundan 4 yıl sonra Amerikalı ve Arjantinli araştırmacılar renin molekülünü izole etmeyi başardılar. Renin, tahmin edildiği gibi bir presör madde değil bir enzimdi ve küçük molekül ağırlıklı bir peptidi aktif hale getiriyordu. Sonradan anjiyotensin adı verilen bu madde esas pressör bir etkiye sahipti(2,28,72).

İzleyen yıllar klinik tıp için çığır açacak gelişmelere sahne oldu(3). 1954'te anjiyotensin dönüştürücü enzim izole edildi. Aynı yıl anjiyotensinojen ve anjiyotensinler tanımlandı. 1956'da ADE'nin temel özellikleri bilinmekteydi. ADE anyon bağımlı bir metalloproteindi ve dekapeptid yapısındaki substratının karboksil terminalinden hidrolitik parçalanma yapmaktaydı(72).

1960 yılında anjiyotensinin aynı zamanda aldosteron sentezini uyardığı gösterildi. Yaklaşık aynı yıllarda ADE'nin bradikinin yıkımını da katalize ettiği gösterildi(28,39,44,54). 1965 yılında Güney Amerika'da yaşayan bir yılanın, Bothrops Jararaca'nın zehirinden elde edilen ve başlangıçta "bradikinin güçlendirici faktör" olarak isimlendirilen teprotide son yıllarda klinik kullanıma giren en önemli farmakolojik gruptan biri olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ADE-i) ilk maddesidir(3). 1977 yılında ilk sentetik molekül, kaptopril tanımlandı(39). 1980'de enalapril, kısa bir süre sonra lizinopril antihipertansif olarak kullanıma girdi. 1991 yılında ise sayıları oldukça artmıştı; ramipril, benazepril, trandopril, quinapril, fosinopril gibi ilaçlar kliniğe sunuldu. Ülkemizde 1999 yılı itibariyle ticari olarak kullanıma sokulmuş ADE inhibitörü sayısı 10'dur(3).

Renin inhibitörlerinin geliştirilmesi:

Renin anjiyotensin sisteminde, anjiyotensin II sentezinde ilk basamak reninin substratı olan anjiyotensinojenden, anjiyotensin'in sentezlenmesidir (3). Bu nedenle de sistemin ilk basamağı üzerine etkili inhibitör maddelerin geliştirilmesi mantıklı bir yol olduğu düşünülürdü. 1950'li yıllarda ilk kez renine

karşı geliştirilmiş antikorlarla çok başarılı olamayan çalışmalar yapıldı. Daha sonra çalışmalar monoklonal renin antikorlarıyla tekrarlanmış ve sınırlı bazı yanıtlar alınmıştır. Ancak immunolojik olarak renini inhibe etmek parenteral kullanım gerektiği ve olası allerjik yan etkileri nedeniyle hipertansiyon tedavisi için uygun değildi. İzleyen yıllarda geliştirilen ve renini inhibe eden pepstatin molekülü de klinik kullanım için uygun bulunmamıştır. Son yıllarda ise spesifik dipeptid potent inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu ilaçlar henüz klinik öncesi deneme aşamasındadır(28).

1-2-2)ADE İnhibitör Tedavisinin Farmakolojik Etkileri:

ADE inhibitörlerinin en önemli farmakolojik etkisi inaktif anjiyotensin I'in aktif anjiyotensin II'ye dönüşmesini azaltmalarıdır(14,37,73). Günümüzde klinik kullanımda olan ADE inhibitörlerinin tümü ADE için oldukça spesifiktir ve bilinen başka enzim sistemleri ile etkileşmemektedir. Ancak ADE tek etkili bir enzim değildir. Anjiyotensin I'den II oluşumu yanı sıra birçok başka peptidin yıkımından da sorumludur. Bu peptidler içinde en iyi bilineni bradikininidir. ADE inhibisyonu sonucu bradikinin yıkımı azalmakta ve organizmada bradikinin birikimi olmaktadır(23). Bradikinin biyolojik olarak aktif bir bileşiktir(3,29). Fosfolipaz A üzerinden prostasiklin sentezini artırır. Prostrasiklinin damar genişletici özelliği iyi bilinmektedir(3,39). Ayrıca bradikinin endotelden NO salınımına aracılık ederek vazodilatasyona neden olmaktadır(3). Bu nedenle de bradikinin birikimi sonucu vazodilatör yanıt artmaktadır. Bu istenilen bir yanıt olmakla birlikte bradikinin birikimi istenmeyen etkilere de örneğin öksürüğe de neden olabilmektedir. ADE ek olarak P maddesi ve lüteinize edici hormonu uyarıcı faktörü(LHRH) de parçalamaktadır. Bu maddelerin yıkımının azalmasının organizmada ne gibi yan etkilere yol açtığı bilinmemektedir. Ancak akılda tutulması gereken nokta ADE inhibisyonunun spesifik değil geniş biyolojik etkilere yol açabileceğidir(39).

1-2-3) ADE İnhibitörlerinin Kan Basıncı Normal Kişiler Üzerine Etkileri:

Vücut sodyum dengesi yerinde sağlıklı ve kan basıncı normal bireylerde ADE inhibitörleri oral yolla verildiğinde herhangi bir akut etkiye sahip değildir. Bunun nedeni ADE inhibitörleri ile sağlanan ardıl yük ("afterload") azalmasının, kalp çıktısını artırmasıdır. Böylece artan kalp debisine bağlı kan basıncı artışı ile azalan ardıl yüke bağlı olarak azalan kan basıncı etkileri birbirini sıfırlar ve kan basıncında herhangi bir değişiklik izlenmez. Uzun süreli kronik kullanımda ise kan basıncı bu bireylerde hafif azalır ve bu düzeyini korur. Ancak hipotansiyon yukarıda sayılı nedenlerle gelişmez. Öte yandan intravenöz yoldan akut olarak verilen kaptopril(veya enalaprilat) özellikle diyetle tuz kısıtlanarak veya diüretik verilerek toplam vücut sodyumu azaltılmış bireylerde hipotansiyon yapabilir(3,39).

1-2-4)ADE İnhibitörlerinin Hipertansiyonu Olan Kişiler Üzerinde Etkileri:

A-Hemodinamik etkiler: Genel kabul gören düşünceye göre esansiyel hipertansiyonun patogenizde renin anjiyotensin sistemi çok önemli bir rol oynamaktadır. ADE inhibitörleri esansiyel hipertansiyonu olan bireylerin yaklaşık %60'ında tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta kan basıncındaki düşme plazma renin aktivitesi ile paraleldir. Ancak kronik kullanımda bu ilişki ortadan kalkmaktadır. Yüksek renin düzeyine sahip hipertansiyon hastalarında kan basıncındaki azalma yanıtı daha belirgin olmakla birlikte, ADE inhibitörleri düşük renin düzeyli hipertansiyon hastalarında da etkilidir. Bu nedenle de ADE inhibitörlerine yanıt plazma renin aktiviteleri daha yüksek olan beyaz ırkta, siyah ırka göre daha iyidir. Zamanla ilaçların antihipertansif etkinlikleri azalabilmektedir. Bu grup hastalara diüretik eklemek, ilacın antihipertansif etkinliğini yeniden eski düzeyine getirmektedir. Yaşlanma ile birlikte plazma renin aktivitesi azalır(14).

Bu nedenle de yaşlılarda etkinin az olacağı düşünölmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda yaşlılarda ilaç etkisinde bir azalma gözlenmemiştir. ADE inhibitörleri transplantasyon sonrası hastalarda da etkindir(3).

Kan basıncının düşmesi periferik direncin düşmesine bağlıdır. Kalbin karşılaştığı direncin azalması kalp debisinde hafif bir artışa neden olur. Bu da istenilen bir durumdur. Öte yandan kalp hızı artmaz. Vazodilatasyona rağmen kalp hızının artmaması, ADE inhibitörlerinin parasempatik vagal tonüsü artırıcı etkilerine bağlanmaktadır. ADE inhibitörleri esas olarak sistemik damarlar üzerine etkilidirler. Pulmoner yatak üzerine etki yok denecek kadar azdır. ADE inhibitörleri egzersiz sırasında gözlenen kalp hızı ve kalp debisi artışına etki göstermezler(14).

Hipertansif hastalarda böbrek damar tonüsü genellikle artmıştır ve ADE inhibitörleriyle bu tonüs azaltılır. Etki hastanın o anki renin anjiyotensin sisteminin aktivasyon derecesine bağlı olmakla birlikte efferent arteriol dilatasyonu daha belirgindir. Bu nedenle de glomerül içi basınç değişmeksizin, böbrek kan akımı artar(3,39).

Koroner kan akımı miyokardın gereksinimine göre düzenlenir ve AT II'den fazla etkilenmez. Bu nedenle de ADE inhibitör tedavisi koroner yatakta anlamlı bir damar genişlemesine neden olmaz. Ancak koroner arter hastalığı olan bireylerde ADE inhibitörlerinin koroner dilatör ilaçların etkisini artırdıkları bildirilmektedir. ADE inhibitörleri aynı zamanda nitrat toleransına ve nitrat çekilmesine karşı da etkilidirler(14).

Kendi kendine düzenleyici mekanizmalarla serebral kan akımı oldukça geniş bir aralıkta yaklaşık sabit tutulmaktadır. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda bu otheregülasyon alanı daralmaktadır ve bu hastalar kan basıncı düşmesine karşı normotansif hastalara göre çok daha duyarlıdır(54). Birçok durumda ADE inhibitörleri bu serebral perfüzyona olumsuz etki göstermemektedirler. Hatta birkaç günlük tedavi sonrası beyin kan akımı bir miktar artmaktadır(3).

B-Renin salınımı: İlk dozdan sonra hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde plazma renin aktivitesinde %25-50 oranında bir artış izlenir. Kronik tedavide ise zamanla plazma renin düzeyi tedavi öncesi düzeyin biraz üstünde seyreder. Başlangıçtaki renin artışından en az iki mekanizma sorumludur. Düşen arter basıncı glomerül içindeki basıncı düşürür, bu da direkt olarak renin salınımına yol açar. İkinci olarak jukstaglomerular hücre yüzeyinde bulunan bol sayıdaki AT II reseptörünün neden olduğu renin inhibisyonu, AT- II düzeyi azaldığı için azalır veya ortadan kalkar. Bu mekanizmayla da renin salınımı artar(14,72).

C-Aldesteron salınımı: Anjiyotensin II insan organizmasında aldesteron salınımına neden olan başlıca fizyolojik uyarıcıdır. Bunun ortadan kalkması veya azalması başlangıçta aldesteron düzeyini azaltır, ancak zamanla ACTH ve potasyuma bağlı aldesteron kontrolü ön plana çıkar ve aldesteron düzeyi normal düzeylere yeniden ulaşır(3).

D-Kallikrein-kinin sistemi: ADE inhibitörleri renin anjiyotensin sistemindekilere eşdeğer olan kininaz II enzimini bloke ederek kinin yıkımını azaltırlar. Kallikrein-kinin sisteminin iki bileşeni vardır. Bunların birisi plazma kallikrein kinin sistemi olup, ağırlıklı olarak koagulasyonda rol alır. Diğeri ise glandüler kallikrein kinin sistemi olarak adlandırılır ve damarlar, böbrek, kalp, beyin gibi organlarda bulunur. Plazma kallikreininin molekül ağırlığı yaklaşık 88.000 dalton olup, aktif Hageman faktörü tarafından aktif hale getirilir ve yüksek molekül ağırlıklı kininojenden bradikinin salgılanmasına neden olur. Glandüler kallikrein ise 32.000 dalton molekül ağırlığında olup, aktif bir enzim olarak salgılanır. Glandüler kallikrein düşük molekül ağırlıklı kininojenden kallidin salınımına neden olur. Kallidin de spesifik olmayan aminopeptidaz tarafından bradikinine dönüştürülür. Bradikinin kallikrein-kinin sisteminin biyolojik aktif peptididir ve asıl olarak bradikinin reseptörleri üzerine etkilidir. Bradikinin kininazlar tarafından süratle yıkılmaktadır. ADE inhibitörleri kininaz II'yi bloke ederek bradikinin yıkımını azaltmak sureti ile

kininleri potansiyolize ederler. Bradikinin ve kininler vazodilatör etkilerinin yanı sıra lokal hiperemi ve inflamasyondan sorumludur(23,28,54,64).

ADE inhibisyonu sonucu kinin birikimi ortaya çıkar. Bu birikime bağlı olarak ADE inhibitörlerinin vazodilatör etkileri güçlenmektedir. Ancak öksürük gibi bazı istenmeyen etkiler de kinin birikimine bağlıdır(28).

E-Sempatik sinir sistemi: ADE inhibitörleri sempatik sinir sistemi üzerinde önemli işlevlere sahiptir. Bunların başında santral olarak parasempatik tonusun artırılması ve sempatik tonusun azalması gelmektedir. Periferde ise norepinefrin geri alımı ADE inhibitörleri tarafından önlenmektedir(14,62).

F-Diğer etkiler: ADE inhibitörlerinin serum lipidleri üzerine etkisi yoktur. Hafif bir ürikozüri hemen tüm preparatlarda tanımlanmıştır. Serum potasyumunda ise hafif bir artış izlenebilir(39).

1-2-5)ADE İnhibitörlerinin Sınıflandırılması:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, farmakokinetik ve kimyasal olarak iki şekilde sınıflandırılırlar. Farmakokinetik olarak ADE inhibitörleri üçe ayrılır:

a)Kaptopril benzeri: Bu gruptaki bileşikler aktif şekildedir ve vücutta metabolik dönüşüme uğrarlar. Bu metabolik dönüşüm sonrası farmakolojik etkinliğe sahip disülfid bileşikler oluşur. Hem disülfid bileşikler hem de ana bileşik böbrek yoluyla atılır. Bu grupta her ikisi de aslında kaptopril öncülü olan alacepril ve altiopril bulunur(39).

b)Ön ilaçlar: Bu gruptaki ilaçlar ancak organizmada, genellikle karaciğer de değişikliğe uğradıktan sonra aktif hale geçen bileşiklerdir. Örneğin enalapril böyledir. Karaciğerde enaprilata dönüştürüldükten sonra ya böbrek yoluyla atılır ya da dokulara alınır. Bu *diasit* dokularda ve dolaşımda ADE inhibisyonu yaparak etkinlik gösterir. Ön ilaç grubunda ramipril, spirapril, trandolapril, quinapril, perindopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril ve benazapril bulunmaktadır. Bu maddeler içersinde

fosinopril, spirapril ve trandopril lipofilik oldukları için karaciğer tarafından alınarak safra yoluyla da itrah edilirler(3).

c)Metabolize olmayanlar: Bu üçüncü grupta organizmada metabolize olmayan suda-çözünür ilaçlar bulunmaktadır. Disinopril ve ceranopril başlıca temsilcileridir. Plazmada proteinlere bağlanmadan dolaşırlar ve böbreklerden değişmeden atılırlar. Bu nedenle de plazma düzeyini oral doz, emilim ve böbrek atılım hızı belirler(39).

Kimyasal sınıflama enzimin çinko iyonu içeren bölgesine inhibitörün *bağlanma* kısmının yapısına göre yapılır ve ADE inhibitörleri buna göre üçe ayrılır.

- 1)Sülfidril içeren inhibitörler; örneğin kaptopril,
- 2)İki tane karboksil içeren inhibitörler; örneğin enalapril,
- 3)Fosforil içeren inhibitörler; örneğin fosinopril.

1-2-6)ADE İnhibitörlerinin yan etkileri ve kontrendikasyonları:

ADE inhibitörlerinden ilk klinik kullanıma giren kaptopril başlangıçta oldukça yüksek dozlarda kullanıldığı için önemli yan etkilerin görülmesine neden olmuştur. Ancak kaptoprilin uygun dozlara çekilmesinden sonra önemli yan etki sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. Günümüzde ADE inhibitörleri genel anlamda nadir yan etkileri olan güvenilir ajanlar olarak değerlendirilirler. Başlıca yan etkileri şu şekilde sıralanabilir(14,39).

a)Anjiyoödem

ADE inhibitörlerinin nadir fakat fatal olabilen yan etkisidir. ADE inhibitör tedavisi sırasında vakaların %0.1-0.2'sinde izlenir. Genellikle ilk dozda ya da tedaviyi takiben 48 saat içinde gelişir. Reaksiyonların %80'i tedavi başladıktan sonra 3 hafta içinde izlenir. Daha geç reaksiyonların daha hafif seyrettiği düşünülür. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte bradikinin düzeyinde yükselme, immün mekanizmalar, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülür. Tedavi prensipleri anafloktoid

reaksiyonlar ile aynıdır. Hafif de olsa anjiyoödem izlenenlerde ADE inhibitörlerinin kesilmesi önerilir(14).

b)Öksürük

ADE inhibitörlerinin en sık komplikasyonudur. Ciddi bir sorun olarak değerlendirilmemekle birlikte, hastanın yaşam kalitesini bozduğu için önem taşır. Sıklığı farklı yayınlarda %3-43 arasındadır, genel olarak hastaların %10'unda tedavinin kesilmesini gerektirir. Öksürük tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Mekanizma kesin olarak bilinmemekle birlikte bradikinin ve prostaglandin düzeylerindeki yükselmeye bağlı olduğuna inanılır. Öksürük gelişen hastalarda ilaca devamda ısrar edilirse hastaların yaklaşık yarısında öksürük sorunu ortadan kalkar. İlacın kesilmesini takiben ise genellikle 4 hafta içerisinde öksürük ortadan kalkar. Öksürük sigara içmeyenlerde ve kadınlarda daha fazladır. Özellikle gece ve yatar pozisyonda ortaya çıktığı için kalp yetmezlikli olgularda ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne ile karışabilir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve astmalı hastalarda öksürük sıklığında bir artma izlenmez. Bazı hastalarda boğazda rahatsızlık ve ses kısıklığı izlenebilir. Bazı astma vakalarında vizing ve dispne rapor edilmiştir(14,54).

Başka bir ADE inhibitörü ilaca geçilmesinin bazı hastalarda öksürüğün ortadan kalkmasını sağladığına inanılır ayrıca bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan sulindakın ya da inhaler sodyum kromaglikatin da yararlı olabileceği şeklinde yayınlara mevcuttur(3).

c)Hipotansiyon

Hipotansiyon ADE inhibitör tedavisinin çekinilen komplikasyonlarından birisidir. Özellikle konjestif kalp yetmezlikli vakalar ve yüksek reninli şiddetli hipertansif hastalarda ilaç alımını takiben birkaç saat içerisinde hipotansiyon gelişebilir. İlk doz hipotansiyonu olarak tanımlanan bu etkinin dışında, hipotansiyon tedavinin ileri dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Diüretik tedavisinin varlığı bu sorunun boyutunu arttırabilir. İleri yaşlarda bozulmuş dolaşım sal refleksler nedeni ile hipotansiyon riskinin

arttığından söz edilir. Hipotansiyon genellikle hafif ve asemptomatik seyrederken nadiren serebral, renal ve kardiyak iskemi ortaya çıkabilir. Kalp yetmezlikli hastalarda ilk doz hipotansiyonu etkisinin daha ağırlıklı olarak ortaya çıktığı düşünülür. Bu hasta grubunda vakaların %10'unda ilacın kullanımı mümkün olmayabilir. Ancak komplike olmayan ve başka bir antihipertansif ilaç kullanmayan hastalarda hipotansiyon nadir ve asemptomatiktir. Hipotansiyon nedeninin venodilatasyon olduğu düşünülür. ADE inhibitörlerine bağlı hipotansiyonda refleks taşikardi yokluğu, bu komplikasyonun gelişiminde vazovagal senkopa benzer biçimde artmış parasempatomimetik aktivite artımının da önemli olduğunu düşündürür(3).

Hipotansiyon için önemli risk faktörleri sodyum kaybı, diüretik kullanımı, kusma, diyare, yaşlılık, şiddetli renin-bağımlı hipotansiyon olarak özetlenebilir. Bu özelliklere sahip hastalarda tedavi başlangıcında dikkatli olmak gerekir. Tedavi başlangıcında dehidratasyonun engellenmesi, ilk dozun gece ve düşük doz verilmesi ilk doz hipotansiyonunun oluşumunu önleyebilir. Bazı yazarlar ilk doz olarak kısa etkili bir ADE inhibitörünü düşük doz başlayıp, daha sonra uzun etkili bir ADE inhibitörüne geçmenin ilk doz hipotansiyonunu önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir(3).

d) Böbrek Yetmezliği

Efferent arterioldeki vazodilatasyon sonucu renal perfüzyonun bozulmasına bağlı böbrek işlevlerinde azalma izlenebilmektedir. Bu sorun özellikle ağır kalp yetmezliği olan hipovolemik ve bilateral renal arter stenozu olan hastalarda görülür. Bu hasta gruplarından bazılarında ADE inhibitörleri kontrendikedir ve literatürde renal arter stenozu olan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedavi sonucu gelişmiş böbrek yetmezliği örnekleri az değildir. Renal perfüzyonun ancak efferent arterioldeki vazokonstriksiyon ile sağlanabildiği renal arter stenozunda ADE inhibitörü efferent arterioldeki vazodilatör etkisi ile renal perfüzyonu bozmaktadır. Yine konjestif kalp yetmezliği olgularında plazma AT II düzey artışıyla birlikte glomerül filtrasyon azalması izlenir. Bu vakalarda da ADE inhibitörleri böbrek

yetmezliğine neden olabilir. ADE inhibitörü kullanımı sonucu gelişen böbrek yetmezliği genellikle progresif değildir. Ancak ciddi kalp yetmezlikli olgularda yaşamı tehdit eden böbrek yetmezliği gelişebilir. Kalp yetmezlikli olgularda böbrek yetmezliği riskinin uzun etkili ADE inhibitörleri ile daha fazla olduğu düşünülmektedir. Akut renal fonksiyon bozukluğu için risk faktörleri yaşlılık, önceden böbrek yetmezliği varlığı, D.mellitus, diüretik ve nonsteroidantiinflamatuvar ilaç kullanımı olarak özetlenebilir. Böbrek glomerüler perfüzyonun renin-anjiyotensin sisteminin önemli desteği ile sağlandığı çift taraflı renal arter darlığı ve aort stenozu durumlarında böbrek fonksiyon bozukluğunun arttığı bilinmektedir. ADE inhibitörü kullanımı sonrası gelişen böbrek yetmezliği hafif ve nonprogresif özellik taşıyor ise ve kullanım endikasyonu diğer tedavilere yanıtız şiddetli kalp yetmezliği ise bu durumda ADE inhibitörleri kesilmeyebilir. ADE inhibitörünün böbrek fonksiyon bozukluğu geliştirdiği durumlarda stabilizasyon dönemininden sonra ADE inhibitörleri ile tedaviye yeniden temkinli olarak başlanabilir(39).

e)Hiperpotasemi

ADE inhibitörleri aldosteron salınımını inhibe ederek üriner sodyum ve su atılımını artırıp potasyum kaybını azaltırlar. Hiperkalemi özellikle böbrek hastalığı olanlarda, bazal serum potasyum düzeyi yüksek olanlarda ve birlikte hiperpotasemi yapma potansiyeli olan ilaç kullanan hastalarda daha yaygın sorun olarak karşımıza çıkar(3).

f)Deri döküntüleri

Yüksek doz kaptopril kullanımında sık görülen döküntü, doz azaltılması ile birlikte daha az görülür hale gelmiştir. ADE inhibitörü kullanımına bağlı döküntünün deride kinin düzeylerindeki artma olduğu düşünülmektedir. Ancak farklı ADE inhibitörleri ile döküntünün ortadan kaybolması farklı mekanizmalarında olabileceğini düşündürür. Cilt döküntüleri hipertansiyon nedeni ile ADE inhibitörü kullanan hastaların %1-5'inde bildirilmiştir. Döküntü genellikle makulopapüler nitelikte olup üst

ekstremitelerde daha yaygındır. Döküntü genellikle ilk 4 haftada sıktır. Genellikle geçici karakter taşır. Bu nedenle döküntü gelişimi ilacın hemen kesilmesini gerektirmez(3).

g)Hepatotoksisite

Tüm ADE inhibitörlerinin geçici ve kolestatik tipte hepatotoksik özelliği vardır(39).

Kontrendikasyonlar:

Fötotoksik etkilerinden dolayı gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanılmaları kontrendikedir. Gebe kalma çağındaki kadınlarda kullanılabilirler, gebelik teşhisi konulduğunda ise kesilmelidir(39).

1-2-7)ADE İnhibitörlerinin Primer Hipertansiyon Tedavisinde Kullanımı:

ADE inhibitörleri günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır. Etkinlikleri diğer ana grup antihipertansiflere yaklaşık benzerdir ve hafif orta derecede hipertansiyonda %40-60 olguda tek ilaç olarak ADE inhibitörleri ile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmaktadır(14,39,54).

ADE inhibitörleri ve diüretikler:

ADE inhibitörlerinin kan basıncı düşürücü etkinliği diüretik eklenmesi ve/veya tuz kısıtlaması ile belirgin olarak artmaktadır. Tüm çalışmalarda bu sonuç net olarak saptanmaktadır. ADE inhibitörüne yanıt alınmadığı zaman, tedaviye diüretik eklenmesi ADE inhibitörünün dozunu arttırmaktan daha etkili olmaktadır. Kaptopril 50 mg ile hidrokloriazid 25 mg kombinasyonu hem etkili bir kan basıncı düşmesi sağlamakta hem de plazma lipidleri üzerinde olumlu etki göstermektedir. Enalapril ve lisinopril'e de düşük doz diüretik eklenmesi iki ilacın tek tek etkilerinden daha etkin kan basıncı düşmesi sağlamaktadır. Diüretik ADE inhibitörü kombinasyonunun daha etkili olması fizyopatolojik olarak iki ayrı mekanizmaya etkiyor olmalarından kaynaklanır. Diüretikler sodyum atılımını artırır ve plazma volümünü azaltır.

Bunun sonucu renin salınımının artmasıdır. ADE inhibitörleri burada devreye girer ve hiperreninemiye bağlı anjiyotensin ve aldosteron artışı önlenmiş olur(39).

Hastaların sodyum durumları ne olursa olsun ADE inhibitörleri beyaz ırkta ve özellikle gençlerde daha etkin ilaçlardır. Siyah ırkta ve yaşlılarda etkinlikleri azalmaktadır. Buna karşın diüretikler siyahlarda en etkin antihipertansif ilaç gruplarından birisidir. Bu nedenle de zencilerde ADE inhibitörü diüretik kombinasyonları ile oldukça iyi sonuçlar almak olasıdır(3).

ADE inhibitörleri ve Beta adrenerjik blokörler:

ADE inhibitörlerinin etkinlik olarak en sık karşılaştırıldığı ana grup ilaç beta blokörlerdir. Kaptopril günde iki kez 50 mg ile, günde 2 kez 60 mg propranololün karşılaştırılmasında kaptopril ile daha az yan etki gözlemlendiği ve yaşam kalitesinin belirgin olarak üstün olduğu bildirilmiştir. Öte yandan kaptoprilin tekli tedavide etkinliği belirgin olarak propranololden azdır ve yeterli kan basıncı kontrolü sağlamak için kaptoprile diüretik eklemek gerekmiştir. Benzer sonuçlar kaptopril ve atenolol içinde geçerlidir(49).

ADE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri:

ADE inhibitörleri ile kalsiyum kanal blokörlerini karşılaştıran çalışmalarda kan basıncı düşürücü etkinlikleri benzer bulunmuştur(49).

Özel hasta gruplarında ADE inhibitörleri:

D.Mellitusta böbrek koruyucu etkiden dolayı, kalp yetmezliğinde ve miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi azalttığı gösterildiği için ADE inhibitörleri özellikle seçilmesi gereken ilaçlardır(14,44,62,64).

1-3-1)Deneysel Hipertansiyon Modelleri:

Hipertansiyonun laboratuvarındaki araştırmalarında kullanılan çeşitli deneysel hipertansiyon modelleri vardır. Hipertansiyon ile ilgili çalışmalar

spontan hipertansif hayvanlarda yapılabildiği gibi sonradan hipertansif hale getirilen deney hayvanlarında da yapılmaktadır.

1) Kendiğinden hipertansif hayvan modelleri

Yüksek kan basıncı değerleri olan sıçanların birkaç nesil boyunca kendi aralarında çiftleştirilmesiyle elde edilen hipertansif hayvanlardır(13). Günümüze kadar tanımlanan spontan hipertansif sıçan modelleri şu şekilde sıralanabilir.

- a) Smirk ve Hall'in 1958'de tanımladığı kendiliğinden hipertansif sıçan modeli.
- b) Okamoto ve Aoki tarafından 1963'te tanımlanan spontan hipertansif sıçan modeli.
- c) Dopont ve arkadaşları tarafından 1973'te tanımlanan Lyon hipertansif sıçan modeli.
- d) Bianchi ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanan Milan hipertansif sıçan modeli.
- e) Yamori ve arkadaşları tarafından 1974'te tanımlanan Stroka eğilimli spontan hipertansif sıçan modeli.
- f) Transgenik hipertansif sıçan modelleri de son zamanlarda tanımlanmıştır(61).
- g) Dahl sıçan soyunun "Kalıtsal olarak tuza dirençli alt tipi" 1962'de Dahl ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1982 yılında Rapp "Tuza duyarlı Dahl sıçan alt tipi" tanımlamıştır. Tuza duyarlı olan alt tiplerinde içme suyu ile tuz verilmesi bu hayvanlarda kan basıncının artmasına neden olmaktadır(10).

Spontan hipertansif hayvan modellerinin hepsinde sistolik kan basıncı 160 mmHg üzerine çıkmaktadır.

II) Sonradan hipertansif hale getirilen hayvan modelleri

Normotansif hayvanlar değişik yöntemler kullanılarak sonradan hipertansif hale getirilebilir. Bu yöntemlerle yapılan hipertansiyon modelleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

a) Sıklıkla kullanılan hipertansiyon modellerinden biri Deoksikortikosteron asetat(DOCA; deoxycorticosterone-acetate) –tuz hipertansiyon modelidir. Bu modelde bir böbreği alınmış sıçanlara, cerrahi müdahalenin iyileşme sürecinden sonra, DOCA'nın belirli aralıklarla cilt altı enjeksiyonu(örneğin haftada 2 kez) ve içme suyuna %1 oranında NaCl katılması hayvanların kan basıncını kısa bir sürede artırmaktadır(22,31).

b) Sıçanlarda uygulanan hipertansiyon modellerinden biri de gümüş bir klips ile böbrek arterlerinden birinin daraltılmasıdır. Bu "iki böbrek bir klips" modelidir. Bunun yanında böbreklerden birinin alınması ve diğer böbreğin arterine klips yerleştirilmesiyle "bir böbrek bir klips" modeli de hayvanlarda hipertansiyon çalışmaları için kullanılmaktadır(61).

c) Bir diğer hipertansif hayvan modeli de 1962'de tanımlanmıştır. Bu modelde hayvanlara ağızdan veya periton içine kadmiyum verilmesiyle hipertansiyon oluşturulmaktadır(61).

d) Son olarak günümüzde sıklıkla kullanılan daha yeni bir hipertansiyon modeli de NOS enziminin inhibisyonuyla güçlü vazodilatör madde NO sentezinin azaltılması esasına dayanan modeldir(63,66). Bu deneysel hipertansiyon yönteminden bahsetmeden önce NOS izoenzimlerinden kısaca bahsedilecektir.

1-3-2)NOS izoenzimleri:

NOS enziminin 1, 2 ve 3 olmak üzere üç izoenzimi bilinmektedir. NOS enziminin genetik yapısı memeli türler arasında %85-90 oranında dizilim benzerliği göstermektedir(21,71). NOS izoenzimlerinin kendi aralarındaki dizilim benzerliği ise daha düşüktür (%50-55) ve bu benzerlik özellikle kofaktör bağlanma bölgelerini taşıyan kısımlardadır(11). İnsandaki

NOS izoenzimlerini kodlayan genler NOS 1, 2 ve 3 için sırasıyla 12, 17 ve 7 numaralı kromozomlardadır(11,21). NOS izoenzimleri yapısal ve indüklenebilir olmak üzere de ikiye ayrılabilir. NOS 1 ve NOS 3 enzimleri yapısal(konstitütif) ekspresyonu olan enzimler olarak kabul edilir, oysa ki NOS 2 ekspresyonu, büyük oranda sitokinler tarafından düzenlenir (11,21,46). Fakat yine de bazı durumlarda NOS 1 ve NOS 3 izoformlarının ekspresyonu da uyarılabilmektedir. Örneğin, endotel gerilme stresine(*shear stress*) neden olan kan akımı artışı NOS 3'ün ekspresyonunun artırabilmektedir(36). NOS 1 enziminin sitozolik bir izoenzim olması yanında (21,33), iskelet kasında NOS 1 proteini membranla ilişkilidir(21). Bu izoformun aktivitesi hücre içi kalsiyum iyonu(Ca^{+2}) düzeyindeki değişikliklerle düzenlenir ve Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı bir enzimdir (21,46,52). NOS 2 birçok hücre tipinde sitokinler (interferon- γ , endotoksin, tümör nekrozis faktör alfa ve beta, interlökin-1), bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) ve başka pek çok uyarıcı tarafından ekspresyonu artırılabilir(52). NOS 2 izoenziminin aktivitesi genelde Ca^{+2} 'den bağımsızdır ve fazla miktarda NO üretimi yapabilir(21). NOS 2'nin posttranskripsiyonel düzenlenmesi olmadığı söylenebilir; bir defa eksprese edildikten sonra, sürekli yüksek düzeyde NO üretimi yapar(21). NOS 2 makrofajların antimikrobiyal ve antineoplastik aktivitesinde önemlidir. NO, parazit veya tümör hücrelerini yok ederken ya bunların Fe içeren enzimlerini inhibe eder ya da bu hücrelerin DNA'sıyla doğrudan etkileşir(52,53). Genellikle NOS 2'nin immun yanıt sırasında uyarılan bir enzim olduğu kabul edilmesinin yanında kalıcı ve sabit ekspresyonu da vardır. NOS 2'ye fetal dokularda da rastlanır; ayrıca belirgin bir immun aktivasyonun gözlenmediği bazı durumlarda da insan bronşial epitelinde, alveolar makrofajlarda ve sıçan böbreğinde de bulunur(11).

NOS 3 insan plasentasının sinsisyotrofoblastlarında, böbrek tubuler epitel hücrelerinde ve ilginç olarak sıçan hipokampusunun nöronlarında ve başka beyin bölgelerinde de saptanmıştır(21). NOS 3 enzimidaki amino (NH_3) terminalinin miristoilasyonu ve palmitilasyonu, bu izoformun

membranla ilişkili, membrana bağlı bir enzim olmasını sağlar(21,71). Damar endotelindeki NOS 3 aktivitesi Ca^{++} iyonoforu, asetilkolin, bradikinin, adenozin trifosfat(ATP), elektriksel uyarı ve sıvı akımıyla uyarılabilir(21). NOS 3 enziminin sabit bir ekspresyonu vardır. Dolaşımın düzenlenmesinde, trombositlerin ve polimorf çekirdekli lökositlerin damar lumeniyle olan etkileşiminde önemli role sahiptir(21,27). NOS izoenzimlerinin organizmada buldukları yerler Tablo l'de gösterilmiştir.

NOS izoenzimleri	Bulunduğu dokular
NOS1	Medulla spinalis, NANC periferik nöronlar, Trakea, AC, Uterus, Mide epiteli, Pankreas adacık hücreleri, İskelet kası, birçok nöronda nörotransmitterlerle birlikte, Preganglionik sempatik nöronlarda asetilkolin transferazla, Post ganglionik nöronlarda dopamin-β-OHlazla birlikte.
NOS2	Makrofajlarda, Dalağın kırmızı pulpasında lenfosit, Eozinofil ve nötrofillerde, KC endotel hücreleri ve hepatositlerde, AC alveoler makrofajlarında, Böbreküstü bezi endotel hücreleri ve Makrofajlarında, Kalın barsaklardaki histiositler, Eozinofiller, Mast hücreleri ve endotel hücrelerinde.
NOS 3	Arter ve ven endotel hücrelerinde, insan plasenta sinsiyotrofoblast ve böbrek epitel hücrelerinde, sıçan hipokampusu ve beyinde.

Tablo 1: NOS izoenzimlerinin bulunduğu dokular.

1-3-3) NOS inhibitörleri:

NOS inhibitörleri L-arginin analoglarıdır. İlk NOS inhibitörü L-NAME'dir. Bu gün için bilinen diğer NOS inhibitörleri L-NIO, L-NMMA, L-NAA ve L-NA'dır. Bu NOS inhibitörlerinin çeşitli özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

L-NAME ve diğer NOS inhibitörlerinin hayvanlara uzun süre verilmesi hipertansiyon gelişimine neden olmuştur. Elde edilen bu verilerden kronik NOS inhibisyonunun yeni bir arterial hipertansiyon modeli olabileceği bildirilmiştir(53,71). NO'nun kan basıncının "uzun dönem" düzenlenmesinde de rol oynaması NOS inhibitörleriyle yeni bir hipertansiyon modelinin geliştirilmesini sağlamıştır. Sıçanlarda NOS inhibitörünün artan dozları daha yüksek kan basıncı değerlerine ve böbrek hasarında artmaya neden olmaktadır(53). İlk çalışmalarda elde edilen bu bilgilerin daha sonraki çalışmalarla desteklenmesi bu hipertansiyon modelinin yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur.

L-NAME, NOS inhibitörü olarak kullanılan ilk L-arginin analogudur (25,66). L-NAME suda çözündüğü için içme suyuna konulabilmektedir ve bu da hipertansiyon modelinde pratik kullanımda avantaj sağlamıştır. L-NAME aynı zamanda periton içine verildiğinde de hipertansiyon oluşumuna neden olmaktadır(66).

1992 yılında Baylis ve arkadaşları içme sularına L-NAME konulan sıçanların arteriel kan basıncının yükseldiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada içme sularına sekiz hafta süreyle 5 mg/kg/gün dozunda L-NAME konulan hayvanlarda kalıcı hipertansiyon ve glomerüloskleroz geliştiği gözlenmiştir (63,66). Bu çalışmadan kısa bir süre sonra L-NAME dozunun günlük 70 mg/kg'a çıkarılmasının daha ağır bir hipertansiyona neden olduğu ve tabloya glomerüler iskemi ve glomerüloskleroz gibi patolojilerin eklendiği gözlemiştir(63). L-NAME'nin aynı dozlarını alan değişik sıçan türlerinde kan basıncı farklı oranlarda arttığı gözlenmektedir(63).

Ayrıca L-NAME'nin değişik dozlarının ve farklı uygulama sürelerinin kullanıldığı çalışmalarda hem süreye hem de doza bağımlı olarak kan basıncı değerlerinin değiştii bulunmuştur(25,65). Sonuçta L-NAME'nin kan basıncını anlamlı olarak artırdığı ve bu artışın, uygulanan doza ve süreye bağımlı olduğu bildirilmiştir. Fakat yine de aynı veya yakın yaştaki farklı sıçan türlerine L-NAME'nin aynı dozlarının verilmesiyle çok benzer veriler elde edilmemiştir(25,65). Bu farklı kan basıncı artışlarına rağmen kronik olarak uygulanan yüksek dozdaki L-NAME'nin daha büyük vasküler ve renal patolojilerin gelişmesine neden olduğu söylenebilir (41,66).

İsmi	Açık formülü	iNOS	cNOS	Etki gücü
L-NMMA	N-monometil-L-arginin	-	+	++
L-NA	N-nitro-L-arginin	+	+	+
L-NAA	N-amino-L-arginin	+	+	+
L-NAME	N-nitro-L-arginin-metil ester	+	+	+
L-NIO	N-iminoetil-L-ornitin	+	+	+++

Tablo 2: Günümüzde bilinen NOS inhibitörleri.

1-3-4)L-NAME Hipertansiyon Modelindeki Mekanizmalar:

NOS'un inhibisyonuyla oluşan hipertansiyonda yüksek kan basıncının kalıcı olması için ya kardiyak outputun artması, ya da periferik damar direncinin artması veya böbreğin sodyum atma yeteneğinin azalması gerekir. Kronik NOS inhibisyonunda kardiyak outputun azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle kronik NOS inhibisyonu ile oluşan hipertansiyonda sistemik vazokonstriksiyon ve/veya tuz retansiyonuna yol açan olası faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir(66). Ayrıca NOS'un L-NAME ile kronik olarak inhibe edilmesi damar duvarının yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Bunun yanında NOS inhibisyonunun uzun vadede glomerüloskleroz, glomerüler kollaps ve interstisyel fibroz gibi renal parenşimal hasarlara yol açtığı bilinmektedir(41). Günümüzde L-NAME'nin neden olduğu hipertansiyonda rol oynayan mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Tartışılan başlıca fizyopatolojik mekanizmalar şunlardır:

a) Kalıcı Vazodilatasyon Eksikliği:

Damar yataklarındaki bazal tonusun sağlanmasında NO'nun düzenleyici rolü bilinmektedir. NOS enziminin nonselektif inhibisyonuyla NO sentezi önlendiğinde vazokonstriksiyon beklenen bir durumdur. L-NAME ile eşzamanlı olarak verilen eksojen L-arginin, sıçanlarda hipertansiyon oluşumunu engellemektedir. Fakat uzun süreli NOS inhibisyonundan sonra L-arginin'in akut veya kronik olarak verilmesi hipertansiyonu tam olarak düzeltememektedir(66). Hem bu veriler hem de L-NAME'nin kesilmesinden sonra, hipertansiyonun haftalar boyunca kalıcı olması ilk birkaç günden sonra hipertansiyonun yalnız L-arginin/NO yolağının inhibisyonuna bağlı olmadığını düşündürmektedir(66).

b)Renin – Anjiyotensin Sisteminin Rolü:

NO'nun renin üreten jukstaglomerüler granüler hücrelerde iki farklı yolak üzerinden renin salınımını hem artıran hem de azaltan etkileri vardır. L-NAME'nin neden olduğu kan basıncı artışında plazma renin aktivitesinin azaldığını, değişmediğini veya arttığını bildiren çok sayıda yayın vardır(66).

Yine L-NAME ile birlikte verilen anjiotensin II reseptör antagonistleri hipertansiyon gelişimini ve böbrek hasarını önlemektedir. Benzer etki anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanıldığında da gözlenmektedir. Ayrıca ADE inhibitörleri L-NAME hipertansiyon modelinde gözlenen sol ventrikül hipertrofisini de önlemektedir(32).

c)Sempatik Sinir Sisteminin Rolü:

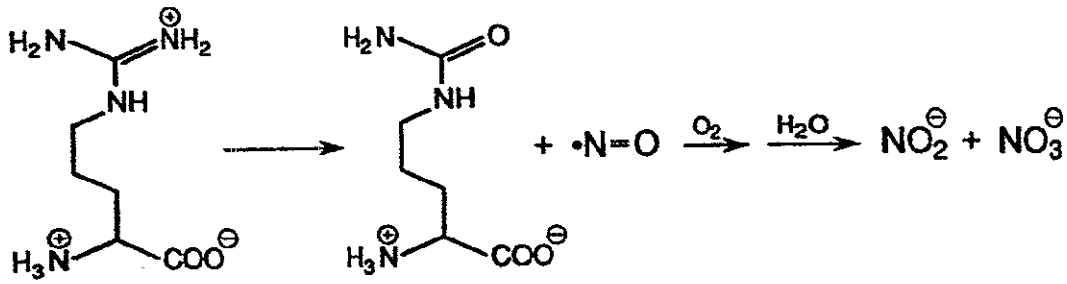
Sıçanlarda kronik NOS inhibisyonuyla yükselen kan basıncı hem α -adrenerjik reseptör blokörlerinin hem de ganglion blokörlerinin kullanılması sonucu düşmektedir. Bu bulgular sempatik sinir sisteminin katkısını düşündürmekle birlikte NO ve bu sistem arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır(66).

d)Endotelin:

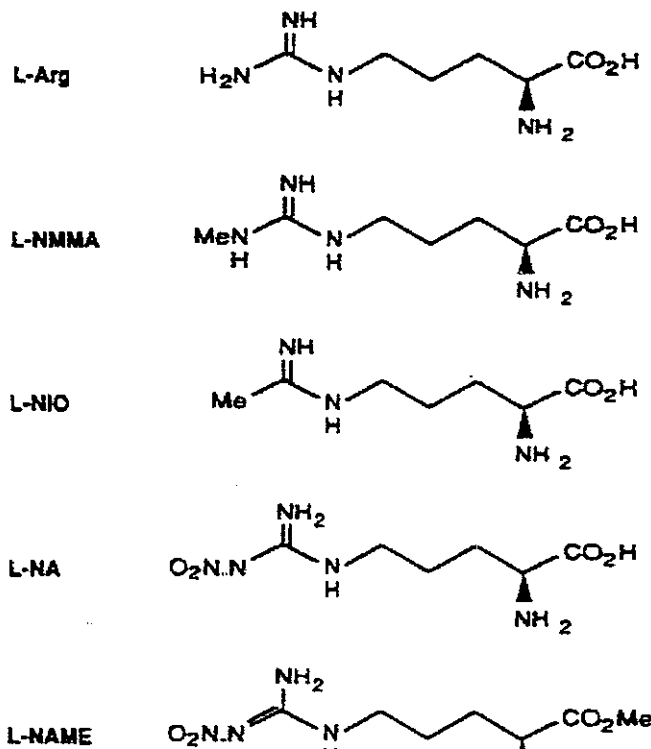
Endotelinin L-NAME hipertansiyon modelindeki rolü hem selektif endotelin A reseptör blokajıyla hem de nonselektif reseptör (A ve B) blokajıyla araştırılmıştır. Sıçanlarda kan basıncı yükselmesi üzerine etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi hipertansiyon gelişimini zayıflatıcı etkileri olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Bu çelişkili sonuçlar bu modelde endotelinin önemli fakat sınırlı etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir(66).

e)Kalsiyum Kanalları:

Sıçanlardaki kronik NOS inhibisyonunda, L-NAME'nin hemodinamik ve hücrel etkilerinin ortaya çıkmasında voltaja bağlı Ca^{+2} kanallarının da katkısı olabilir. L-NAME ile birlikte verildiğinde voltaj bağımlı Ca^{++} kanal blokörleri hipertansiyon gelişimini ve böbrek hasarını önleyebilir. Bu da L-NAME uygulaması sırasında gözlenen etkilerin ortaya çıkmasında endojen vazokonstriktörlerin ve voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının rol alabileceğini göstermektedir(66).



Şekil 1: L-arginin'den NO sentezi.



Şekil 2: Çeşitli NOS inhibitörlerin açık kimyasal formülü.

f) Tuz Retansiyonunun Rolü:

NO, basınç natriürezinde de önemli bir aracı olarak görülmektedir (41). İn vitro çalışmalarda NO'nun sodyum geri emilimini inhibe eden etkisi gösterilmiştir. NOS inhibisyonuyla sodyum atılımı da bozulabileceği için kan basıncının yükselmesinde Na⁺ retansiyonunun da rolü olabilir(66).

g) Aterosklerozisin Rolü:

Hayvan deneylerinde NOS inhibitörlerinin aterosklerotik lezyonların gelişimini hızlandırdığı ve L-argininin bu lezyonların gelişimini geciktirdiği gözlenmiştir. Ateroskleroz gelişiminin artması da bu modelde hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilir(46).

1-4-1)Diabetes Mellitus'un Tanımı:

Diabetes Mellitus etiyolojik ve klinik olarak heterojen grupları içeren hiperglisemik bozuklukların oluşturduğu bir hastalıktır. Diabetes mellitus kan glukoz düzeyinin normal değerlerinin oldukça üstünde seyretmesiyle karakterize yaygın bir hastalıktır. Hiperglisemi glukagon düzeyinin göreceli ya da gerçekten yüksek olmasına karşın insülin düzeyinin göreceli veya tam olarak eksik olmasına bağlıdır. Eğer insülin salgılanmasında eksiklik varsa ketoasidoza eğilim vardır. D. Mellitus gözlerde, böbreklerde, sinirlerde ve kan damarlarında geç komplikasyonlara da neden olmaktadır. Günümüzde bu komplikasyonlar sonucu bir çok hastada körlük, böbrek yetmezliği, myokard enfarktüsü ve inme gözlenmektedir. Diabetes mellitus insülin salgılanmasının eksikliğine bağlı Tip I ve insüline direnç gelişmesi ve uygunsuz insülin salınımının olduğu Tip II olmak üzere 2 altgruba ayrılır(70,75).

1-4-2)Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi:

Ülkemizde D.Mellitus sıklığını tam olarak gösteren bir yayın yoktur. ABD'de diabet sıklığı yetişkin yaş grubunda %5'tir. Sonuç olarak D. Mellitus en sık rastlanan metabolik hastalıktır ve ileri yaş grubunun yaygın hastalığıdır(74).

1-4-3)Diabetik Hipertansif Hastalar ve Antihipertansif Tedavileri:

Diabetli hasta grubunun en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. D. Mellitus'lu hastalarda hipertansiyon

diabetsiz insanlara göre 2 kat daha sık görülmektedir. Hipertansif diabetik hastalarda ise koroner arter hastalığı diabeti olmayan insanlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Diabetik hastaların koroner kalp hastalığı, inme ve böbrek yetmezliği gibi önemli derecede mortalite nedeni hastalıklardan korunabilmeleri için yüksek kan basıncının kontrol altında tutulması çok önemlidir. Diabetik hipertansif hastalarda kan basıncının kontrolünde aşağıda bildirilen yararlarından dolayı dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı tavsiye edilmektedir(70).

- 1) Dönüştürücü enzim inhibitörlerinin günümüze kadar diabetik hipertansif hasta grubunda morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri diğer antihipertansif ilaçlara göre daha az bildirilmiştir(39).
- 2) Diabetik hastalarda nefron kaybını yavaşlatarak nefropatiyi geciktirmektedir(44).
- 3) Bu grup ilaçlar bradikinin aracılığıyla NO salınımına neden olurlar. Bu da endotel fonksiyonunu olumlu etkilemektedir(30).

1-4-4) Deneysel Diabet Modelleri:

İlk deneysel diabet modeli yaklaşık 100 yıl önce pankreası çıkarılan bir köpekte diabet benzeri tablonun gözlenmesiyle elde edilmiştir. Günümüzde deneysel diabet oluşturmak için daha yeni yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemler insanlarda meydana gelen diabeti tam anlamıyla yansıtmamaktadır fakat diabet hastalığı ile ilgili bütün konularda aydınlatıcı olabilecek deneysel modellerdir. Bu modellerden özellikle genetik olarak spontan diabetli hayvanlarda diabet araştırmalarının tatmin edici bir şekilde yapıldığı bildirilmektedir(6). Günümüzde bilinen başlıca deneysel diabet modelleri 3 temel mekanizma aracılığıyla oluşturulmaktadır. Bu mekanizmalar ;

- 1) Kimyasal toksinler,
- 2) Virüsler,
- 3) Transgenik hayvanlar.

Bugün bilinmekte olan çeşitli deneysel diabet modelleri şu şekilde sıralanabilir;

a) Alloksan aracılı diabet: Toksik özelliği oksidan bir madde olmasına bağlıdır. Vücutta çoğu hücrelerin koruyabilen antioksidan enzimler varken pankreas beta hücrelerini oksidan maddelere karşı koruyan antioksidan enzimler yoktur. Alloksan da beta hücrelerini oksidan etkisiyle tahrip ederek öldürmektedir. Sonuçta deney hayvanlarında diabet oluşmaktadır(6).

b) Çinko Şelatörleri: Çinko şelatörleri de diabet modeli oluşturmak için kullanılırlar. Yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Deney hayvanlarında başka patolojik durumlara da yol açabilmektedir. 8-hidroksikinolin gibi bazı çinko şelatörleri sıçan ve farelerde diabet modeli oluşturmak için kullanılmışlardır(6).

c) Transgenik Fare Modeli: Bu hayvanlarda otoimmün mekanizmayla diabet oluşmaktadır. Bu hayvanlarda pankreas beta hücrelerine karşı antikor gelişmektedir(6).

d) DNA Virüsü Aracılığıyla Oluşturulan Deneysel Diabet Modeli: Kilham's sıçan virüsü deneysel diabet oluşturmak için kullanılan DNA virüsüdür. Otoimmün mekanizmayla deneysel diabete neden olmaktadır. Hem sıçan hem de fareler de deneysel diabet oluşturmak için kullanılmıştır(6).

e) RNA Virüsleri Aracılığıyla Deneysel Diabet Modeli: RNA virüslerinden Coxsackie B4, Mengovirüs ve Retrovirüs deneysel diabet oluşturmak için farelerde kullanılmıştır. Retrovirüs otoimmün mekanizmayla diğerleri ise sitotoksik mekanizmayla deneysel diabete neden olur(6).

f) Streptozotosin Aracılı Deneysel Diabet Modeli:

Streptozotosin, Alloxan benzeri mekanizmayla deney hayvanlarında diabete neden olur. Kimyasal bir toksin olan streptozotosin Streptomyces türü bir mantardan elde edilmektedir. Streptozotosin antioksidan enzim sisteminin bulunmadığı pankreas beta hücrelerini oksidan etkisiyle tahrip

ederek insülin salınımını azaltır. Böylece hayvanda kısa bir süre içinde insüline bağımlı Tip I diabet benzeri tablo gelişir. Streptozotosin hem periton içine hem de intravenöz olarak tek doz kullanılabilir. Tek doz uygulandığında 35-85mg/kg arasında değişik dozlarda kullanıldığını bildiren yayınlar mevcuttur. Ayrıca streptozotosinin düşük dozlarının tekrarlanmasıyla deneysel diabet oluşturmak için kullanıldığı yayınlar da vardır. Bu yöntem sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde çalışılmıştır. Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diabet modeli en sık kullanılan yöntemdir. İkinci sıklıkta Alloxan'la deneysel diabet modeli kullanılmaktadır. Alloxan yaklaşık 1/3 oranında ucuz olmasına rağmen daha fazla hayvanın telef olmasına neden olabilmektedir(6).

1-5-1) Bu Çalışmanın Amacı:

Diabetik hastalar antihipertansif ilaçların sıklıkla kullanıldığı hasta grubudur. Kaptopril diabetik hastalar tarafından iyi tolere edilebilen antihipertansif bir ilaçtır. Diabetik nefropatiyi önlemesi bu ilacın kullanımının D. Mellitus'lu hastalarda kullanımını yaygınlaştırmıştır. ADE inhibitörlerinin endotelden NO salınımını artırarak da antihipertansif etkinliğini gösterdiği bildirilmiştir. Bu veriler ışığında biz de kaptoprilin diabetik hipertansif sıçan aortunda endotel fonksiyonu üzerinde ne gibi değişiklikler yaptığını ve ayrıca kaptopril tedavisinin vazokonstriktör ajanlara (Fenilefrin ve KCl) ve vazodilatör ajanlara (Ach ve SNP) yanıtı nasıl değiştirdiğini incelemeyi planladık.

2-GEREÇ VE YÖNTEM

2-1-1)Deney Hayvanlarının Hazırlanması:

Çalışma 10-12 haftalık erkek Wistar albino sıçanlarda yapıldı.

2-1-2) Deney Hayvanlarında Yapılan Ölçümler:

a) Vücut Ağırlıklarının Ölçümü:

Hayvanların vücut ağırlıkları 10 g duyarlıklı mekanik tartıyla yapıldı. Kontrol vücut ağırlıkları deneyin birinci günü ölçüldü. Bundan sonraki vücut ağırlığı ölçümleri, organ banyosu deneylerinin olduğu otuzüçüncü gün yapılarak ağırlık değişimleri hesaplandı.

b)Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümü:

Kontrol kan glukoz düzeyi ölçümü deneyin ilk günü yapıldı. Deneyin yedinci günü kan glukoz düzeyleri tekrar ölçülerek karşılaştırıldı. Kan glukoz düzeyleri hayvanların kuyruk veninden insülin enjektörü ile alınan 1-2 damla kanda glukometre ile ölçüldü. Hayvanlar öncelikle hareket etmeden durmaları için pleksiglas kafese konuldu. Daha sonra kuyruk veninin genişlemesini sağlamak için hayvanın kuyruğu bir beher içindeki vücut ısısına yakın bir sıcaklıktaki ılık suda 5 dk bekletildi. Kuyruk veninin yeterince genişlediği gözledikten sonra insülin enjektörü ile 1-2 damla kan alındı.

c)Orta Kan Basıncının Ölçümü:

Hayvanların orta kan basınçları kuyruk manşeti(Tail-Cuff) yöntemi ile ölçüldü. Hayvanlar kan basıncı ölçümü için uygun pleksiglas kafesler içine konuldu. Daha sonra kuyruklarına "Harvard Rat Tail Blood Pressure Monitor" e(Cat. No:50-0002) uygun manşet yerleştirilerek 5 dk bekletildi ve sonra en az 5'er dakika aralıklarla 3 kan basıncı ölçümü yapılarak, "Harvard Student Oscillograph" da(Cat. No:50-8150) kaydedildi. Bu ölçümlerin

ortalaması alınarak orta kan basınçları belirlendi. Hayvanların arteriyel kan basınçları haftalık olarak ölçüldü. Orta kan basıncı ölçümünde kullanılan tipik bir trase Şekil 3'de gösterilmiştir.

2-2-1)Diabet ve Hipertansiyon Protokolleri:

a)Diabet Protokolü:

Deneyin birinci günü diabet oluşturmak için insülin enjektörü ile periton içine 0.01 molarlık 1ml sitrat tampon çözeltisi(Sitrat tamponu; 200 ml distile suda 2.30 gr sitrat monohidrat ve 2.58 gr sodyum fosfat dibazik anhidrozun pH:4,5 olacak şekilde çözülmesiyle hazırlandı) içinde 55 mg/kg dozunda STZ verildi. 1 hafta sonra kan glukoz düzeylerine bakılarak 250 mg/dl üzerinde olanlar diabetli olarak kabul edildi.

b)L-NAME Hipertansiyon modeli:

Deney hayvanlarının kan basınçları ölçüldükten sonra her biri ayrı ayrı kafeslere konuldu. İçme sularının içine 600mg/L L-NAME eklendi. Günlük olarak su tüketimleri ölçüldü. Diabetik hayvanların su tüketimi arttığı için içme sularına 300mg/L L-NAME konuldu. Eğer hayvan konulan suyu 24 saatten daha kısa bir süre içinde bitirmiş ise ertesi gün L-NAME'li su verilene kadar normal içme suyu verildi. İçme suyuna L-NAME konulmasına deney sonuna kadar devam edildi.

c)Antihipertansif tedavi olarak kaptopril uygulaması:

Tedavi gruplarındaki hayvanlara kaptopril uygulandı. Deneyin son 5 gününde her gün 5 mg kaptopril 1 ml içme suyu içinde gavajla verildi. Diğer gruplara ise kaptopril taşıyıcısı verildi.

Hayvanlar 8 grupta incelendi Birinci gruba (Grup I, n=7), üçüncü gruba (Grup II, n=7), beşinci gruba(Grup III, n=7) ve yedinci gruba (Grup IV, n=7) periton içine STZ çözücüsü, ikinci (Grup V, n=7), dördüncü (Grup VI, n=7), altıncı (Grup VII, n=7) ve sekizinci(Grup VIII, n=7) gruplara ise STZ verildi.

Periton içine injeksiyondan 1 hafta sonra üçüncü, dördüncü, yedinci ve sekizinci grupların(Hipertansif gruplar) içme sularına L-NAME konuldu.

Kontrol Grubu	Uygulanan İlaç	Gözlenen Tablo
Grup I	STZ-T+kap.T	N
Grup II	STZ+ kap.T	DM
Grup III	STZ-T+L-NAME+kap.T	Hipertansiyon
Grup IV	STZ + L-NAME+kap.T	DM+hipertansiyon

Tedavi Grubu	Uygulanan İlaç	Gözlenen Tablo
Grup V	STZ-T+kap.	N
Grup VI	STZ+ kap.	DM
Grup VII	STZ-T+L-NAME+kap.	Hipertansiyon
Grup VIII	STZ + L-NAME+kap.	DM+hipertansiyon

Tablo 3 :Deney hayvanlarının gruplara dağılımı.

STZ-T: streptozotosin taşıyıcısı(streptozotosin çözücüsü sitrat çözeltisi),
N: normotansif normoglisemik grup,
DM: diabetik grup,
kap: kaptopril,
kap T: kaptopril taşıyıcısı.

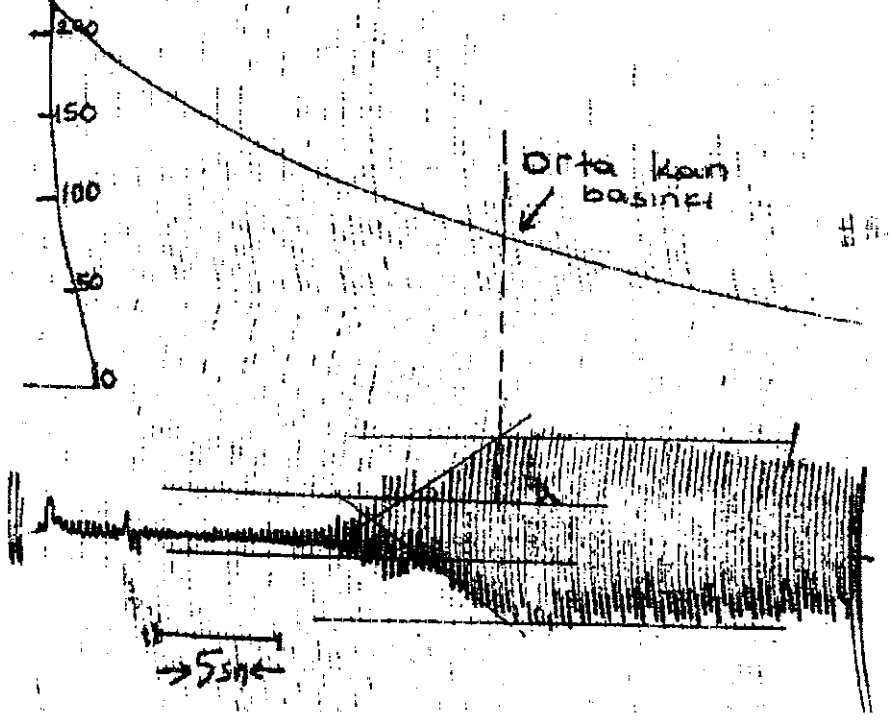
Gruplar	Deney hayvanlarında yapılan ölçümler		
	1. gün	7.gün	28.gün
Grup I	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup II	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup III	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup IV	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup V	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup VI	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup VII	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	
Grup VIII	VÜCUT AĞIRLIĞI	KAN BASINCI	KAN BASINCI
	KAN GLUKOZDÜZEYİ	KAN GLUKOZDÜZEYİ	

Tablo 4: Deney hayvanlarında yapılan ölçümler.

Gruplar	Deney hayvanlarına ilaç ve kimyasal uygulamaları	
	1. gün	8-33. gün
Grup I	STZ-TAŞIYICISI	29-33. gün KAPTOPRİL TAŞIYICISI
Grup II	STZ	KAPTOPRİL TAŞIYICISI
Grup III	STZ-TAŞIYICISI	L-NAME KAPTOPRİL TAŞIYICISI
Grup IV	STZ	L-NAME KAPTOPRİL TAŞIYICISI
Grup V	STZ-TAŞIYICISI	KAPTOPRİL
Grup VI	STZ	KAPTOPRİL
Grup VII	STZ-TAŞIYICISI	L-NAME KAPTOPRİL
Grup VIII	STZ	L-NAME KAPTOPRİL

Tablo 5:Deney hayvanlarına kimyasal ve ilaç uygulamaları.

Basınç (mmHg)



Şekil 3: Orta kan basıncı ölçümü.

ANTENİZ UNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

2-3-1) İzole Organ Banyosu Deneyleri:

a) Aort Halkalarının Çıkarılması:

Hayvanlar hafif eter anestezisi verilerek dekapitasyon yöntemiyle öldürüldü. Göğüs boşluğu açılarak göğüs aortu dikkatlice çıkarıldı ve krebs solüsyonu içine konuldu (Krebs solüsyonu: NaCl 112mM, KCl 5mM, NaHCO₃ 25mM, KH₂PO₄ 1mM, MgSO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5mM ve Glukoz 11,2 mM). Damara hasar vermemeye özen göstererek, çevresindeki yağ ve bağ dokusu temizlendi. Daha sonra göğüs aortundan 2-3 mm'lik halkalar çıkarıldı. Aort halkaları, içinde 20 ml krebs solüsyonu bulunan organ banyosunda paralel çelik tellere asılarak gergin bir ip aracılığıyla transdusere bağlandı. Organ banyosunun sıcaklığı 37 °C olacak şekilde ayarlandı. Preperatların içinde bulunduğu krebs solüsyonu her 15 dk da bir değiştirildi. Damarın kimyasallara kasılma veya gevşeme şeklindeki yanıtları izometrik transduser (FDT 10-A, Commat) aracılığıyla bilgisayar sistemine (MAY TDA 96 Transducer Data Acquisition System) kaydedildi.

b) İzole Organ Banyosunda Aort Halkalarında Yapılan Deneyler:

Aort halkaları organ banyosuna yerleştirildikten sonra 2 g. istirahat gerilimi altında bir saat dengelenmeye bırakıldı. Bu sürenin sonunda damar preperatlarının her biri 20-40-80-100 mM'lık KCl solüsyonlarının kümülatif olarak kasılma doz-yanıt deneyleri yapılarak kaydedildi. KCl'nin kümülatif dozlarına kasılma yanıtlarının tipik bir örneği Şekil 4'de gösterilmiştir. Bundan sonra doku iki kere taze krebs solüsyonu ile yıkandı ve 30dk bekletilerek damar tonusunun dinlenim düzeyine yeniden geldiği gözlemlendi. Bundan sonra her bir halkada fenilefrinin kümülatif dozlarına (10^{-9} - 3×10^{-9} - 10^{-8} - 3×10^{-8} - 10^{-7} - 3×10^{-7} - 10^{-6} - 3×10^{-6} - 10^{-5} M) kasılma yanıtları kaydedilerek fenilefrinin submaksimal dozu (10^{-6} veya 3×10^{-6} M) belirlendi. Fenilefrin'in kümülatif dozlarına kasılma yanıtlarının tipik bir örneği Şekil 5'de gösterilmiştir. Daha sonra fenilefrinin submaksimal dozuyla aort

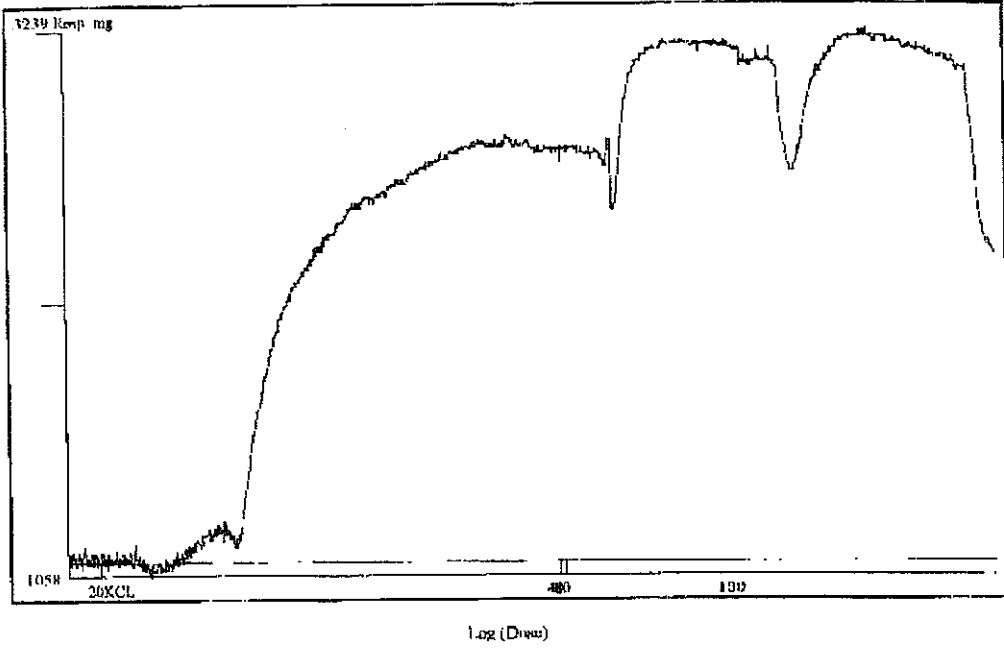
halkaları kasıldı. Bu kasılma eğrisinin plato düzeyine ulaşması beklendi. Bundan sonra Asetilkolinin kümülatif dozlarının(10^{-9} - 10^{-8} - 10^{-7} - 10^{-6} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları kaydedildi. Asetilkolin'in kümülatif dozlarına kasılma yanıtlarının tipik bir örneği Şekil 6'de gösterilmiştir. Son protokol olarak aynı aort halkalarında fenilefrinin submaksimal dozu ile elde edilen kasılma üzerinde sodyumnitropursid'in kümülatif dozlarına(10^{-9} - 10^{-8} - 10^{-7} - 10^{-6} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları kaydedildi. Sodyumnitropursid'in kümülatif dozlarına kasılma yanıtlarının tipik bir örneği Şekil 7'de gösterilmiştir. Deneyde kullanılan halkaların endotel tabakasının zedelenmediği Ach'nin 10^{-5} deney sonunda

C)Deneylerde Kullanılan Maddeler:

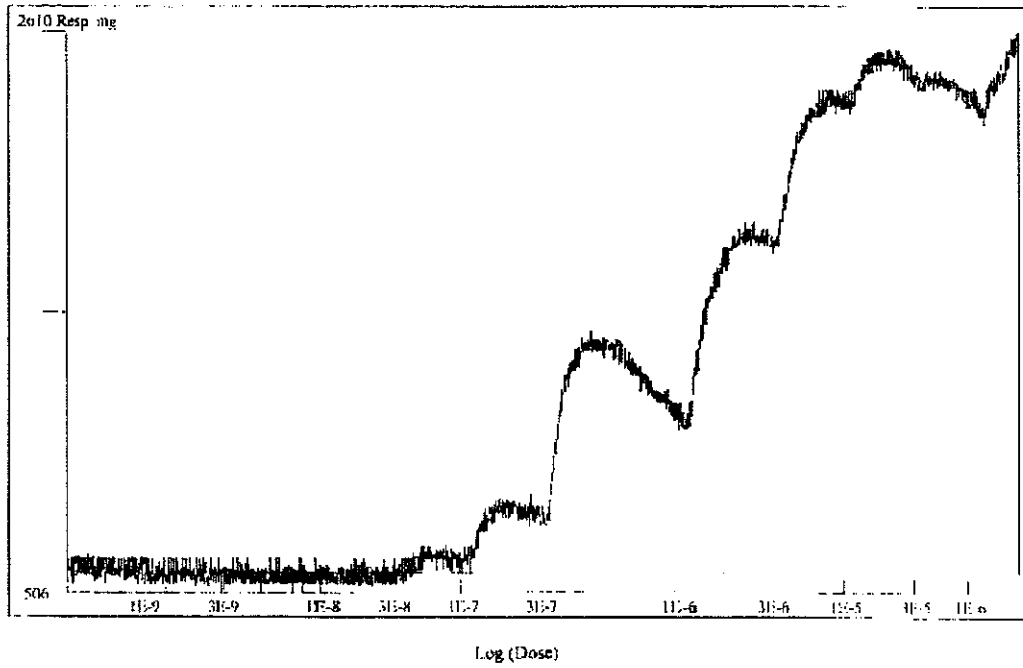
Deneylerde kullanılan fenilefrin, asetilkolin, sodyumnitropursid, streptozotosin, L-NAME ve krebs solüsyonunda kullanılan maddeler Sigma firmasından alındı. Kaptopril, Deva ilaç şirketinden kaptoril tablet 25 mg olarak temin edildi. Streptozotosin 0,01 M sodyum sitrat tampon solüsyonunda diğer maddeler ise distile suda çözüldü.

D)Deney Sonuçlarının İstatistiksel Analizi:

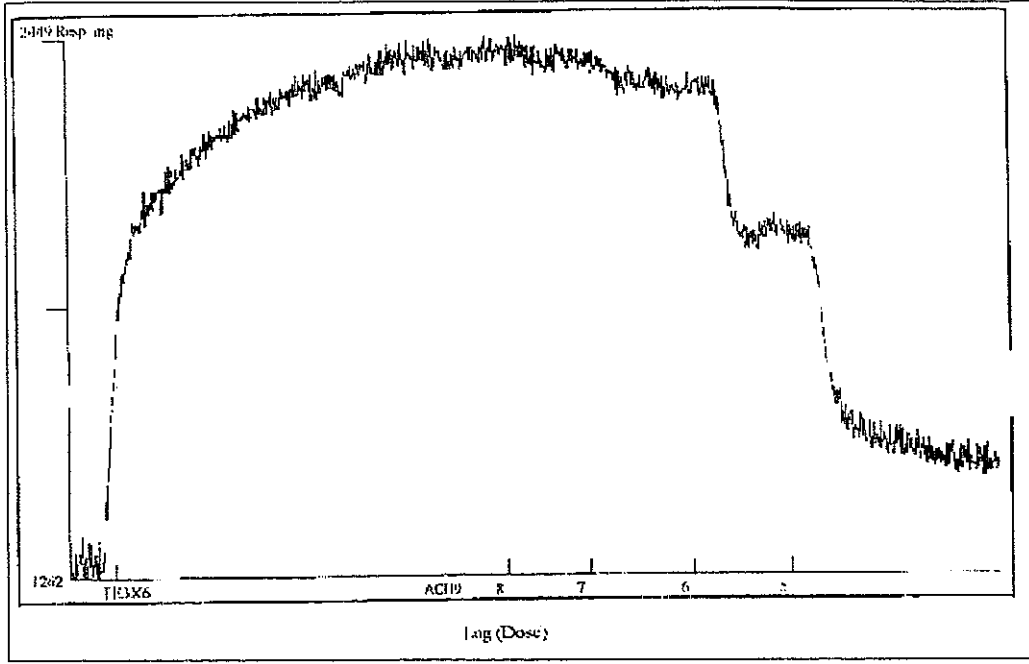
Deney gruplarının damar gevşeme yanıtları fenilefrinin submaksimal dozuna kasılma yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı. Damar kasılma yanıtları ortalama \pm standart hata olarak hesaplandı. İki ortalama arasındaki fark karşılaştırılırken farklı gruplardan eşleştirilmemiş, aynı gruptan değerler için eşleştirilmiş örneklerden t(Paired t) testi kullanıldı. Farkların ortalamaları karşılaştırılırken de uygun şekilde eşleştirilmemiş Student t testleri uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



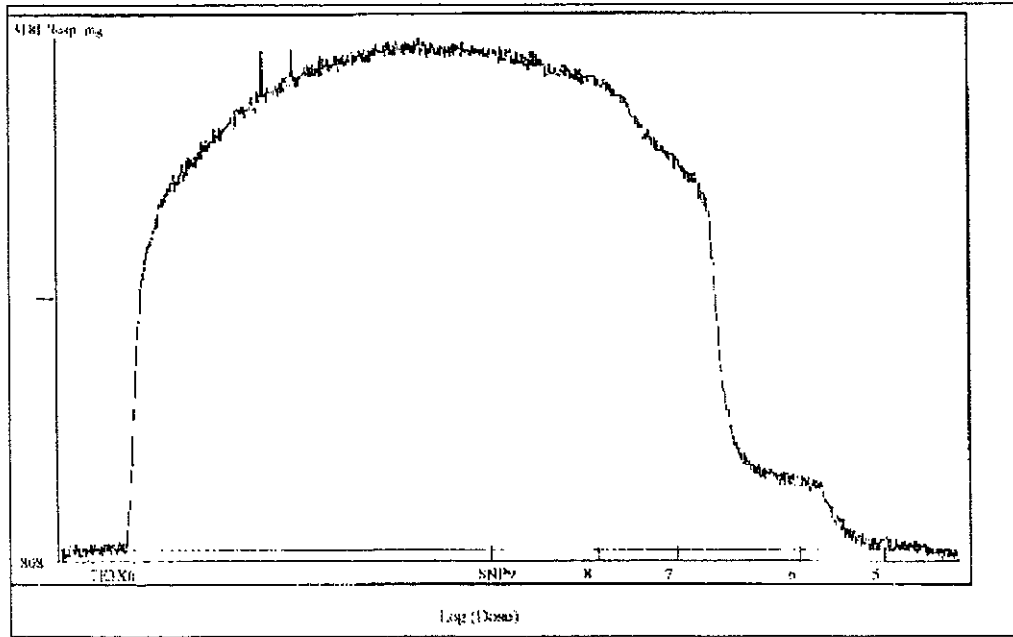
Şekil 4: KCl doz yanıt eğrisi.



Şekil 5: Fenilefrin doz yanıt eğrisi.



Şekil 6: Ach doz yanıt eğrisi.



Şekil 7: SNP doz yanıt eğrisi.

3-SONUÇLAR:

3-1-1)L-NAME Hipertansiyon, STZ diabet ve kaptopril tedavisinin vücut ağırlığı üzerindeki etkileri:

Tablo 6'da 8 grup hayvanın başlangıç ve 33. günlerdeki vücut ağırlığı ortalamaları değerleri görülmektedir. Grupların başlangıç vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. STZ ile diabet oluşturulan hayvanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. STZ uygulanan hayvanların(grup II) başlangıç vücut ağırlıkları 227.1 ± 7.143 gr iken 33.gün vücut ağırlıkları 187.1 ± 5.654 gr olarak bulundu($P<0.05$). Kontrol grubunun vücut ağırlığının 33 gün boyunca anlamlı olarak arttığı görüldü(başlangıç vücut ağırlıkları 235.4 ± 20.45 , 33.gün vücut ağırlıkları 255.0 ± 13.90 , $P<0.05$). Bu artış fizyolojik vücut ağırlığı artışı olarak değerlendirildi. STZ ve L-NAME uygulanan hayvanların(grup IV) başlangıç vücut ağırlıkları 224.3 ± 9.966 gr iken 33.gün vücut ağırlıkları 195.7 ± 12.81 gr olarak bulundu ($P<0.05$). STZ ve kaptopril tedavisi uygulanan hayvanların(grup VI) başlangıç vücut ağırlıkları 230.7 ± 7.107 gr iken 33.gün vücut ağırlıkları 201.4 ± 8.641 gr olarak bulundu($P<0.05$). STZ uygulaması yanında L-NAME alan hayvanların kaptopril tedavisi alanlarının(grup VIII) deney başlangıcında vücut ağırlıkları 225.7 ± 6.494 gr iken 33.gün vücut ağırlıkları 191.4 ± 6.335 gr olarak bulundu. STZ uygulanmayan gruplarda(grup I, III, IV ve VII) ise; fizyolojik vücut ağırlığı artışının devam ettiği gözlemlendi. STZ'nin neden olduğu vücut ağırlığındaki azalmada kaptopril uygulanmasının anlamlı bir değişiklik yapmadığı görüldü. Diğer gruplarda da kaptopril tedavisinin vücut ağırlığı artışını anlamlı olarak etkilemediği gözlemlendi. Tüm bu bulgulardan STZ' nin 55mg/kg dozunda periton içine verilmesinin vücut ağırlığını anlamlı olarak azalttığı gözlemlendi ($P<0.05$). Kaptopril ve L-NAME uygulamasının hayvanların vücut ağırlığını anlamlı olarak değiştirmedeği görüldü.

VÜCUT AĞIRLIĞI (gram ± SE)

Gruplar	1. Gün	33. Gün
I. Grup (Normotansif)	234,3±19,35	252,9 ± 12,81
II. Grup (Diabet)	227,1±7,143	187,1 ± 5,654 *
III. Grup (Hipertansif)	225,0±5,455	262,9 ± 12,67
IV. Grup (Diabetik Hipertansif)	224,3±9,966	195,7 ± 12,81 *
V. Grup (Normotansif + Kaptopril)	221,4±10,10	260,7 ± 14,94
VI. Grup (Diabet + Kaptopril)	230,7±7,107	201,4 ± 8,641 *
VII. Grup (Hipertansif + Kaptopril)	237,1±6,061	273,6 ± 5,639
VIII. Grup (Diabetik Hipertansif + Kaptopril)	225,7±6,494	191,4 ± 6,335 *

Tablo 6: Sekiz grup hayvanın vücut ağırlığında zaman içindeki değişiklikler.

33 gün içinde II., IV., VI. ve VIII. gruptaki hayvanların vücut ağırlığında anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Vücut ağırlığındaki azalma STZ uygulanması yapılan hayvanlarda gözlenmiştir. I., III., V. ve VII. grupların vücut ağırlıklarındaki değişiklik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. L-NAME ve kaptopril uygulamalarının zaman içinde vücut ağırlığının değişimi üzerinde anlamlı bir farklılık yapmadığı bulunmuştur (*: $P < 0,05$, tüm gruplar için $n=7$).

3-1-2)STZ uygulamasının kan glukoz düzeyi üzerine olan etkileri:

STZ injeksiyonu yapılan hayvanlarda kan glukoz düzeyinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi(Tablo 7). STZ injeksiyonu yapılan hayvanların (grup II) deney başlangıcında kan glukoz düzeyleri 85 ± 3.2 mg/dL iken 7. gün kan glukoz düzeyleri 255 ± 5.7 mg/dL olarak ölçüldü. STZ injeksiyonu yanında L-NAME uygulanan deney hayvanlarının(grup IV) deney başlangıcında kan glukoz düzeyleri 85 ± 2.7 mg/dL iken 7.gün kan glukoz düzeyleri 275 ± 7.1 mg/dL olarak ölçüldü. STZ injeksiyonu yapılan hayvanların kaptopril tedavisi alanlarında(grup VI) deney başlangıcında kan glukoz düzeyleri 87 ± 2.5 mg/dL iken 7. gün kan glukoz düzeyleri 263 ± 6.1 mg/dL olarak ölçüldü.

STZ uygulaması yanında L-NAME alan deney hayvanlarının kaptopril tedavisi alanlarının(grup VIII) deney başlangıcında kan glukoz düzeyleri 89 ± 2.5 mg/dL iken 7.gün kan glukoz düzeyleri 267 ± 4.7 mg/dL olarak ölçüldü.

KAN GLUKOZ DEĞERLERİ (mg/dL \pm SE)

Gruplar	1. Gün	7. Gün
I. Grup (Normotansif)	$89 \pm 3,1$	$91 \pm 3,0$
II. Grup (Diabet)	$85 \pm 3,2$	$255 \pm 5,7 *$
III. Grup (Hipertansif)	$83 \pm 3,2$	$92 \pm 3,1$
IV. Grup (Diabetik Hipertansif)	$85 \pm 2,7$	$275 \pm 7,1 *$
V. Grup (Normotansif + Kaptopril)	$90 \pm 3,0$	$91 \pm 2,7$
VI. Grup (Diabet + Kaptopril)	$87 \pm 2,5$	$263 \pm 6,1 *$
VII. Grup (Hipertansif + Kaptopril)	$88 \pm 2,3$	$88 \pm 2,5$
VIII. Grup (Diabetik Hipertansif + Kaptopril)	$89 \pm 2,5$	$267 \pm 4,7 *$

Tablo 7 : Sekiz grup hayvanın başlangıç ve 7. gün kan glukoz değerleri. II., IV., VI. ve VIII. gruptaki hayvanların kan glukoz değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği bulundu. STZ uygulaması yapılan hayvanlarda kan glukozunun anlamlı bir şekilde yükseldiği gözlemlendi. I.,III.,V. ve VII. grupların kan glukoz değerlerinin ise anlamlı olarak değişmediği bulundu (*: $P < 0,05$, tüm gruplar için $n=7$).

3-1-3)L- NAME ve Kaptopril'in orta arter kan basıncı üzerine etkileri:

Deney hayvanlarınının 7., 14., 28. ve 33. gün kan basınçları ölçüldü. Gruplar arasında kan basınçları arasındaki farklılıklar Şekil 5'te görülmektedir. Gruplar arasında başlangıç değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. 21 gün süreyle L-NAME uygulanan Grup III, IV, VII ve VIII'de orta kan basıncı değerleri(sırasıyla 144.5 ± 7.1 , 148.4 ± 8.8 , 145.6 ± 8.3 ve 147.1 ± 8.8 mmHg) kontrol grubunun orta kan basıncı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğu görüldü. Aynı süre boyunca L-NAME uygulanmayan gruplarda deney sonunda ölçülen orta kan basıncında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. 5 gün ağızdan gavajla içme suyu verilmesinin de kan basıncında değişikliğe neden olmadığı görüldü. İçme suyunda L-NAME uygulanan hayvanlara ağızdan gavajla 5 gün boyunca içme suyu verilmesi de kan basıncında bir düşüşe neden olmadı. Buna karşın 28. günden itibaren içme suyu içinde gavajla 5 mg kaptopril uygulanan hayvanların orta kan basınçları, 28. gün kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Grup V, VI, VII ve VIII'de görülen kan basıncı değerlerindeki bu düşme Tablo 8 ve Şekil 7'de görülmektedir. Bu verilere dayanarak içme suyu içinde 60 mg/dL dozunda L-NAME uygulamasının kan basıncının artmasından; kaptopril tedavisinin de artmış olan kan basıncının düşmesinden sorumlu olduğu kabul edilebilir.

İçme suyu içinde L-NAME uygulanması sonucu kan basıncı yükselen gruplarda, L-NAME almayan normotansif gruplara göre kaptopril tedavisiyle kan basıncının anlamlı olarak daha fazla düştüğü görüldü ($P < 0.05$). Bu da kaptoprilin normotansif gruplara(grup V ve VI) göre hipertansif gruplarda (grup VII ve VIII) kan basıncı düşürücü etkisinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

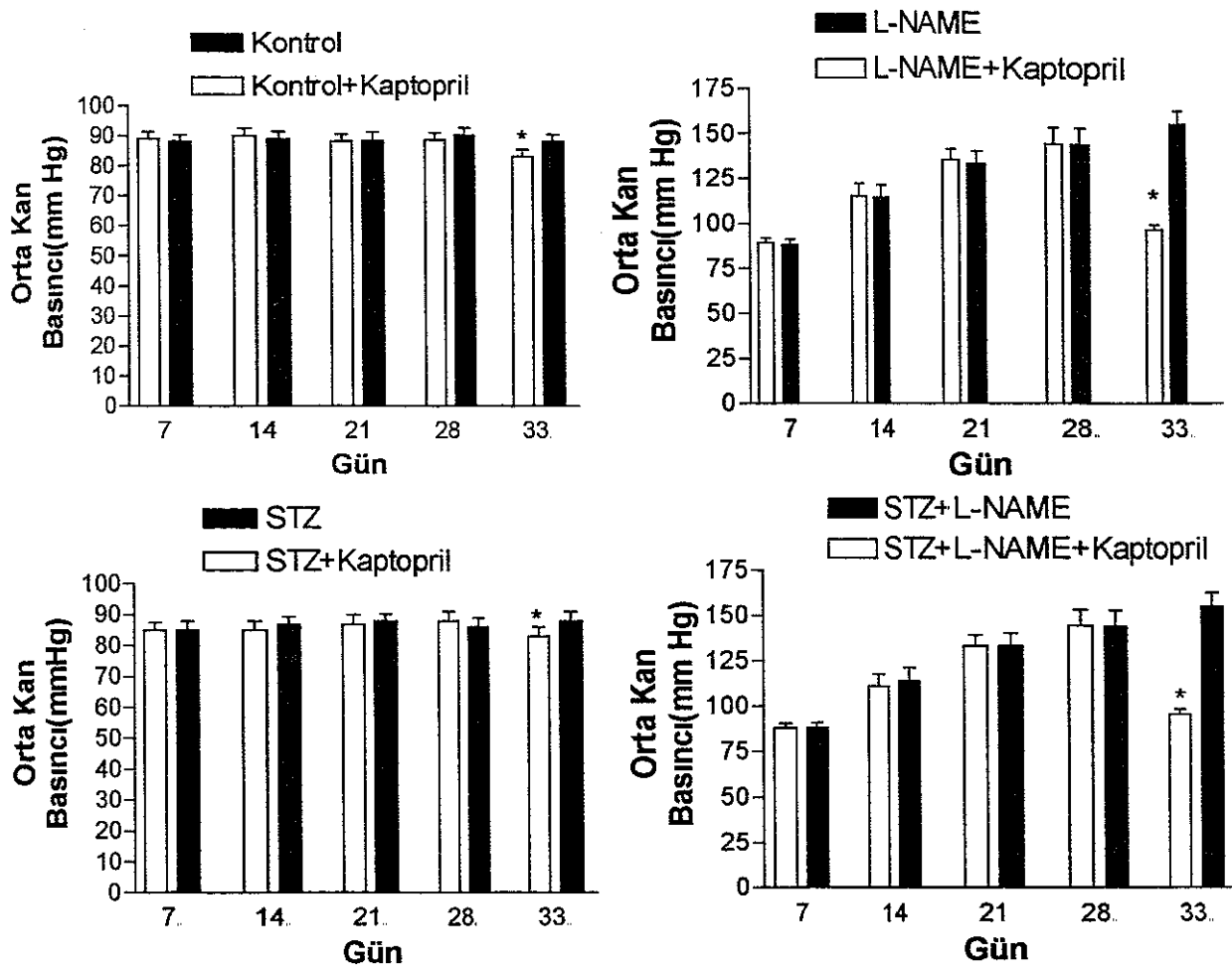
Sonuç olarak 21 gün boyunca içme suyunda 60 mg/gün L-NAME uygulaması kan basıncında anlamlı bir artmaya neden olmaktadır. 5 gün

ağızdan 5 mg kaptopril uygulanması ise; hipertansif hayvanlarda kan basıncını anlamlı olarak düşürmektedir.

ORTA KAN BASINCI DEĞERLERİ(mm Hg± SE)

Gruplar	7. Gün	28.Gün	33.Gün
I. Grup (Kontrol)	88.9±3.1	88.5±2.2	88.1±2.4
II. Grup (STZ)	85.1±3.3	86.8±3.6	88.5±3.3
III. Grup (L-NAME)	88.8±3.0	144.5±7.1*	155.3±7.6*
IV. Grup (STZ+L-NAME)	88.7±3.7	148.4±8.8*	156.5±7.7*
V. Grup (Kontrol+ Kaptopril)	89.6±2.3	88.9±2.2	83.8±2.3*
VI. Grup (STZ + Kaptopril)	85.4±2.5	85.1±3.0	83.3±3.3*
VII. Grup (Hipertansif + Kaptopril)	89.6±3.0	145.6±8.3	96.9±2.8*
VIII. Grup (STZ+L-NAME + Kaptopril)	88.7±2.5	147.1±8.8	95.3±2.8*

Tablo 8: Sekiz grup hayvanın 7., 28. ve 33. günlerde orta kan basıncı değerlerinde görülen değişiklikler. L-NAME uygulanan hayvanların orta kan basınçlarında anlamlı bir artma görüldü. Kaptopril tedavisi uygulanan gruplarda orta kan basıncının anlamlı olarak azaldığı görüldü(*: P<0,05, tüm gruplar için n=7).



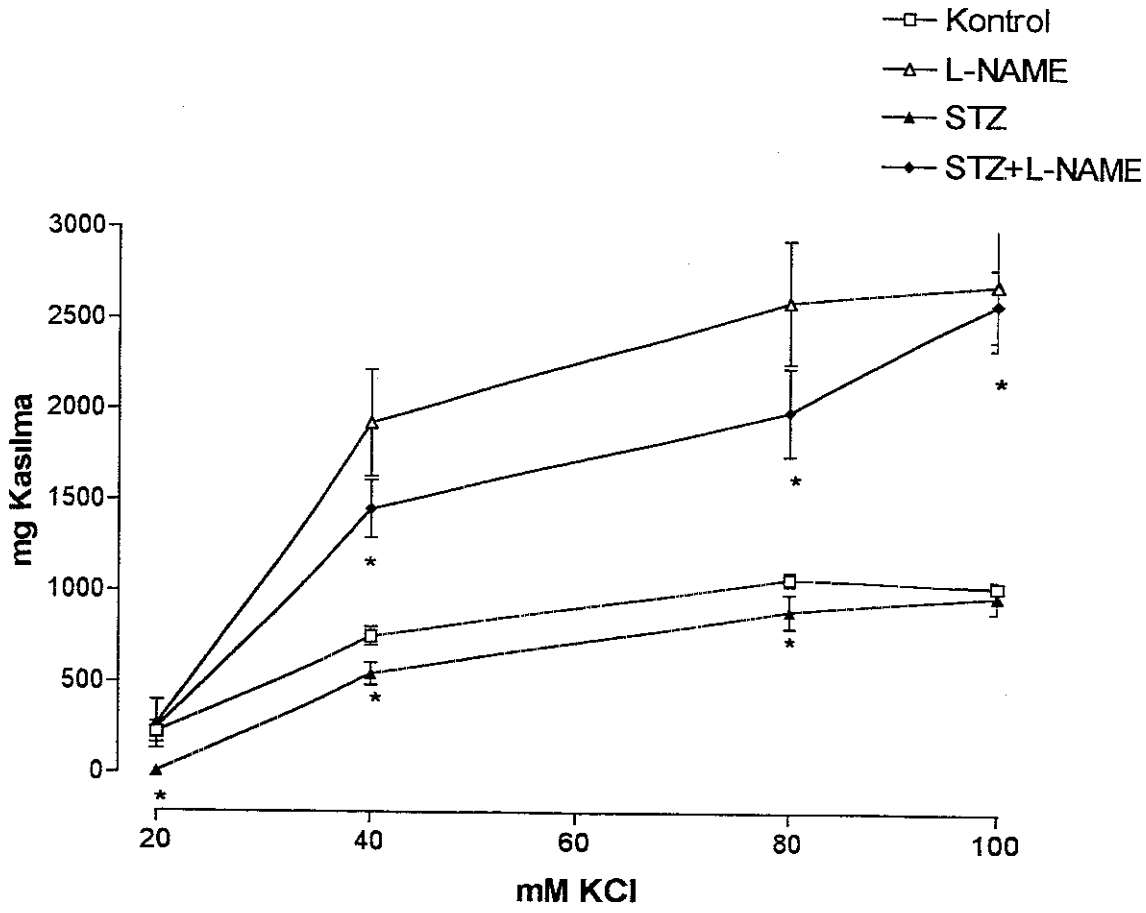
Şekil 7: Deney hayvanlarında 28. günden itibaren 5 gün süreyle kaptopril uygulamasıyla orta kan basıncında görülen değişiklikler. Kaptopril uygulanan hayvanlarda orta kan basıncının anlamlı olarak azaldığı görüldü (*:P<0.05, tüm gruplar için n=7).

3-2) İzole göğüs aortu halkalarının KCl ve Fenilefrine kontraktıl yanıtları ve Asetilkolin ve SNP'ye gevşeme yanıtları:

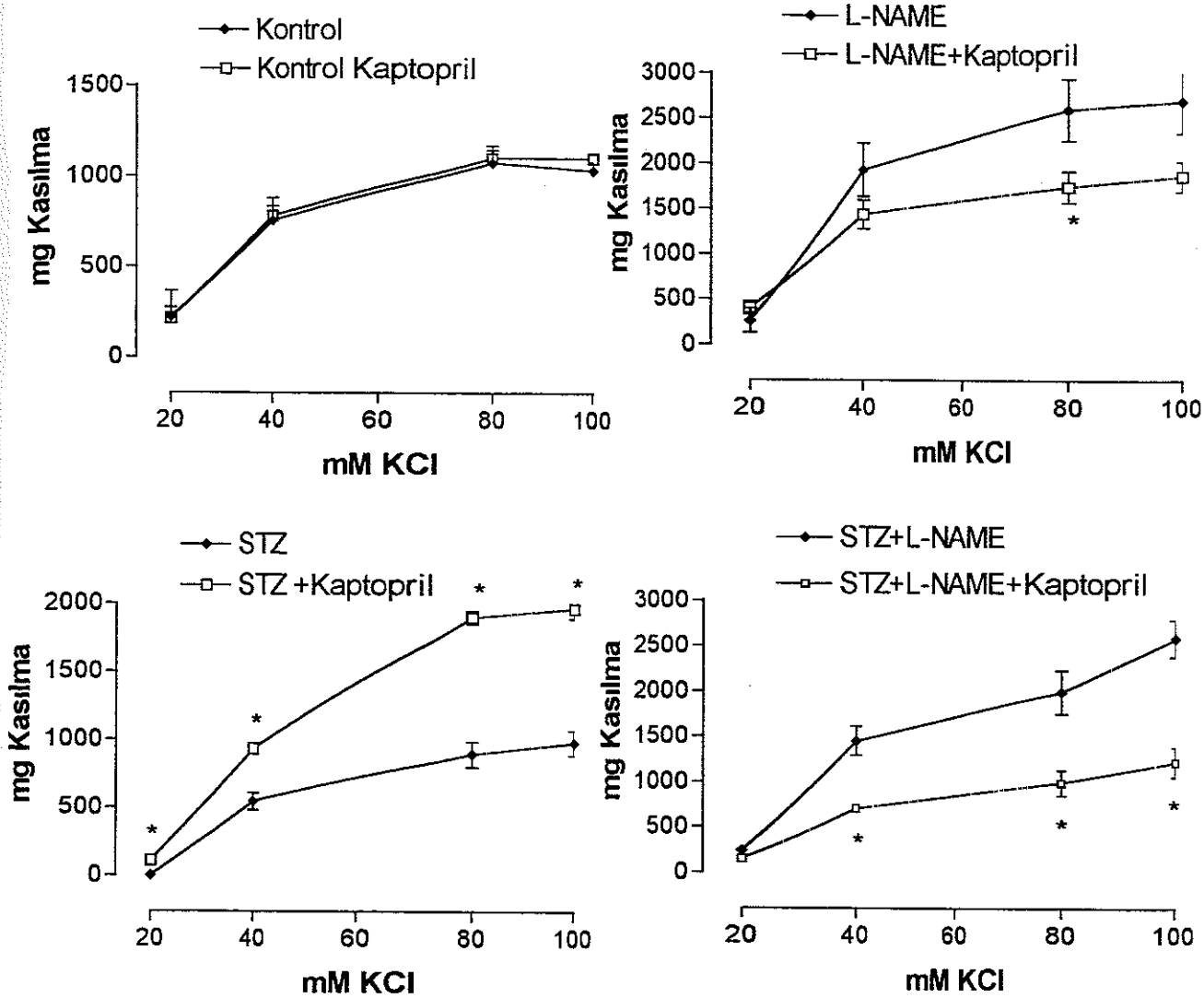
3-2-1) KCl'e Kasılma Yanıtları:

20-40-80-100 mM KCl uygulanmasıyla oluşan kasılma yanıtları deney grupları için grafikte gösterilmiştir. STZ uygulanan grup (grup II), STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu (grup I) ile karşılaştırıldığında KCl'e damar kasılma yanıtının anlamlı olarak azaldığı görüldü (P<0,05). L-

NAME(grup III) ve STZ+L-NAME (grup IV) uygulanan gruplar, STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu(grup I) ile karşılaştırıldığında KCl'e kasılma yanıtlarında anlamlı artmanın olduğu görüldü(Şekil 8). L-NAME uygulanan grup(grup III), L-NAME uygulamasının yanında kaptopril tedavisi alan grupla(grup 7) karşılaştırıldığında KCl'nin 80 mM konsantrasyonunda kasılma yanıtının anlamlı olarak azaldığı görüldü($P<0,05$). STZ+L-NAME uygulanan grup(grup IV), STZ+L-NAME uygulanmasının yanında kaptopril tedavisi alan grupla karşılaştırıldığında KCl'e kontraktıl yanıtlarda anlamlı azalma olduğu görüldü($P<0,05$). Bu sonuçlar göz önüne alındığında kaptopril tedavisinin grup III ve IV'de görülen KCl kasılma yanıtlarındaki artmayı önlediği söylenebilir. STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu(grup I), STZ veya L-NAME uygulanmayan ve kaptopril tedavisi verilen grupla(grup V) karşılaştırıldığında KCl'e kasılma yanıtları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. STZ uygulanan grup(grup II) ile STZ uygulamasının yanında kaptopril tedavisi verilen grup(grup V) karşılaştırıldığında KCl'e kasılma yanıtlarında anlamlı artma olduğu görüldü($P<0,05$). STZ uygulamasının yanında kaptopril tedavisi verilen grup(grup V) yalnız STZ uygulanan grup ile karşılaştırıldığında KCl'e kasılma yanıtlarında anlamlı bir artış görüldü (Şekil 9).



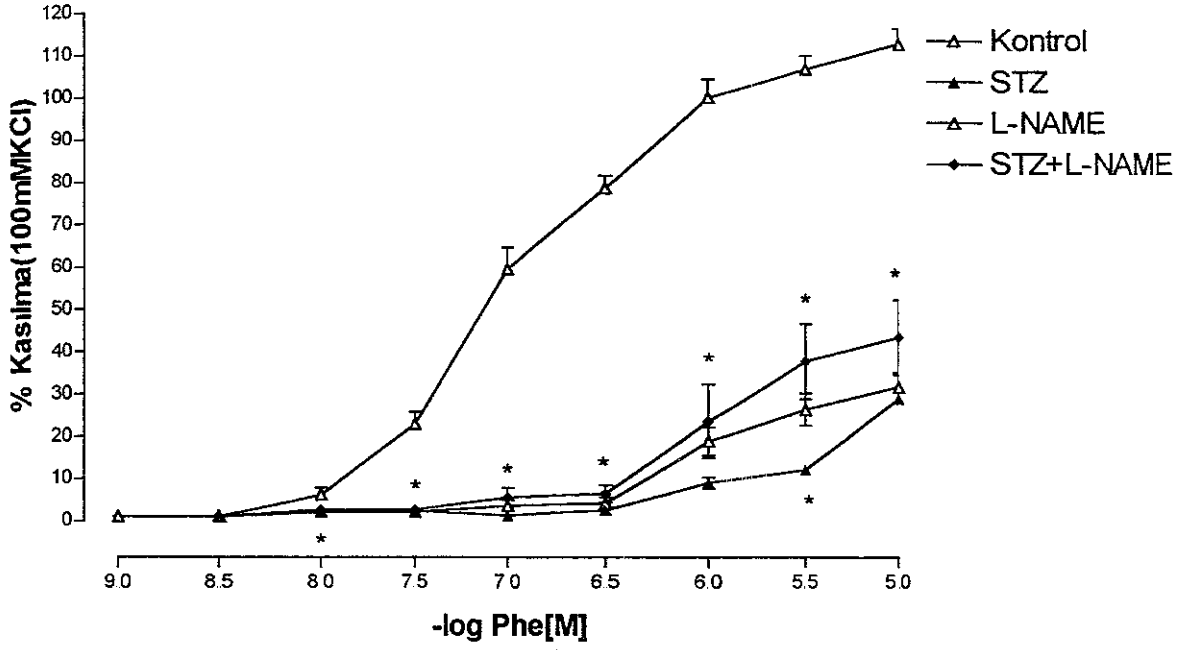
Şekil 8: İzole sıçan aortu halkalarında KCl doz yanıt eğrileri. Hipertansiyon ve diabetik hipertansiyon gruplarının KCl yanıtlarında kontrol grubuna göre anlamlı artma olduğu görüldü. Diabet grubunun KCl yanıtlarında anlamlı azalma görüldü. (*: $P < 0.05$, tüm gruplar için $n=7$)



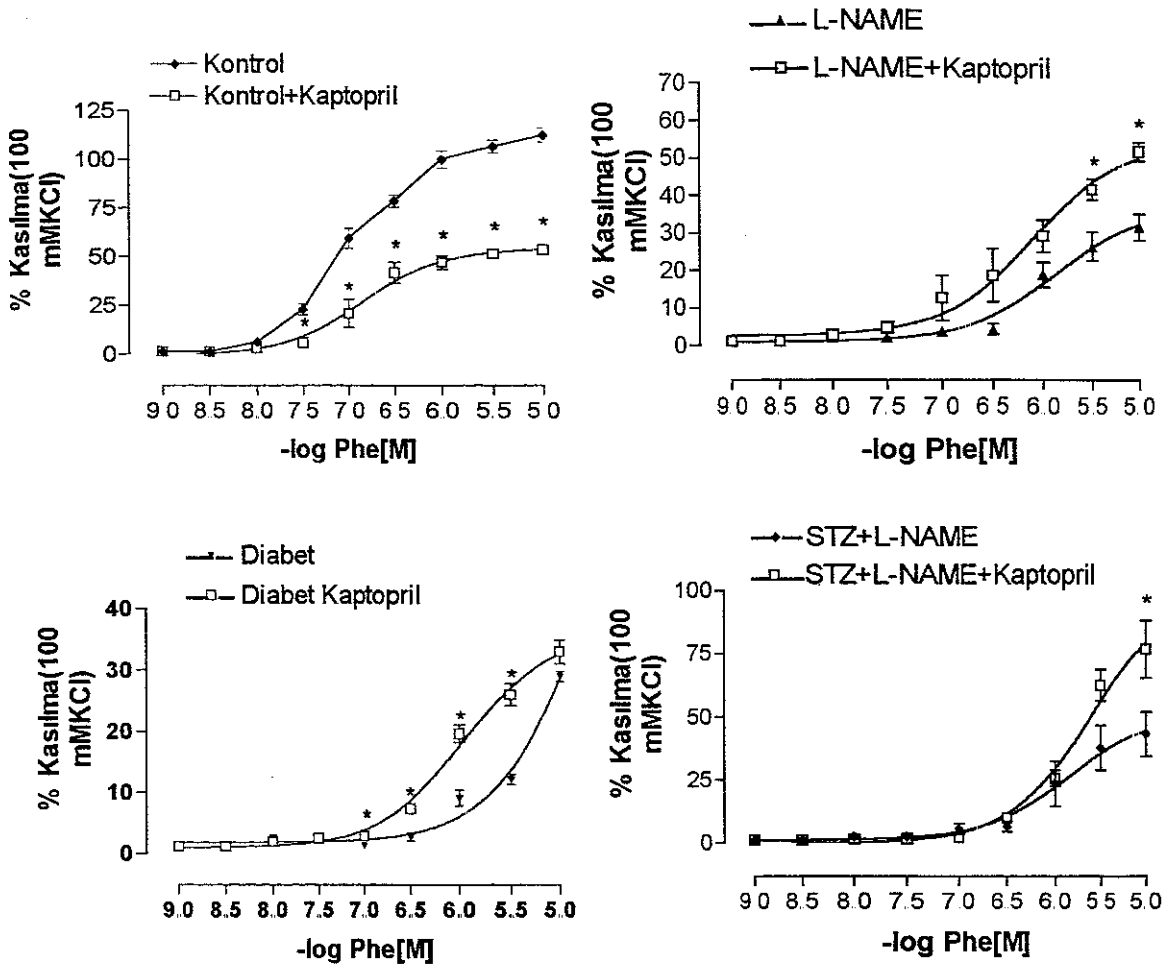
Şekil 9: İzole sıçan aortu halkalarında KCl doz yanıt eğrileri. L-NAME ve L-NAME+STZ uygulanan gruplarda kaptopril tedavisinin KCl yanıtlarında anlamlı olarak azalmaya neden olduğu görüldü. STZ uygulanan hayvanlarda kaptopril tedavisinin KCl kasılma yanıtlarındaki azalmayı önlediği görüldü (*:P<0.05, tüm gruplar için n=7).

3-2-2) Fenilefrine Kasılma Yanıtları:

Fenilefrinin 10^{-9} M konsantrasyonuna kontraktıl yanıtlarda gruplar arasında fark bulunamadı. STZ(grup II), L-NAME(grup III) ve STZ+L-NAME (grup IV) uygulanan gruplar STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu (grup I) ile karşılaştırıldığında fenilefrine kasılma yanıtlarında anlamlı olarak azaldığı görüldü (Şekil 10). Kaptopril tedavisi almayan, L-NAME uygulanan grup(grup III), L-NAME uygulamasının yanında kaptopril tedavisi alan grupla(grup VII) karşılaştırıldığında fenilefrinin yüksek konsantrasyonlarında kasılma yanıtının anlamlı olarak arttığı görüldü ($P < 0,05$). STZ+L-NAME uygulanan grup(grup IV), STZ+L-NAME uygulanmasının yanında kaptopril tedavisi alan grupla(grup VIII) karşılaştırıldığında fenilefrinin 10^{-5} M konsantrasyonunda kasılma yanıtının anlamlı olarak arttığı görüldü ($P < 0,05$). Bu veriler göz önüne alındığında grup III ve IV'ün fenilefrin yanıtlarındaki azalmanın, kaptopril tedavisinin(grup VI, VII ve VIII) fenilefrine yanıtlardaki azalmayı kısmen önlediği görüldü. STZ veya L-NAME uygulanmayıp kaptopril tedavisi alan grup(grup V), STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubuyla(grup I) karşılaştırıldığında fenilefrinin kasılma yanıtlarında anlamlı olarak ($P < 0,05$) azalma olduğu görüldü (Şekil 11).



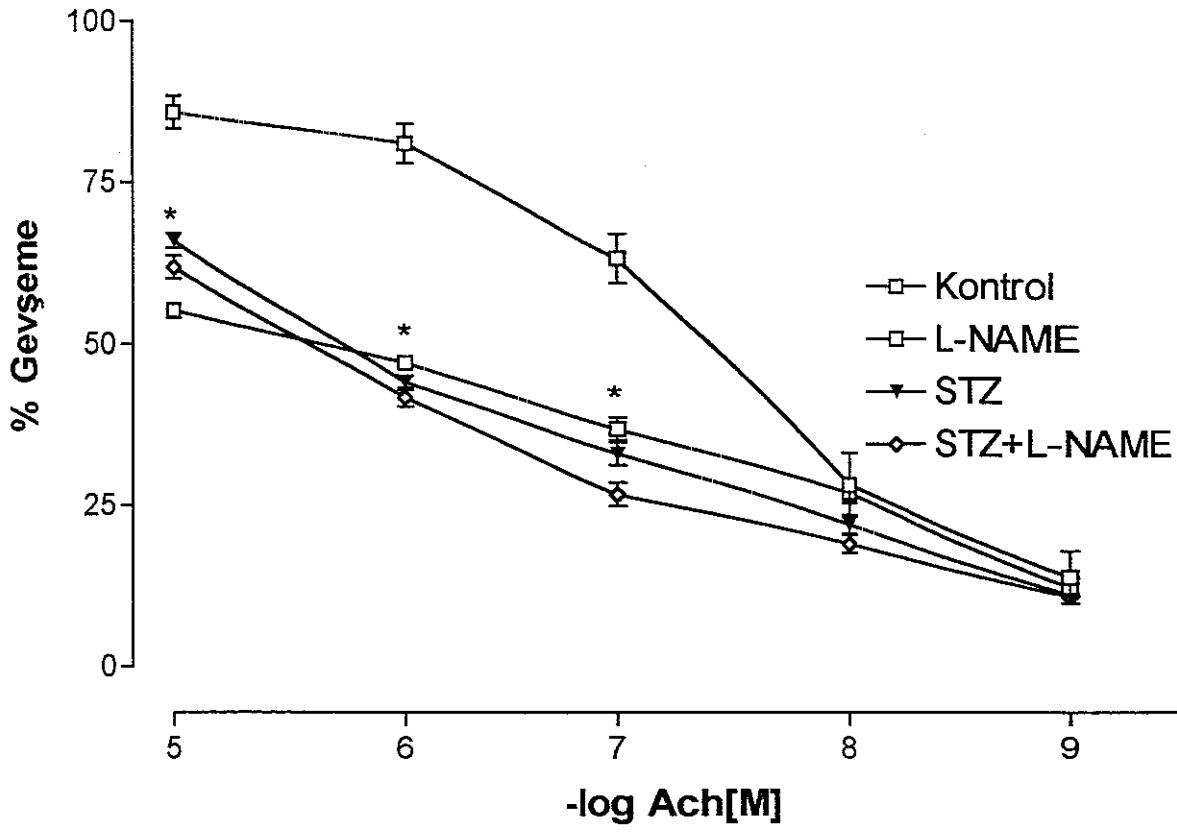
Şekil 10: İzole sıçan aortu halkalarında fenilefrin doz yanıt eğrileri. Hipertansiyon, diabet ve diabetik hipertansiyon gruplarında fenilefrin yanıtlarında anlamlı olarak azalma olduğu gözlemlendi (*: $P < 0.05$, tüm gruplar için $n=7$).



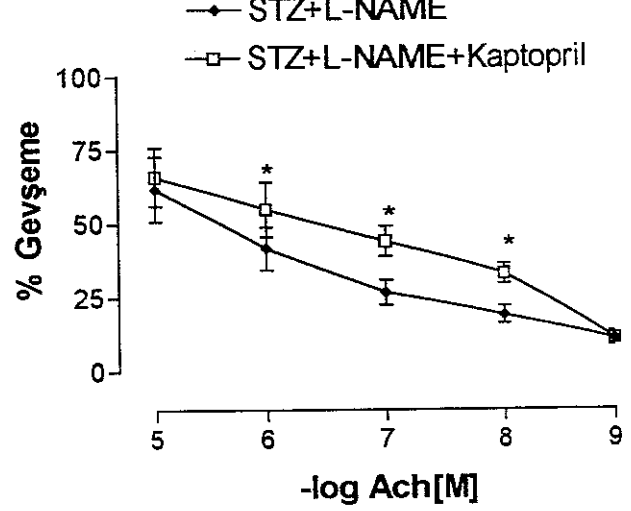
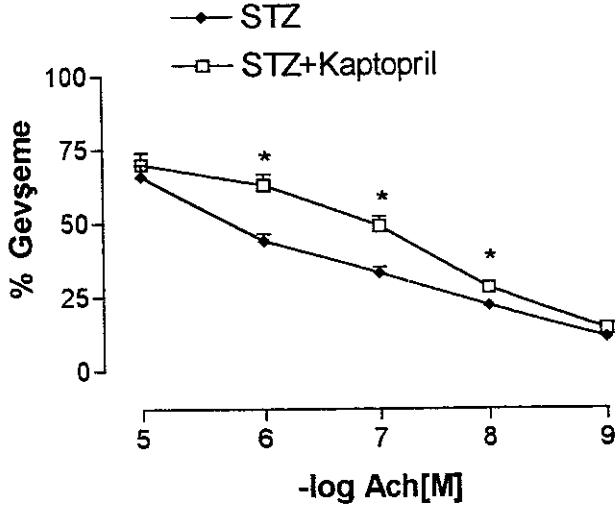
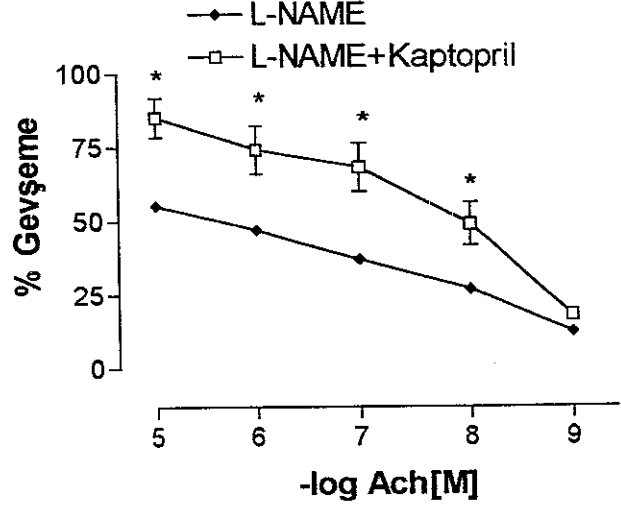
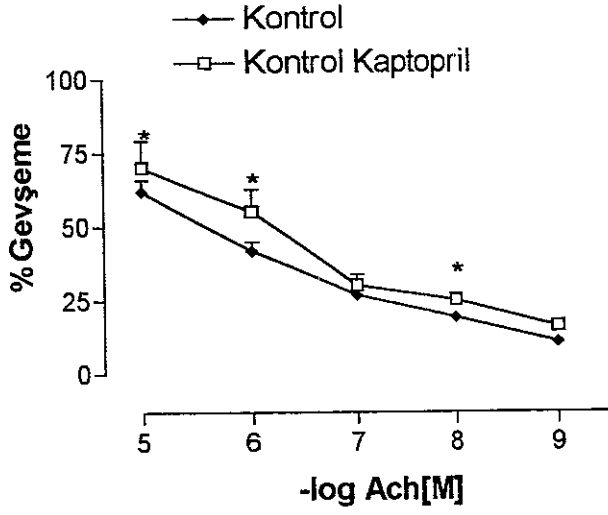
Şekil 11: İzole sıçan aortu halkalarında fenilefrin doz yanıt eğrileri. L-NAME, STZ ve STZ + L-NAME alan gruplarda kaptopril tedavisinin fenilefrin yanıtlarında anlamlı olarak artmaya neden olduğu görüldü. Kontrol grubu ile kaptopril tedavisi alan kontrol grubu karşılaştırıldığında ise kaptopril tedavisi fenilefrin yanıtlarında anlamlı olarak azalmaya neden oldu (*: $P < 0.05$, tüm gruplar için $n=7$).

3-2-3)Asetilkolin Gevşeme Yanıtları:

STZ, L-NAME ve STZ+L-NAME uygulanan gruplar(sırasıyla grup II, III ve IV), STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu(grup I) ile karşılaştırıldığında asetilkoline gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı görüldü($P<0.05$)(Şekil 12). STZ + L-NAME uygulanan grup(grup IV), STZ+L-NAME yanında kaptopril uygulanan grup(grup VIII) ile karşılaştırıldığında kaptopril uygulamasının asetilkolin gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak artırdığı görüldü($P<0.05$). STZ uygulanan grup(grup II) ile STZ yanında kaptopril uygulanan grup (grup VI) ile karşılaştırıldığında, kaptopril uygulamasının asetilkolin gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak artırdığı görüldü($P<0,05$). L-NAME uygulanan grup(grup III) ile L-NAME+kaptopril uygulanan grup(grup VII) karşılaştırıldığında kaptopril uygulamasının asetilkolinin 10^{-9} M konsantrasyonda gevşeme yanıtını anlamlı olarak artırdığı görüldü($P<0,05$). STZ veya L-NAME uygulanmayan kontrol grubu ile STZ veya L-NAME uygulanmayan kaptopril tedavisi verilen grup(grup V) karşılaştırıldığında kaptopril tedavisi alan grubun asetilkolinin gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği görüldü(Şekil 13).



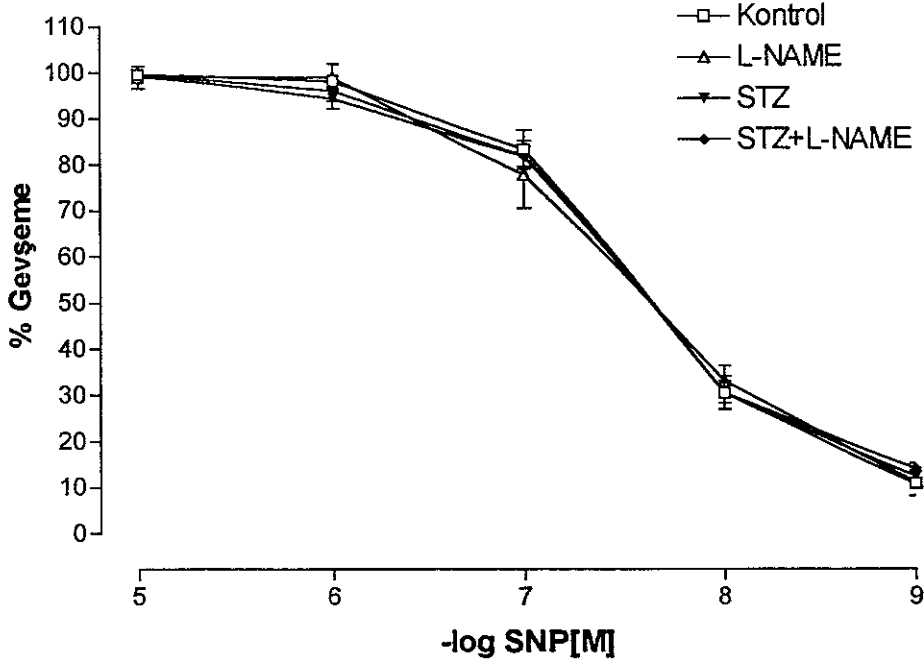
Şekil 12: İzole sıçan aortu halkalarında Ach doz yanıt eğrileri. L-NAME, STZ ve STZ + L-NAME gruplarında Ach yanıtlarında anlamlı olarak azalma gözlemlendi (*: $P < 0.05$, tüm gruplar için $n=7$).



Şekil 13: STZ, L-NAME ve STZ+L-NAME gruplarında kaptopril tedavisinin Ach gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak artırdığı görüldü(*:P<0.05, tüm gruplar için n=7).

3-2-4)Sodyumnitropursid Gevşeme Yanıtları:

SNP gevşeme yanıtları Şekil 14'de görülmektedir. SNP'nin tüm dozlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi(Şekil 14).



Şekil 14: İzole sıçan aortu halkalarının SNP gevşeme yanıtları. Gruplar arasında SNP gevşeme yanıtları arasında anlamlı farklılık görülmedi.

4-)TARTIŞMA:

Bu çalışmanın amacı L-NAME ile hipertansiyon, STZ ile diabet ve STZ+L-NAME ile diabet+hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda çeşitli vazoaaktif maddelere aort halkalarının yanıtlarında oluşabilecek değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerinde 5 gün boyunca kaptopril(5 mg/gün) uygulamasının bir etkisinin olup olmayacağını incelemektir.

4-1)Hayvanların hazırlanması sırasında uygulanan deneysel yöntemler:

4-1-1)L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modeli:

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi önemli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynayan temel etiyolojik mekanizmalardan biri olduğu gibi esansiyel hipertansiyon tek başına da başlı başına bir sağlık problemidir(42).

Hipertansiyon patogenezinde rol oynayan mekanizmaların ve tedavisinin araştırıldığı birçok çalışma insanlar üzerinde yapılamamaktadır. Bu nedenle çalışmalar sıklıkla spontan hipertansif sıçanlar ve çeşitli yöntemler uygulanarak sonradan hipertansif hale getirilen hayvanlarda yapılmaktadır.

Deneysel hipertansiyon modellerinin bazıları DOCA-tuz hipertansiyon modeli, Dahl-tuz hipertansiyon modeli ve kadmiyum ile oluşturulan hipertansiyon modelleridir. Yukarıda sözü edilen deneysel hipertansiyon modellerine yeni bir hipertansiyon modeli olan NOS enziminin blokajıyla oluşturulan deneysel hipertansiyon modeli de katılmıştır. NOS inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modeli günümüzde en sık kullanılan hipertansiyon modelidir. NOS blokajı için de yaygın olarak kullanılan madde

L-NAME'dir. L-Arginin analogu olan L-NAME, NOS enzimini kompetitif olarak inhibe etmektedir(66).

Hipertansiyonda, NO eksikliği olduğu bilinmektedir(9). Ayrıca hipertansif insanların ön kol arterlerinin Ach'e gevşeme yanıtlarının azaldığı da bildirilmiştir(13). Fakat hipertansiyonun NO eksikliğine mi bağlı olduğu yoksa hipertansiyonun mu NO eksikliğine neden olduğu henüz bilinmemektedir. NO eksikliği hipertansiyonun ister sebebi ister sonucu olsun üzerinde durulması gereken önemli bir mekanizmadır.

Bizim çalışmamızda deney hayvanlarına içme suyu içinde 600mg/L konsantrasyonda verilen L-NAME 1 hafta içinde kan basıncını anlamlı olarak yükseltti. Bu bulgu diğer çalışmalarla uyumludur. 21 gün süreyle içme suyu içinde 600mg/L konsantrasyonda L-NAME verilmesi kronik hipertansiyon modeli olarak kabul edilmiştir(66).

4-1-2)STZ ile oluşturulan deneysel diabet modeli:

Diabetes mellitus en sık rastlanılan metabolik hastalıktır. Özellikle yetişkin insanlarda hiç de seyrek rastlanmamaktadır. Diabetin ölüme neden olan komplikasyonları sıklıkla kardiyovasküler komplikasyonlardır. Çok önemli bir halk sağlığı problemi olan diabetin patogenezinin ve yeni tedavi yöntemlerinin insanlar üzerinde araştırılması çok zordur. Bu nedenle diabetin patogenezinin ve tedavi yöntemlerinin etkilerini araştırmak için sıklıkla deneysel diabet modelleri kullanılmaktadır(6).

Genetik olarak diabetik sıçanlar dışındaki deneysel diabet modellerinde hayvanlarda sonradan diabet oluşturulmaktadır. Bunun için immün yöntemler, virüsler aracılığıyla ve kimyasal olarak deneysel diabet oluşturma yöntemleri bilinmektedir. Günümüzde diabet çalışmalarının en sık yapıldığı yöntem kimyasal yöntemlerden biri olan STZ ile oluşturulan deneysel diabet modelidir. Bu modelde STZ'nin 35-75mg/kg dozları paranteral olarak hayvanlara uygulanmaktadır. Hayvanların kan glukoz düzeyinin STZ uygulamasından 2-3 gün gibi kısa bir süre sonra anlamlı

olarak yükseldiği bildirilmiştir. Kan glukoz düzeyinin artışı yanında, glikozüri ve ilerleyen günlerde HbA_{1c} düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir(6).

Bizim çalışmamızda 55mg/kg dozunda STZ periton içine verildikten 1 hafta sonra kan glukoz düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü.

4-2) Vazoaktif maddelere aort halkalarının yanıtları:

4-2-1)STZ ile diabet oluşturulan grubun aort halkalarının vazoaktif maddelere verdiği yanıtlardaki değişiklikler:

Sıçanlarda diabetin vazoaktif maddelere damar yanıtlarında yaptığı değişiklikler çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Çok fazla sayıda çalışma yapılmasına karşın sonuçlar arasında önemli çelişkiler vardır. Çelişkili sonuçların nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte şu faktörlere bağlı olabilir: 1)Deneyde kullanılan sıçan türüne, 2)Diabet oluşturmak için kullanılan yöntem, 3)Diabetin süresine, 4)Deney hayvanının yaşına, 5)Diabetin şiddetine, 6)Deneyde kullanılan damar çeşidine, 7)Deney şartlarına, 8)Maksimum damar yanıtlarının hesaplandığı yöntem, 9)Deneyin yapıldığı damar halkalarında endotelin sağlam olup olmamasına. Araştırmalar çoğunlukla Sprague-Dawley veya Wistar sıçanlarında yapılmıştır(60). STZ uygulaması da en sık kullanılan yöntemdir(6).

Bizim çalışmamız 4 haftalık diabetik sıçanlar üzerinde yapıldı. Kasılma yanıtları, her preparatın maksimum KCl kasılmasının yüzdesi olarak hesaplanırken gevşeme yanıtları, fenilefrinin submaksimal dozuna kasılma yanıtının yüzdesi olarak hesaplandı.

STZ uygulanan grubun, torasik aort halkalarının KCl, fenilefrin, Ach ve SNP doz yanıt eğrileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; STZ uygulanan grubun hem KCl ve hem de fenilefrin kasılmalarında anlamlı olarak azalma olduğu görüldü. Ach damar gevşemeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma görülürken SNP damar gevşeme yanıtlarında anlamlı bir fark görülmedi.

STZ diabetik sıçanlarda KCl yanıtlarına farklı yanıtlar literatürde bildirilmiştir(16,24,36,48,55,56,73). Fulton ve arkadaşları STZ uygulamasının KCl kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azalttığını bildirmişlerdir(24). Bu azalmanın nedeninin STZ'nin neden olduğu damar düz kas kitlesindeki azalmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Kobayashi ve Kamata'nın sonuçları da KCl kasılmalarına yanıtlarda azalma olduğunu desteklemektedir. Kobayashi ve Kamata KCl kasılmalarındaki azalmanın aktin, myozin ve kalmodulin gibi kontraktıl proteinlerin glikolizasyonunun artmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir(40). Myers ve arkadaşları ise STZ ile oluşturulan diabetin KCl kasılma yanıtlarını anlamlı olarak etkilemediğini bulmuşlardır(56). Yukarıda sözü edilen çalışmaların STZ dozları bizim çalışmamızla aynı sayılabilecek dozlardır. Bizim çalışmamızda STZ ile oluşturulan diabette aort halkalarının KCl kasılma yanıtlarının azalmasının nedeni olasılıkla aktin, miyozin ve/veya kalmodulin gibi kontraktıl proteinlerin glikolizasyonuna bağlı olabilir. Son bir çalışmada yüksek ekstrasellüler glukoz konsantrasyonunda(11 mmol/L) bekletilen sıçan femoral arterlerinin 80 mM KCl solüsyonuna kasılma yanıtının anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir(57). Ayrıca STZ aracılı diabette düz kas kalmodulin düzeyinin azalması ve/veya damar düz kas kitlesinin azalması da KCl kasılma yanıtlarının azalmasına neden olabilir. STZ ile diabet oluşturulan sıçanlarda insülin uygulamasıyla sağlanan metabolik kontrolün KCl kasılma yanıtlarındaki azalmayı önlemesi de non-enzimatik glikolizasyonun kontraktıl proteinleri glikozillenmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir(57).

Fenilefrin kasılmaları α_1 ve α_2 reseptörlerinin uyarılmasıyla olmaktadır. Sıçan aortunda α_1 reseptörler daha sık bulunmaktadır. α_2 reseptörleri ise daha çok küçük çaplı arterlerde sık olarak bulunmaktadır. Literatürde STZ diabetik sıçanların arterlerinde fenilefrin ve noradrenalin kasılma yanıtlarının sonuçları tartışmalıdır(73). Kasılma yanıtlarının arttığını, azaldığını ve değişmediğini bildiren yayınlar vardır(68). Myers ve Messina'nın

çalışmasında 4 haftalık STZ diabetik sıçanların arteriollerinde noradrenaline kasılma yanıtlarının azalmasına karşın 8 haftalık diabetik sıçanların yanıtlarında artma olduğu bildirilmektedir(56). Diğer bir çalışmada ise STZ aracılı diabetik sıçanların izole aort preparatlarında noradrenalin ve serotonine kasılma yanıtları 1. ve 4. haftalarda anlamlı olarak artarken 12. haftada aynı ajanlara kasılma yanıtının kontrol grubuyla farklılık göstermediği görülmüştür. Araştırmacılar kasılma yanıtlarındaki bu farklılığın diabetin süresine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir(73). Bizim çalışmamızda fenilefrinin kümülatif doz yanıt eğrileri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında STZ uygulamasının izole torasik aort halkalarının fenilefrine kasılma yanıtlarını anlamlı olarak azalttığı bulundu. STZ ile oluşturulan diabette damar kasılmasındaki bu azalma reseptör ve/veya reseptör sonrası kontraktıl mekanizmalardaki değişikliğe bağlı olabilir. Reseptörlerin non-enzimatik glikolizasyonu bu azalmanın bir nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda 4 haftalık STZ diabetik sıçanlar kullanıldı. Bizim bulgularımız, Myers ve Messina'nın 4 haftalık diabetik grubuyla uyum gösterirken 8 haftalık diabetik grubuyla çelişki göstermektedir. Bu durum STZ uygulamasının damar yanıtlarında yaptığı değişikliklerin diabetin süresinden etkilendiğini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda STZ diabetik sıçanların fenilefrin kasılmaları, L-NAME ve L-NAME+STZ uygulanan grupların yanıtlarıyla karşılaştırıldığında STZ uygulanan grubun fenilefrin kasılmalarının anlamlı olarak daha az olduğu bulundu. Bunun nedeni STZ diabetik sıçanlarda rastgele olarak metabolik kontrolün daha bozuk olmasından kaynaklanabilir. Fakat bu bulgunun daha ileri araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Diabette damar hastalıklarının patogeneğinde endotel hasarı anahtar rol oynamaktadır(16,36,40). STZ uygulanan grubun asetil kolin aracılı damar gevşeme yanıtları kontrol grubunun yanıtlarıyla karşılaştırıldığında damar gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Buna karşın SNP yanıtlarında farklılık olmadığı görüldü. SNP yanıtlarının ne diabetin

derecesinden ne de süresinden etkilenmediği görülmüştür. Bu da Ach yanıtlarındaki azalmanın endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bu bulgu son yıllarda yapılan bir çok çalışmayla desteklenmektedir(16). Bu çalışmalarda STZ aracılı diabette endotelden NO salınımının bozulduğu üzerinde durulmaktadır. NO salınımının bozulmasında ve/veya NO yıkılımının artmasında şu mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir:

1) Endotel hücresine glukoz insülden bağımsız olarak girmektedir. Diabette uzun süre kan glukoz düzeyinin yüksek kalmasına bağlı olarak endotel hücresi içinde yüksek konsantrasyonda glukoz yığılmaktadır. Endotel hücresinde biriken glukoz polyol yolağının aktivitesinin artmasına yol açar(Yüksek glukoz ksantrasyonuna bağlı olarak Aldoz Redüktaz enzimi aktive olur. Bu enzim polyol yolağının hız kısıtlayıcı enzimidir.). Glukoz polyol yolağı ile sorbitole dönüşmektedir. Sorbitol de hücre membranını geçememektedir. Sonuç olarak hücre içinde yüksek oranda sorbitol birikimi olmaktadır. Yüksek sorbitol birikimine bağlı olarak ozmotik denge değişmekte hücre içine su transportu artmaktadır. Böylece endotel hücresi şişmektedir(8). Ayrıca değişen ozmotik denge redoks reaksiyonlarını değiştirerek NADH/NAD⁺ oranını artırır. Buna ilave olarak myoinozitol düzeyleri azalır. Polyol yolağının aktivitesinde artma antioksidan mekanizmaları zayıflatır. Buna bağlı olarak da oksidan strese karşı korunmanın azalması(8,9,16),

2) Oksidatif mekanizmaların aktivitesinde artma ve süperoksit anyonlarının üretiminde artma olmaktadır. Oksidan stresin artması endotel hasarına neden olmaktadır. Süperoksit anyonlarının yüksek plazma düzeylerinde NO yıkılımının artması görülebilir(8,9,16),

3) Kan glukoz düzeyinin uzun süre yüksek seyretmesine bağlı olarak kollajen, hücre içi proteinler(aktin,kalmodülün ve proteinkinaz C gibi) ve nükleik asitler non-enzimatik bir şekilde glikolizasyona uğrarlar. Glikolize

proteinlere Amadori ismi verilir. Amadori evresinde oluşan glikolize proteinler aralarında çapraz bağlar oluştururlar. Güçlü çapraz bağlarla birleşen bu yapılar glikolizasyonun son ürünleridir. Bu yapıların geri dönüşümsüz bir şekilde artması endotel hasarına yol açar(34).

- 4) NOS'un substratı L-arginin'in endotele alınımının azalması,
- 5) Diabette düz kasın NO'ya duyarlılığının azalması,
- 6) NO'nun düz kasa difüzyonunda azalma olması,
- 7) NOS'un yıkılımının artması veya aktivitesinin azalması ortaya çıkabilir(16).

Bizim çalışmamızda STZ uygulanan grupta görülen Ach yanıtlarında azalma, SNP yanıtlarında ise bir değişiklik olmaması aksini bildiren yayınlar olsa da birçok çalışmayla uyumlu bir bulgudur(16). Bu sonuç diabette endotel fonksiyon bozukluğunun, vazoaaktif maddelere damar yanıtlarının değişmesinde kilit rol oynadığını göstermektedir.

Bu da NO salınımının bozulmasına neden olabilir.

4-2-2)L-NAME ile hipertansiyon oluşturulan aort halkalarında vazoaaktif maddelere yanıtlardaki değişiklikler:

L-NAME uygulanan grubun, torasik aort halkalarının KCl, fenilefrin, Ach ve SNP doz yanıt eğrileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; KCl yanıtları artarken fenilefrin kasılmalarında anlamlı olarak azalma olduğu görüldü. Ach gevşemelerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma görülürken SNP yanıtlarında anlamlı bir fark görülmedi.

Farklı deneysel hipertansiyon modellerinde ve esansiyel hipertansiyonda endojen vazokonstriktör maddelerin plazma düzeyleri ve damar düz kaslarının bu maddelere verdikleri yanıtlar oldukça çelişkilidir. Bu maddelerin plazma düzeyleri ve damar düz kaslarının bunlara verdikleri yanıtların arttığını(15,43,47,67,76), değişmediğini(1,12,17,45,51,56,77) veya azaldığını(17,20,26,58,69) gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Spontan hipertansif sıçanların aort şeritlerinin intrinsik tonuslarının normotansif sıçanlarinkine göre daha fazla olduğu ve noradrenalin ile kasılma yanıtlarının daha az olduğu gösterilmiş ve yanıtta bu azalmanın sitozolik kalsiyumdaki anormallikler sonucu miyojenik tonusun artması olduğu ileri sürülmüştür(61). Esansiyel hipertansiyonda hücre membranındaki primer bir bozukluk sonucu depolarizasyon olduğu, buna bağlı olarak kalsiyumun hücre içine girişi ile vazomotor tonusun arttığı bildirilmiştir(35,61).

Çeşitli deneysel hipertansiyon modellerinde endojen vazokonstriktör maddelerin düzeyinin yükselmesi sonucu gelişen reseptör down regülasyonunun, bu maddelere kasılma yanıtlarında saptanan azalmayı açıklayabileceği ileri sürülmüştür(15).

L-NAME ile hipertansiyon oluşturulması sıçanların izole aort halkalarında KCl yanıtlarının artması, fenilefrin yanıtlarının ise azalmasının nedeni, benzer şekilde plazma noradrenalin düzeylerinin yükselerek in vitro uygulama öncesi reseptörleri yüksek oranda işgal etmeleri ve reseptörlerde down regülasyon oluşturmaları olabilir(34). Kaputlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada L-NAME uygulanan sıçanların aort halkalarında KCl(40, 80 ve 100mM) yanıtlarının artmasına karşın fenilefrin yanıtlarının azaldığı bulunmuştur(38). Bizim çalışmamızda da L-NAME uygulanan sıçanların aort halkalarında KCl(40, 80 ve 100mM) yanıtlarının artmasına karşın fenilefrin kasılma yanıtlarının azaldığı görüldü. L-NAME uygulayarak hipertansiyon oluşturduğumuz sıçanların izole aort halkalarında KCl kasılma yanıtları artarken fenilefrin kasılma yanıtlarındaki azalmanın nedeni, endojen noradrenalin ve anjiyotensin II düzeylerinin artması NO düzeyinin ise azalması sonucu miyojenik tonusun artmasına karşın α reseptörlerinin down regülasyonuna bağlı olabilir.

Sağlıklı, normotansif hayvan ve insanlarda endotel fonksiyonunun normal olduğu durumlarda damar tonusu vazodilatasyonun baskın olduğu bir denge halindedir. Endotel fonksiyonunun bozulmasıyla NO, EDHF ve

PgI₂ gibi vazodilatör maddelerin üretimi azalır ve/veya yıkılımlarında artma olur. Bu durumda hemodinamik denge vazokonstriktör maddelerin baskın olacağı şekilde bozulur(16). Hipertansiyonda plazma NO düzeyinin azaldığı bilinmektedir(18). Bunun yanında kronik böbrek yetmezlikli hipertansif hastaların plazmalarında NOS inhibitörü dimetilargininin biriktiği bildirilmiştir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonda serbest oksijen radikallerinin artışının da endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir. Bir mekanizma da siklooksijenaz yolağı ile süperoksid anyonlarının oluşumudur(5).

Bu mekanizmaların dışında hipertansiyonda endotel hücrelerinin plazma membranında anjiyotensin II, NADPH-oksidadzin aktivasyonunu artırarak endotel fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunduğu da bilinmektedir(5).

Bir çalışmada insan brakial arterine NOS inhibitörü L-NMMA'nın infüzyonunun ön kol arterlerinin Ach'e gevşeme yanıtını % 50 oranında azalttığını bildirmiştir(5).

Bu çalışmada L-NAME uygulanan grubun izole torasik aort halkalarında Ach gevşeme yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı görüldü. Bunun mekanizması olasılıkla yukarıda bahsedilen endotel fonksiyon bozukluğuna neden olan mekanizmalar olabilir. Ayrıca uzun süreli kan basıncı yükselmesine bağlı olarak oluşan damar duvar gerilimindeki artma NO üretimini azaltmış olabilir. L-NAME uygulanan grupta Ach gevşeme yanıtları azalırken SNP yanıtlarının değişmemesi hipertansiyonda endotel fonksiyon bozukluğu olduğu görüşünü desteklemektedir.

4-2-3)STZ+L-NAME ile diabet+hipertansif oluşturulan grubun aort halkalarının vazoaktif maddelere verdiği yanıtlardaki değişiklikler:

STZ+L-NAME uygulanan grubun, torasik aort halkalarının KCl, fenilefrin, Ach ve SNP doz yanıt eğrileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; KCl kasılma yanıtları anlamlı olarak artarken ve fenilefrin kasılmalarında anlamlı olarak azalma görüldü. Ach gevşemeleri kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalma görülürken SNP yanıtlarında anlamlı bir fark görülmedi.

Diabet+hipertansiyonlu sıçanlarda bizim oluşturduğumuz protokolde bir çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlayamadık. Bizim çalışmamızda STZ+L-NAME uygulanan grupta KCl kasılma yanıtlarında artmaya karşın fenilefrin kasılmalarında ise anlamlı olarak azalma olduğu görüldü. Biz uyguladığımız diabet+hipertansiyon modelinde diabet oluşumundan sonra gelişen kronik hipertansiyon tablosunu oluşturmaya çalıştık. Bu modelde hem STZ uygulamasına bağlı olarak hem de NOS blokajıyla endotel fonksiyon bozukluğu olabilir(5,16,25). Endotel fonksiyonunun bozulması prostasiklin, NO ve EDHF(Endotel bağımlı hiperpolarizan faktör) gibi damar gevşetici maddelerin eksikliğine yol açar. Damar düz kas dokuları uzun süre vazodilatör maddelerin eksikliğine maruz kaldıkları için hemodinamik denge noradrenalin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddelerin baskın olduğu bir hal alır. Bunun sonucu olarakta damar düz kasında myojenik tonusta artma ve uzun dönemde hipertrofi gelişmesi beklenir(31). Bunun yanında sempatik aktivite baskın olduğu için alfa-reseptörleri down regülasyona uğrayabilir. Damar dokusundaki bu değişiklikler nedeniyle de KCl kasılmalarında artma ve fenilefrin kasılmalarında azalma beklenen bir bulgudur.

Gerek STZ gerekse NOS blokajına bağlı olarak NO üretiminde azalma olması ve buna bağlı olarakta Ach'e bağlı damar gevşeme yanıtlarının azalması genel kabul gören bir görüşür(5,16,30).

Bu çalışmada SNP damar gevşeme yanıtlarının bozulmadığı görüldü. Bir çok çalışmada ne diabette ne de hipertansiyon da SNP damar gevşeme yanıtlarının bozulmadığı bildirilmiştir(16).

Sonuç olarak STZ+L-NAME uygulaması endotel bağımlı gevşemelerde bozukluğa neden olurken endotelden bağımsız gevşemeyi anlamlı olarak değiştirmemiştir.

4-3)Kaptopril uygulamasının etkileri:

ADE inhibitörleri, endotel hücrelerinde bulunan ADE'yi inhibe eden ilaç sınıfıdır. ADE endotel hücreleri dışında plazmada serbest olarak da bulunur. Bu enzim iki önemli metabolik etki göstermektedir:

- 1) Dolaşımda ve dokularda anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlar(14,28).
- 2) Bradikinin inaktif ürünlerine dönüşümünü sağlar(28,30).

Bu enzimin inhibe edilmesi, anjiyotensin II düzeyini azaltırken, bradikinin düzeyini yükseltir. Anjiyotensin II düzeyinin düşmesi, vazokonstriksiyonu, damar düz kasın hipertrofini, sempatik uyarımı, trombosit kümelenmesini ve plazminojen aktivatör inhibitörün düzeyini azaltır. Anjiyotensin II düzeyinin azalması adrenal bezlerden aldosteron üretimini azaltır ve böylece üriner potasyum kaybını azaltır. Bu son etki de β hücrelerinin çalışması için optimum durumu sağlar. Bradikinin düzeyinin artması ise hem doğrudan etkiyle hem de indirekt olarak NO ve prostasiklin üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur. Son olarak NO üretiminin artması insüline bağımlı glukoz alımını kolaylaştırır. Tüm sayılan bu etkilerin yanında ADE inhibitörleri kan basıncını düşürür(30).

Yukarıda bahsedilen mekanizmalar ADE inhibitörlerinin kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hipertansiyonlu hastalarda gözlenen yararlı etkilerini açıklayabilir. Özellikle diabetli hastalar kalp hastalıkları için yüksek risk taşıyan hastalardır. Diabetli kadın ve erkeklerde kardiyovasküler hastalıkların görülme riski diabeti olmayan hastalardan çok fazladır. Bu nedenle ADE inhibitörleri kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk taşıyan hastalarda daha çok önem taşımaktadır. Yüksek riskli hastalarda ADE inhibitörlerinin metabolik etkileri başlı başına önem taşımaktadır. Diabetli hastalarda 4.5 yıl süren bir çalışmada ADE inhibitörü alan grupta plasebo alan grup karşılaştırıldığında ADE inhibitörü alan grupta kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranı %25 daha düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmanın

ilk iki yılı sonunda ADE inhibitörü alan grubun glikolize hemoglobin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur(30).

Bu çalışmada kaptopril uygulanan hayvanların orta kan basınçlarının anlamlı olarak azaldığı bulundu. Bu bulgu Öğütman ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumludur(59).

Kaptopril plazma anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerini azaltarak kan basıncını düşürür. Bu mekanizmanın dışında kaptopril plazma bradikinin düzeyini de artırarak NO salınımında artışa neden olur, artan NO düzeyine bağlı olarak da vazodilatasyonda artma olur(14,19). Kaptoprilin kan basıncını düşürmesinde bradikinin düzeyinin artması hiç olmazsa başlangıçta oldukça etkin rol oynamaktadır(23). Kaptoprilin kan basıncını düşürmesinde rol alan diğer bir mekanizma da prostasiklin düzeyini artırmasıdır. Kaptopril bu etkisini PgI_2 üretimini artırarak yapmaktadır. Bu çalışmada kaptoprilin orta kan basıncı yüksek gruplarda kan basıncını daha fazla düşürdüğü gözlemlendi. Bu bulgu diğer çalışmalarla uyumludur(32). Bunun olası mekanizması şu şekilde olabilir. Böbreklerde makula densada tuz tutulumuna bağlı olarak NO üretilmektedir. Makula densada üretilen NO afferent arteriolde vazodilatasyona neden olmaktadır. NOS enziminin inhibisyonuyla da RAA sisteminin aktivasyonu artmaktadır(32). Kaptopril tedavisi RAA sistemini inhibe ettiğinden L-NAME aracılığıyla kan basıncının arttığı durumlarda daha etkili olmalıdır. Hropot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, L-NAME hipertansif sıçanlarda ADE inhibitörü ramipril kan basıncını anlamlı olarak daha fazla düşürmüştü ve böbrek arteriollerinde görülen damar düz kas hipertrofisini önlemiştir(32).

Kaptopril tedavisi kontrol grubu sıçanların aort halkalarının KCl'e yanıtlarında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Kaptopril tedavisi alan STZ diabetik sıçanların aort halkalarının KCl'e yanıtları tedavi almayan STZ diabetik grup ile karşılaştırıldığında ise kaptopril tedavisi alan grubun KCl kasılma yanıtlarının anlamlı olarak arttığı görüldü. Bu artışın mekanizması olasılıkla kaptoprilin diabetteki olumlu metabolik etkilerine ve endoteli

restore edici etkisine bağlı olabilir. Kaptoprilin endoteli restore edici etkisi ile NO salınımındaki azalmayı düzelttiği bilinmektedir(5,16,25). Kaptoprilin insülin duyarlılığını arttırdığı da bilinmektedir(29,30). Bu da kontraktil proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonunun önlenmesinde yardımcı olabilir. L-NAME ve STZ+L-NAME alan gruplarda kaptopril tedavisi KCl kasılma yanıtlarını azalttı. Bunun nedeni kaptopril uygulaması ile kan basıncının azalması ve bu azalmaya bağlı olarak damar düz kas hipertrofinin azalması olabilir. Dolayısıyla damar halkalarının KCl kasılmalarının azalması beklenen bir bulgudur.

Kaptopril kullanımıyla L-NAME, STZ ve L-NAME+STZ uygulanan gruplarda fenilefrin yanıtlarında anlamlı bir artma gözlemlendi. Bunun nedeni kaptoprilin sempatik sistem aktivitesini inhibe etmesine bağlı olabilir. Kaptoprilin sempatik sistemin inhibe etmesine bağlı olarak damar düz kasındaki α reseptörlerin duyarlılığında artma olabilir. Duyarlılıktaki bu artma da fenilefrin kasılma yanıtlarının artmasına neden olabilir. Kaptopril tedavisi uygulanan normotansif normoglisemik grubun izole torasik aort halkalarının fenilefrin kasılma yanıtları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kasılma yanıtlarında anlamlı bir artma olduğu görüldü. Bunun olası nedeni kaptoprilin neden olduğu hiperreninemiye bağlı olabilir. Bu bulgunun ileri çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Kaptopril uygulaması STZ, L-NAME ve STZ+L-NAME uygulanan gruplarda bozulan asetil-kolin gevşeme yanıtlarını olasılıkla NO salınımının bradikinin aracılığıyla artırarak düzeltmektedir(5,16,29,30).

Sonuç olarak STZ, L-NAME ve STZ+L-NAME uygulanan sıçanlarda endotel fonksiyonunda bozulma olmaktadır. Kaptopril tedavisi endotel fonksiyonundaki bu bozulmayı olasılıkla bradikinin yıkılımını azaltarak düzeltmektedir. STZ uygulanan hayvanların aort halkalarında KCl'e kasılma yanıtları anlamlı olarak azalmaktadır. Kaptopril tedavisi KCl yanıtlarındaki bu azalmayı olasılıkla kasılmada görev alan proteinlerin non enzimatik glikolizasyonunu önleyerek normale döndürmektedir. Kaptopril tedavisi L-

NAME ve STZ+L-NAME alan sıçanlarda olasılıkla damar düz kas hipertrofisini önleyerek artmış KCl kasılma yanıtlarını normal düzeylere indirdi. STZ, L-NAME ve STZ+L-NAME uygulanan hayvanların endotel bağımlı damar gevşeme yanıtlarının bozulduğu görüldü. Kaptopril uygulaması olasılıkla bradikinin yıkılımını azaltarak, ayrıca yüksek kan glukoz düzeyleri olan grupta insülin duyarlılığını artırarak ve yüksek kan basıncı olan hayvanlarda damar duvar gerilimini azaltarak endotel fonksiyonunu düzeltmektedir.

5. ÖZET:

Bizim çalışmamızda STZ diabetik, L-NAME hipertansif ve STZ + L-NAME uygulanarak diabetik hipertansif sıçan grupları oluşturuldu. Bu grupların izole aort halkalarının KCl, fenilefrin, Ach ve SNP yanıtları kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: 1) STZ diabetik sıçanların aort halkalarının KCl ve fenilefrin kasılma yanıtlarında azalma olduğu görüldü. SNP yanıtlarının değişmediği buna karşın Ach gevşeme yanıtlarının azaldığı görüldü. 2) L-NAME hipertansif sıçanların aort halkalarının KCl kasılma yanıtlarının artmasına karşın fenilefrin kasılma yanıtlarının azaldığı görüldü. SNP gevşeme yanıtlarının değişmediği buna karşın Ach gevşeme yanıtlarının azaldığı görüldü. 3) STZ + L-NAME diabetik hipertansif sıçanların KCl kasılma yanıtlarının artmasına karşın fenilefrin kasılma yanıtlarının azaldığı görüldü. SNP gevşeme yanıtlarında bir değişiklik görülmedi. Buna karşın Ach gevşeme yanıtlarının azaldığı görüldü.

Kaptopril tedavisi ile fenilefrin kasılma yanıtlarındaki azalmanında tüm gruplarda düzeldiği görüldü. Ach gevşeme yanıtlarındaki azalmanın tüm gruplarda düzeldiği görüldü. SNP gevşeme yanıtlarında kaptopril tedavisinin bir değişiklik yapmadığı görüldü. L-NAME ve L-NAME + STZ alan gruplarda KCl kasılma yanıtlarındaki artmanın azaldığı, STZ alan gruptaki KCl yanıtlarındaki azalmanın da tersine döndüğü görüldü.

Kaptopril tedavisinin diabetik, hipertansif ve diabetik hipertansif gruplarda gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği görüldü. Hipertansif ve diabetik hipertansif gruplarda görülen KCl yanıtlarındaki artmayı da düzeltti. Kaptoprilin bu yararlı etkileri olasılıkla yaptığı olumlu metabolik etkilere ve kan basıncını yeterli bir şekilde düşürmesine bağlıdır.

6. KAYNAKLAR:

1. Aalkajer C, Heagerty AM, Petersen KK, et al: Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. *Circ Res*, 61: 181-186, 1987.
2. Allen MA, Zhuo J, Mendelsohn F: Localization and Function of Angiotensin AT₁ Receptors. *AJH*, 13: 31S-38S, 2000.
3. Arık N, Korkmaz M : Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri. Hipertansiyon. İkinci Baskı, Format Matbaacılık Ltd. Şti. , İstanbul, 194-211, 1999.
4. Arık N, Korkmaz M: Hipertansiyon Epidemiyolojisi. Hipertansiyon. İkinci Baskı, Format Matbaacılık Ltd. Şti. , İstanbul, 15-19, 1999.
5. Bolotina VM, Najibi S, Palacino JJ, et al: Nitric oxide directly activates calcium dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature*, 368: 850-853, 1994.
6. Bone AJ, Gwillam DJ: Animal models of insulin-dependent diabetes mellitus *Textbook of diabetes*, chapter 16, 1998.
7. Braunwald E: ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med*, 325: 351-353, 1991.
8. Cameron NE, Cotter MA: Antioxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneural blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 37: 449-459, 1994.
9. Ceriello A, Quatraro A, Giugliano D: Diabetes mellitus and hypertension: the possible role of hyperglycaemia through oxidative stress. *Diabetologia*, 36: 265-266, 1993.

10. Chandler M, DiCarlo SD: Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tone differently in hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol*, 274: R510-R516, 1998.
11. Cooke JP, Dzau V : Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med*, 48 : 489-509, 1997.
12. Criscione L, Nellis P, Riniker B, et al : Reactivity and sensitivity of mesenteric vascular beds and aortic rings of spontaneously hypertensive rats to endothelin : effects of calcium entry blockers. *Br J Pharmacol* , 99: 31-36, 1990.
13. DeArtinano AA, Gonzalez LM : Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacological Research*, 40(2) : 113-124, 1999.
14. Deget F, Brogden RN: Cilazapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cardiovascular disease. *Drugs*, 41: 799-820, 1991.
15. Deng LY, Schiffrin EL: Effects of endothelin on resistance arteries of DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol*, 262: H1782-H1787, 1992.
16. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Voorde JV, et al: Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharm*, 130: 963-974, 2000.
17. Dohi Y, Criscione L, Lüscher TF: Endothelin in hypertensive resistance arteries. Intraluminal and extraluminal dysfunction. *Hypertension*, 18:543-549, 1991.
18. Dohi Y, Lüscher TF: Renovascular hypertension impairs formation of endothelium-derived relaxing factors and sensitivity to endothelin-1 in resistance arteries. *Br J Pharmacol*, 104: 349-354, 1991.
19. Emanuelli C, Salis MB, Figueroa C, et al: Participation of kinins in the captopril – induced inhibition of intimal hyperplasia caused by interruption of carotid blood flow in the mouse. *Br J Pharm* 130: 1076-1082, 2000.

20. Flipelli A, Palla A, Lampa E, et al: Aging and in vitro vascular responses to endothelin-1 in several rat strains. *Pharmacol Res*, 28: 193-202, 1993.
21. Förstermann U, Gath I, Schwarz P, et al : Isoforms of nitric oxide synthase-Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochemical Pharmacology*, 50(9) :1321-1332, 1995.
22. Fujita K, Matsumura Y, Kita S, et al :Role of endothelin-1 and the ETA receptor in the maintenance of deoxycorticosterone acetate-saltinduced hypertension. *Br J Pharmacol*, 114 : 925-931, 1995.
23. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, et al: Effect of bradykinin receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*, 339(18): 1285-1292, 1998.
24. Fulton DJR, Hodgson WC, Sikorski BW, King RG: Attenuated responses to endothelin-1, KCl and CaCl₂, but not noradrenaline, of aortae from rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Br J Pharmacol*, 104: 928-932, 1991.
25. Gardiner SM, Compton AM, Kemp PA, Bennet T: Regional and cardiac hemodynamic responses to glyceryl trinitrate, bradykinin and endothelin-1 in conscious rats: effects of N^G-nitro-L-arginine methyl ester. *Br J Pharm*, 101: 632-639,1990.
26. Grammas P, Giacomelli F, Bessert D, et al: Calcium and the impairment of contractions to norepinephrine in aorta isolated from the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens (A)*, 13: 1357-1370, 1991.
27. Green DJ, O'Driscoll G, Blanksby A, Taylo RR: Control of skeletal muscle blood flow during dynamic exercise. *Sports Med*, 21(2): 119-146, 1996.
28. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW: Molecular biology of the renin- angiotensin system. *Circulation*, 87(6): 1816-1828, 1993.

29. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, et al: ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 277: R332-R336, 1999.
30. Hertzog CG, MD, MSC: Cardiovascular and metabolic benefits of ACE inhibition. *Diabetes Care*, 23(7): 882-883, 2000.
31. Hernandez N, Torres SH, Finol HJ, et al: Capillary and muscle fiber type changes in DOCA-Salt hypertensive rats. *The Anatomical Record*, 246: 208-216, 1996.
32. Hropot M, Grötsch H, Klaus E, et al: Ramipril prevents the detrimental sequels of chronic NO synthase inhibition in rats: hypertension, cardiac hypertrophy and renal insufficiency. *Naunyn – Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 350:646-652, 1994.
33. Ignarro LJ : Nitric oxide-mediated vasorelaxation; *Thrombosis and Haemostasis*, 70(1) : 148-151, 1993.
34. İşken T :Streptozotocin-diabetik ratlarda deri flepleri canlılığının incelenmesi. *Uzmanlık Tezi, Antalya, 1999.*
35. Jones AW: Ionic dysfunction and hypertension. *Adv Microcirc*, 2: 134-159, 1982.
36. Kamata K, Miyata N, Kasuya Y: Impairment of endothelium-dependent relaxation and changes in levels of cyclic GMP in aorta from streptozotocin diabetic rats. *Br J Pharm* , 97: 614-618, 1989.
37. Kaplan NM : Treatment of Hypertension: Drug Therapy, in *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, 7th edition, 181-265, 1998.
38. Kapatlı İ, Özdem SS, Şadan G: L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonlu sıçanların torasik aort halkalarının KCl, fenilefrin ve endotelin-1'e yanıtları. *Türk farmakoloji derneği XV. Ulusal farmakoloji kongresi özet kitabı, 1999.*
39. Kayaalp SO: Antihipertansif ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Altıncı Baskı, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Lim. Şti. , Ankara, Cilt 1: 422-461, 1998.

40. Kobayashi T, Kamata K: Effect of insulin treatment on smooth muscle contractility and endothelium-dependent relaxation in rat aortae from established STZ-induced diabetes. *Br J Pharm*, 127: 835-842, 1999.
41. Kone BC, Baylis C : Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am J Physiol*, 272 : F561-F578, 1997.
42. Kornitzer M, Dramix M, De Backer Guy: Epidemiology of risk factors for hypertension-Implication for prevention and therapy. *Drugs*, 57(5): 695-712, 1999.
43. Lais L, Brody M: Vasoconstrictor responsiveness: an early pathogenic mechanism in the spontaneously hypertensive rat. *Eur J Pharmacol*, 47: 177-189, 1978.
44. Laffel L, McGill J, Gans D: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *The American Journal Medicine*, 99: 497-504, 1995.
45. Lin SY, Cai H, Gong QY, et al: Role of endothelin in the pathogenesis of hypertension in spontaneously hypertensive and 2 kidneys 1 clip rats. *Chin Med J*, 103: 748-753, 1990.
46. Lloyd-Jones DM, Bloch KD : The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med*, 47 : 365-375, 1996.
47. Longhurst PA, Stitzel RE, Head RJ: Perfusion of the intact and partially isolated rat mesenteric vascular bed: Application to vessels from hypertensive and normotensive rats. *Blood Vessels*, 23: 288-296, 1986.
48. Makino A, Kamata K: Elevated plasma endothelin-1 level in streptozotocin-induced diabetic rats and responsiveness of the mesenteric arterial bed to endothelin-1. *Br J Pharmac*, 123: 1065-1072, 1998.
49. Materson BJ, Reda MS, Cushman W, et al: Single-Drug therapy for hypertension in men. A Comparison of six antihypertensive agents with plasebo. *N Engl J Med*, 328: 914-921, 1993.

50. Mervaala E, Müller DN, Schmidt F, et al: Blood pressure-independent effects in rats with human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension*, 35: 587-594, 2000.
51. Miyauchi T, Ishikawa T, Tomobe Y, et al: Characteristics of pressor response to endothelin in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Hypertension*, 14: 427-434, 1989.
52. Mizutani T, Syon AJ: Clinical applications of nitric oxide; *CHEST*, 110 : 506-524, 1996.
53. Moncada S, Higgs A : The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Eng J Med*, 30 : 2002-2012, 1993.
54. Mombouli JV: ACE Inhibition, endothelial function and coronary artery lesions. *Drugs*, 54 Suppl.5:12-22, 1997.
55. Mulhern M, Docherty JR: Effects of experimental diabetes on the responsiveness of rat aorta. *Br J Pharmacol*, 97:1007-1012, 1989.
56. Myers TO, Messina EJ: Depressed arteriolar responsiveness to norepinephrine in streptozotocin-induced diabetes in the rat. *Prostaglandins*, 52(5): 415-430, 1996.
57. Nava P, Colados MT, Masso F, Guarner V: Endothelin mediation of insulin and glucose-induced changes in vascular contractility. *Hypertension*, 30(4): 825-829, 1997.
58. Nguyen PV, Yang XP, Li G, et al: Contractile responses and signal transduction of endothelin-1 in aorta and mesenteric vasculature of adult spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 71: 473-483, 1993.
59. Ögütman Ç, Özdem S, Başkurt O, et al: Hemorrheological and Ca^{+2} content changes in red cells induced by experimental hypertension: effects of captopril treatment and dietary salt intake. *Archives of Pharmacology* 125th Supplement 1 to Volume 358 No 1, R272, 1998.

60. Önder MR: Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Çalışma Grubu Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Klavuzu. Antihipertansif İlaçların Klinik Farmakolojisi. 60-63, 1999.
61. Özdem SS: Kadmiyum ile oluşturulan hipertansiyonda izole sıçan göğüs aortunun endojen vazopressörlere yanıtı. Nifedipin'in hipertansiyon ve kasılma yanıtları üzerinde etkisi. Uzmanlık Tezi, Antalya, 1994.
62. Packer M, MD, FACC: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Prolong Life in Patients With Heart Failure Treated in Clinical Practise. 28: 1323-1327, 1996.
63. Pollock DM : Chronic studies on the interaction between nitric oxide and endothelin in cardiovascular and renal function. Clin Exp Pharm Physiol, 26 : 258-261, 1999.
64. Rosendorff C, MD, FACC: The Renin-Angiotensin System and Vascular Hypertrophy. J Am Coll Cardiol, 28: 803-812, 1996.
65. Ribeiro MO, Antunes A, de Nucci G, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis-A new model of arterial hypertension. Hpertension, 20 : 298-303, 1992.
66. Roberto Z, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. Hypertension, 32(6) : 958-964, 1998.
67. Saito Y, Nakao K, Mukoyama M, et al: Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. N Engl J Med, 322: 205, 1990.
68. Sheykhzade M, Dalsgaard GT, Johansen T, et al: The effect of long-term streptozotocin-induced diabetes on contractile and relaxation responses of coronary arteries: selective attenuation of CGRP-induced relaxations. Br J Pharm, 129: 1212-1218, 2000
69. Sim MK, Singh M: Decreased responsiveness of the aortae of hypertensive rats to acetylcholine, histamine and noradrenaline. Br J Pharmacol, 90: 147-150, 1987.

70. Sowers JR, Lester MA : Diabetes and Cardiovascular Disease. Diabetes Care, 22: C14-C20, 1999.
71. Stuehr DJ, Griffith OW : Mammalian nitric oxide synthases . Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol, 65 : 287-346, 1992.
72. Timmermans P, Wong P, Chiu A, et al: Angiotensin II Receptors and Angiotensin II Receptor Antagonists. Pharmacological Reviews, 45(2): 205-251, 1993.
73. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta- blokörs to angiotensin converting enzyme inhibitors in the survival and ventricular enlargement study. J Am Coll Cardiol, 29: 229-236, 1997.
74. Williams GH: Hypertensive vascular disease. In vascular disease. Harrison's principles of internal medicine 14th edition. Chapter 262: 1380-1394, 1998.
75. Wilson , Foster : Diabetes Mellitus. Williams Textbook of Endocrinology. 8th edition. Chapter 24. 1998.
76. Wilson SK, Lynch DR, Ladenson PW: 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. Endocrinology, 124: 2799-2808, 1989.
77. Wright CE, Fozard JR: Differences in regional vascular sensitivity to endothelin-1 between spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. Br J Pharmacol, 100: 107-113, 1990.