

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI



**YÜKSEK TUZ DİYETİ VERİLEN RATLARDA BENSERAZİD UYGULAMASININ  
SU-TUZ DENGESİ VE KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. A. Seçil AKDUR

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU

Çanakkale/ 2014

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK TUZ DİYETİ VERİLEN RATLARDA BENSERAZİD  
UYGULAMASININ SU-TUZ DENGESİ VE KAN BASINCI ÜZERİNE  
ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. A. Seçil AKDUR

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından  
2012/027 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çanakkale/2014

T.C.  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:15/01/2014

Yüksek tuz diyeti verilen ratlarda benserazid uygulamasının su-tuz dengesi  
ve kan basıncı üzerine etkileri.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU

**Tez Jürisi Üyeleri:**

**Adı Soyadı**

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR

Doç. Dr. Coşkun SILAN

**İmzası**

**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 23.01.2014 tarih ve 12016/03 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve yol göstericiliklerini hiç bir zaman esirgemeyen,kendilerinden yalnızca bilimsel anlamda değil insani anlamda da büyük feyz aldığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU ve Doç. Dr. Coşkun SILAN'a minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgili çalışma arkadaşım Dr. Buket Güngör'e, bana her konuda gösterdiği destek ve hiç esirgemediği değerli yardımları için ayrıca teşekkür ediyorum.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli maddi desteği sağlayan Bilimsel Araştırmalar Komisyonu Başkanlığı'na da teşekkürlerimi sunuyorum.



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, normal ve yüksek tuzla beslenen ratlarda, benserazid uygulaması ile periferik dopa dekarboksilaz enziminin inhibe edilmesinin, böbrekte dopamin sentezini azaltacağını ve böylece vücudun su ve tuz dengesinin sağlanmasındaki başlıca mekanizma olan renal dopaminerjik sistemin çalışmasında bozukluk/eksiklik oluşturarak ratlarda su- tuz dengesinin bozulmasına ve kan basıncında artışa neden olabileceğini hipotez edilmiştir. Ayrıca, L-NNA uygulamasıyla oluşan kan basıncı artışına, su ve tuz dengesine benserazidin etkileri de araştırılarak, normal ve yüksek kan basıncında intrarenal dopaminerjik sistemin etkinliğinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Normal ve yüksek tuzlu olmak üzere iki farklı diyetle beslenen ratlara 10 gün boyunca benserazid uygulandı. Beraberinde, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan ratlara da benserazid uygulaması yapıldı. Çalışmanın başında ve sonunda ratların ağırlıkları ve kan basınçları ölçüldü. 10. Günde tüm ratlar metabolik kafeslere alınarak günlük su alımları ölçüldü ve 24 saatlik idrarları toplandı. Deney sonunda tüm ratların kanları alındı ve sakrifikasyon uygulandı. Toplanan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlarda ve idrarlarda üre, keratin ve sodyum ölçümleri Elisa yöntemi ile yapıldı. İdrar dopamine düzeyleri HPLC ile kromatografik olarak ölçüldü. İdrar ve serumda yapılan ölçümler kullanılarak CNa, TRFNa, FeNa ve GFR değerleri hesaplandı.

**Bulgular ve sonuç:** 10 gün süreyle benserazid uygulamasıyla: Normal tuzlu diyetle beslenen ratlarda kan basıncı üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamış, idrarla sodyum atılımı azalmış ancak serum sodyum konsantrasyonu değişmemiş ve günlük idrarla atılan dopamin düzeyleri azalmıştır. Yüksek tuz diyeti verilen ratlarda ise serum sodyum konsantrasyonları ve kan basıncı anlamlı olarak yükselmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Benserazid, Hipertansiyon, İdrar dopamini, Renal Dopaminerjik Sistem, Tuz.

## **ABSTRACT**

**Objective:** In this study, it was hypothesized that the inhibition of dopa decarboxylase enzyme by benserazide may decrease renal dopamine synthesis and so lead to corruption of water and salt balance and blood pressure regulation creating a failure in renal dopaminergic system which is the main system for regulation of water and salt balance. Besides, it was aimed to evaluate the intrarenal dopaminergic system in normal and high blood pressure situation by investigating the effect of benserazide on water and salt balance and blood pressure increase with LNNA application.

**Method:** Benserazide was given to rats which fed on normal and high salty diet by 10 days and to rats in which hypertension generated by LNNA application. Blood pressures were measured at the beginning and termination of the study. All rats were taken to the metabolic cages on 10. day of the study, their water intakes measured and urines were collected by 24 hours. At the end of the study, blood was taken from all of rats and they were sacrificed. Blood samples were centrifuged by 10 minutes at 4000 rpm and their serums separated. Urea, creatine and sodium measurements in serums and urine were performed by Elisa method. Urine dopamine levels were measured with HPLC as chromatographically. CNa, TRFNa, FeNa and GFR were calculated by using the urine and serum measurements.

**Conclusion:** By the application of benserazide for 10 days: There were no significant alteration in blood pressures of rats they were fed with normal diet. Urinary sodium excretions of these rats decreased but serum sodium concentrations did not change. Also, their daily urinary dopamin excretions decreased. Serum sodium concentrations and blood pressures of rats which were fed with salty diet increased significantly.

**Key Words:** Benserazide, Hypertension, Urine dopamine, Renal dopaminergic system, Salt.

# İÇİNDEKİLER

İçkapak.....	i
Kabul-onay sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	vi
İçindekiler.....	vii
Şekiller Dizini.....	xv
Tablolar Dizini.....	xvii
Kısaltmalar ve semboller dizini.....	xviii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER.....	5
2.1. Kan basıncının oluşumu.....	5
2.2. HİPERTANSİYON.....	7
2.2.1. Esansiyel hipertansiyon .....	8
2.2.1.1. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisi.....	9
2.2.1.2. Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPaz ve Na <sup>+</sup> -Ca <sup>+2</sup> değiş-tokuş pompası teorisi .....	10
2.2.1.3. NO ve NOS inhibisyonuna bağlı hipertansiyon.....	12
2.2.1.4. Endotel disfonksiyonu.....	12
2.3. SODYUM ALIMI İLE ESANSİYEL HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	13
2.4. DOPAMİN.....	16
2.5. BÖBREKTEKİ DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE DOPAMİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ .....	18

2.5.1. Dopamin reseptörlerinin normal böbrek fizyolojisindeki rolleri .....	18
2.6. RENAL DOPAMİNERJİK SİSTEMİN ESANSİYEL HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ .....	20
2.7. DOPA DEKARBOKSİLAZ İNHİBİTÖRLER.....	22
2.7.1. Karbidopa.....	22
2.7.2. Benserazid.....	23
2.8. DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	24
2.8.1. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	24
2.8.1.1. 2K-1C Modeli.....	25
2.8.1.2. 1K-1C Modeli.....	25
2.8.1.3. 2K-2C Modeli.....	25
2.8.2. RENAL PARANKİMAL HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	25
2.8.2.1. Renal kütleinin azaltıldığı tuzla indüklenen hipertansiyon modeli...25	
2.8.2.2. Diğer renal modeller.....	26
2.8.3. FARMAKOLOJİK OLARAK İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	26
2.8.3.1. Deoksikortikosteron asetat- Tuz Modeli.....	26
2.8.3.2. Glukokortikoidle indüklenen hipertansiyon modeli.....	26
2.8.3.3. Anjiyotensin-II infüzyonu.....	26
2.8.3.4. Nitrik oksit (NO) inhibisyonu.....	26
2.8.4. ÇEVRESEL OLARAK İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON.....	27
2.8.5. GENETİK HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	27
2.8.5.1. DİĞER İNBRED RAT HİPERTANSİYON MODELLERİ.....	28
2.8.5.2. MOLEKÜLER MODELLER.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.DENEKLER.....	29

3.2. TUZ UYGULAMASI.....	29
3.3. İLAÇ UYGULAMALARI.....	29
3.3.1. Benserazid uygulamaları.....	29
3.3.2. L-NNA uygulamaları.....	29
3.4. DENEY PROTOKOLÜ.....	29
3.4.1. Gruplar.....	29
3.4.2. Kan basıncı ölçümleri.....	30
3.4.3. İdrar örneklerinin toplanması.....	31
3.4.4. Kan örneklerinin toplanması.....	31
3.4.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	31
3.4.5.1. Serum ve idrarda elektrolit (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ), kreatin ve üre ölçümleri.....	31
3.4.6. KROMATOĞRAFİK ANALİZLER.....	31
3.4.6.1. 24 saatlik idrarda dopamin düzeyi ölçümü.....	31
3.4.7. RENAL PARAMETRELERİN HESAPLANMASI.....	32
3.4.7.1. Su dengesi.....	32
3.4.7.2. İdrar akım hızı.....	32
3.4.7.3. Sodyum klirensi.....	32
3.4.7.4. Glomerüler filtrasyon hızı.....	32
3.4.7.5. Fraksiyonel sodyum atılımı.....	32
3.4.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
3.4.9. KULLANILAN KİMYASALLAR.....	33

4. BULGULAR.....	34
4.1. DENEKLERİN GELİŞİMLERİ.....	34
4.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin gelişimlerine etkileri.....	36
4.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin gelişimi üzerine etkisi.....	36
4.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin gelişimi üzerine etkisi.....	36
4.2. METABOLİK ÇALIŞMALAR.....	37
4.2.1. Su alımı.....	37
4.2.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi.....	38
4.2.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi.....	38
4.2.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi.....	38
4.2.2. İdrar miktarı.....	39
4.2.2.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik idrar miktarı üzerine etkisi.....	40
4.2.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar miktarları üzerine etkisi.....	40
4.2.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar miktarları üzerine etkisi.....	41
4.2.3. 24 saatlik su dengesi.....	41
4.2.3.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi.....	43
4.2.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi.....	43

4.2.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi.....	43
4.3. Kan basınçları.....	44
4.3.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin kan basınçları üzerine etkisi.....	45
4.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin kan basınçları üzerine etkisi.....	45
4.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin kan basınçları üzerine etkisi.....	45
4.4. Biyokimyasal ölçümler.....	46
4.4.1. 24 saatlik idrar sodyum miktarları.....	46
4.4.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi.....	47
4.4.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi.....	47
4.4.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi.....	48
4.4.2. Serum sodyum konsantrasyonu.....	48
4.4.2.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi.....	49
4.4.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi.....	49
4.4.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi.....	49
4.4.3. 24 saatlik idrar üre değerleri.....	50
4.4.3.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine	



etkisi.....	51
4.4.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine etkisi.....	51
4.4.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine etkisi.....	52
4.4.4. Serum üre değerleri.....	52
4.4.4.1 Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi	53
4.4.4.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi.....	53
4.4.4.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi.....	53
4.4.5. İdrar kreatin değerleri.....	54
4.4.5.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi.....	55
4.4.5.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi.....	55
4.4.5.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi.....	55
4.4.6. Serum kreatin değerleri.....	56
4.4.6.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi.....	57
4.4.6.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi.....	57
4.4.6.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi.....	57

4.5. RENAL PARAMETRELER.....	58
4.5.1. Sodyum klirensi.....	58
4.5.1.1. Yüksek tuz diyetinin sodyum klirensi üzerine etkisi.....	59
4.5.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının sodyum klirensi üzerine etkisi.....	59
4.5.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin sodyum klirensi değerleri üzerine etkisi.....	59
4.5.2. Fraksiyonel sodyum atılımı.....	60
4.5.2.1. Yüksek tuz diyetinin fraksiyonel sodyum atılımı üzerine etkisi.....	61
4.5.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının fraksiyonel sodyum atılımı üzerine etkisi.....	61
4.5.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin fraksiyonel sodyum atılımı değerleri üzerine etkisi.....	62
4.5.3. Glomerüler filtrasyon hızı.....	62
4.5.3.1. Yüksek tuz diyetinin glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisi.....	63
4.5.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisi.....	63
4.5.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin glomerüler filtrasyon hızları üzerine etkisi.....	63
4.6. KROMATOĞRAFİK İNCELEMELER.....	64
4.6.1. 24 saatlik idrar dopamin miktarları.....	64
4.6.1.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi.....	66
4.6.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi.....	66

4.6.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi.....	67
5.Tartışma.....	68
6. Sonuç ve Öneriler.....	75
7.Kaynaklar.....	76

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Yüksek tuz alımı birçok natriüretik hormonun salınımıyla ilişkilidir (dopamin, ouabain benzeri bileşikler ve marinobufagenin).....	11
Şekil 2.2: Karbidopanın molekül yapısı.....	23
Şekil 2.3: Benserazidin molekül yapısı.....	24
Şekil 4.1: Grupların karşılaştırmalı gelişim sütun grafiği .....	35
Şekil 4.2: Grupların % ağırlık artışlarını gösteren karşılaştırmalı sütun grafiği ..	36
Şekil 4.3: Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik su alımı sütun grafiği .....	38
Şekil 4.4: Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik idrar miktarı sütun grafiği .....	40
Şekil 4.5: Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik su dengesi sütun grafiği.....	43
Şekil 4.6: Grupların karşılaştırılmalı ilk ve son kan basınçları sütun grafikleri ..	45
Şekil 4.7: Grupların 24 saatlik idrarlarındaki sodyum miktarı karşılaştırmalı sütun grafiği.....	47
Şekil 4.8: Grupların karşılaştırmalı serum sodyumu sütun grafiği .....	49
Şekil 4.9: Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki üre düzeyleri.....	51
Şekil 4.10: Deneklerin serum örneklerinde ölçülen üre düzeyleri .....	53
Şekil 4.11: Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin düzeyleri .....	55
Şekil 4.12: Deneklerin serumlarında ölçülen kreatinin düzeyleri.....	57
Şekil 4.13: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan CNa: Sodyum klirensi karşılaştırmalı sütun grafiği ....	59
Şekil 4.14: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan FENa: Fraksiyonel sodyum atılımı karşılaştırmalı sütun	

grafiği .....	61
Şekil 4.15: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan GFR: Glomerüler filtrasyon hızı karşılaştırmalı sütun grafiği .....	63
Şekil 4.16: Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen dopamin düzeylei.....	66

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1: Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri .....	34
Tablo 4.2: Grupların % ağırlık artışları.....	35
Tablo 4.3: Grupların 24 saatlik su alımı değerleri.....	37
Tablo 4.4: Grupların 24 saatlik idrar miktarı değerleri .....	39
Tablo 4.5: Grupların 24 saatlik su dengesi verileri .....	42
Tablo4.6: Grupların başlangıç ve bitiş kan basıncı değerleri .....	44
Tablo 4.7: Deneklerin 24 saatlik idrarlarındaki sodyum miktarı.....	46
Tablo 4.8: Deneklerin serum sodyum konsantrasyonu .....	48
Tablo 4.9: Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen ve günlük idrar miktarlarına göre düzeltilen üre değerleri.....	50
Tablo 4.10: Deneklerin serumlarından ölçülen üre konsantrasyonu .....	52
Tablo 4.11: Deneklerin 24 saatlik idrarlarında ölçülen ve günlük idrar miktarlarına göre düzeltilen kreatin değerleri .....	54
Tablo 4.12: Deneklerin serumlarından ölçülen kreatin konsantrasyonu .....	56
Tablo 4.13: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan sodyum klirensi değerleri .....	58
Tablo 4.14: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan fraksiyonel sodyum atılımı değerleri .....	60
Tablo 4.15: Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri .....	62
Tablo 4.16: Deneklerin 24 saatlik idrarlarında kromatografik olarak ölçülen dopamin düzeyleri .....	65

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER

BSZ	: Benserazid
TRFNa	: Tübüler sodyum rejeksiyon fraksiyonu
FeNa	: Fraksiyonel sodyum atılımı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
CNa	: Sodyum klirensi
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi
NO	: Nitrik oksit
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
BNP	: Beyin natriüretik peptid
CNP	: Kardiyak natriüretik peptid
AVP	: Arjinin vazopressin
DOCA	: Deoksikortikosteron asetat
AT II	: Anjiyotensin II
SHR	: Spontan hipertansif rat
cAMP	: Siklik AMP
PKC	: Protein kinaz C
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
HPLC	: Yüksek performanslı likit kromatografisi
UFH	: İdrar akım hızı
COMT	: Katekolamin-O-Metil transferaz
LNNA	: L-Nitro N- Arjinin

NOS : Nitrik oksit sentaz

NO.....: Nitrik oksit





# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncının kısa ve uzun süreli düzenlenmesinde, endojen vazokonstriktör/vazodilatör ve natriüretik/antinatriüretik sistemler önemli rol oynarlar. Damar tonusunun ve sodyum dengesinin korunmasında esas olan bu sistemler arasındaki dengesizliklerin esansiyel hipertansiyonun patojenezine katılımcı oldukları üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır (1-5). Esansiyel hipertansiyonluların %60' ının tuza duyarlı olduğu göz önüne alındığında endojen natriüretik ve antinatriüretik sistemler ön plana çıkmaktadır (6-12). Aldosteron, atrial natriüretik peptid (ANP), intrarenal dopaminerjik system, dijital benzeri sodyum transport inhibitörleri, nitrik oksit, prostasiklin gibi medyatörler, renal tübüllerden sodyumun geri emiliminin düzenlenmesine müdahale eden faktörlerdir. Bu mekanizmaların olağan ve düzenli çalışması, su ve tuz dengesini düzenlemekte ve alınan fazla tuzun belli bir süreçte vücuttan atılmasını sağlayarak kişileri tuza dirençli kılmaktadır. Bu sistemlerde meydana gelebilecek fonksiyon bozukluğu, vücuda alınan tuz fazlasının atılmasında zaafiyete neden olarak su ve tuz dengesinin bozulmasına ve ilerleyen süreçte kan basıncında artış oluşmasına neden olabilecektir. Endojen natriüretik mekanizmalarında genetik olarak bozukluk ya da yetersizlik bulunan veya ilerleyen yıllarda endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle bu sistemlerin çalışmasında yetersizlik gelişen kişilerde tuza duyarlılık gelişeceği öngörülmektedir. Tuza duyarlılık, tuz alımında artışa cevap olarak kan basıncında artış veya tuz alımında azalmaya bağlı olarak kan basıncında düşüş olarak tanımlanmaktadır (13).

Haddy ve ark. normal hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda tuzun kan basıncını nasıl arttırdığı üzerinde durmuşlardır. Bu çalışmalar göstermiştir ki; diyetle alınan tuz miktarının artması, vücut ağırlığında, toplam değiştirilebilir sodyum miktarında, ekstraselüler sıvı hacminde, plazma ve kan hacminde artışa neden olmaktadır. Ancak, sodyumun plazma hacmi üzerine direkt etkisinin dışında, Na-K ATPaz' ı inhibe ederek vasküler tonusun artışına neden olabilen dijital benzeri ouabain ve marinobufagenin gibi endojen bileşiklerin salıverilmesine neden olduğu ve böylece indirekt olarak esansiyel hipertansiyon patojenezinde önemli bir katılımcı olduğuna dair önemli deliller mevcuttur

(14,15). Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik bulgular, tuz alımının azaltılmasının hem normotansif hem de hipertansif bireylerde kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir (13,16,17,18).

Vücutta su ve tuz dengesinin düzenlenmesinden sorumlu olan endojen natriüretik mekanizmaların başında renal dopaminerjik sistem gelmektedir. Büyük kısmı renal tübüler hücrelerde olmak üzere böbrekte lokal olarak dopamin sentezi mevcuttur. Bu lokal sentezlenen renal dopamin böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol almakta ve renal  $D_1$  reseptörleri üzerinden etki ederek natriüretik bir hormon olarak çalışmaktadır. İzotonik sodyum klorürle akut volüm ekspansiyonu oluşturulması veya diyetle aşırı tuz alımı esnasında oluşan natriürezde dopaminin üriner atılımı da artmaktadır. Dopamin sentezi bloke edildiğinde natriürez azalmaktadır (19-21). Dopamin, noradrenalin ve adrenalinin prekürsörü olan endojen nörotransmitter bir katekolamindir. Son 20 yıl içerisinde dopamin aynı zamanda kan basıncının, vücut sodyum dengesinin, renal ve adrenal fonksiyonların önemli bir modülatörü olarak tanımlanmıştır Renal proksimal tübülde sentezlenen dopamin hem vazodilatatör hem de natriüretik etkiye sahiptir ve bu nedenle volüm artışı esnasında renal fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir parakrin ve otokrin etkiye sahiptir. Vücutta tuz alımının arttığı durumlarda, tuzun böbreklerden geri emilimi esnasında, sodyumla kotransport şeklinde, dopamin prekürsörü olan L-DOPA'nın da böbrek tübüllerine alımı artar ve böylece böbrekte lokal olarak sentezlenen dopamin miktarı artış gösterir Dopaminin proksimal tübül hücrelerinde sentezi, dopa dekarboksilaz enzimi aracılığı ile L-DOPA dan olmaktadır (22). İmmünohistokimyasal çalışmalar, dopa dekarboksilaz enziminin proksimal tübüllerde ve özellikle proksimal kıvrımlı tübülde bulunduğunu göstermiştir. Dopamin, katekolamin- O- Metil Transferaz (COMT) enziminin metilasyonu ve monoamino oksidaz (MAO) enziminin deaminasyonu yoluyla metabolize edilir. Bu iki enzim renal tübüllerde bulunmaktadır (23).

Sodyumun vücutta geri emilimi böbreklerde  $Na^+/K^+$  ATP az ve  $Na^+/H^+$  değiş-tokuş pompası aracılığı ile gerçekleşir.  $Na^+/H^+$  değiş-tokuş pompası, tübül hücrelerinin lümene bakan yüzünde hücre membranında yerleşmiştir. Bu

pompanın görevi, lümendeki Na<sup>+</sup> iyonlarının böbrek tübüllerine geri emilimini sağlamaktır. Proksimal tübül hücrelerindeki sodyum geri alımının % 30'dan fazlası Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiş-tokuş pompası aracılığı ile gerçekleştirilir. Dopamin, proksimal tübüldeki bu pompanın aktivitesini inhibe eder. Proksimal tübülde bu etki dopamin D1 reseptörleri ve adenilat siklaz enzimi aracılığı ile oluşturulmaktadır. Dopamin, α-adrenerjik reseptörler ile anjiyotensinin bu pompa üzerindeki etkilerini antagonize eder (24,25).

Benserazid, periferik dopa dekarboksilaz enziminin inhibitörüdür ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopanın böbrekte renal tübüllerde dopamin sentezini azaltarak, yüksek tuz alımı esnasında renal sodyum emiliminin artmasına neden olduğu ve böylece idrarla atılan sodyum miktarının azaldığı daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (26). D1 reseptör agonisti uygulanmasıyla idrarla sodyum atılımında oluşan artışın, benserazid tarafından önlendiğini gösteren az sayı da çalışma da mevcuttur (27). Ancak tek başına benserazid uygulamasının, renal dopaminerjik sistem ve kan basıncı üzerine etkilerini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır.

Nitrik oksit (NO)' in vazodilatör etkisinin yanında, tübüllerden sodyum reabsorbsiyonuna müdahale ederek natriüretik etkiye katılımcı olduğu bilinmektedir. NOS inhibitörlerinin uygulanmasıyla oluşan kan basıncı artışına vazokonstriktör tesirin yanında tuz retansiyonu da katılmaktadır.(28,29). NOS inhibisyonu aracılı hipertansiyonda idrar dopamininin arttığı bildirilmiştir. NOS inhibitörü L-NNA uygulamasıyla oluşan hipertansiyonda, intrarenal dopamin sentezinin blokajı kan basıncı artışını agrave edebilir.

Bu çalışmada, normal ve yüksek tuzla beslenen ratlarda, benserazid uygulaması ile periferik dopa dekarboksilaz enziminin inhibe edilmesinin, böbrekte dopamin sentezini azaltacağını ve böylece vücudun su ve tuz dengesinin sağlanmasındaki başlıca mekanizma olan renal dopaminerjik sistemin çalışmasında bozukluk/eksiklik oluşturarak ratlarda su-tuz dengesinin bozulmasına ve kan basıncında artışa neden olabileceğini hipotez edilmektedir. Ayrıca, L-NNA uygulamasıyla oluşan kan basıncı artışına, su ve tuz dengesine

benserazidin etkileri de araştırılarak, normal ve yüksek kan basıncında intrarenal dopaminerjik sistemin etkinliğinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KAN BASINCININ OLUŞUMU:

Kan basıncı, kan akışının damar duvarı üzerinde oluşturduğu basınçtır. Kan akımı ve hücre perfüzyonunun sürdürülebilmesi için kan basıncı gereklidir. Kan, yüksek basınçlı alandan düşük basınçlı alana doğru bir basınç gradiyentini takip ederek akar (30,31). Kan basıncı, arteriyel basıncı ifade etmektedir ve sistolik ve diyastolik olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır.

Kan basıncı; Kardiyak output X Periferik direnç olarak tanımlanmaktadır. Kardiyak outputu ve periferik direnci değiştiren faktörler kan basıncını da etkiler. Kardiyak ventriküllerden dakikada atılan kan hacmi kardiyak output olarak tanımlanır. Periferik direnç; kan akımına karşı oluşan dirençtir ve özellikle derideki ve abdominal iç organlardaki kan damarlarının çapları tarafından etkilenir. Arteriyoller, tunika media tabakalarında düz kasın oldukça yoğun miktarda bulunması sebebiyle kasılıp gevşeyebilme özelliğine sahiptirler ve genellikle vazomotor tonus olarak adlandırılan orta dereceli vazokonstriksiyon durumunda bulunurlar. Vazomotor tonus, medulla oblongata'da bulunan vazomotor merkez tarafından kontrol edilmektedir (31,32).

Periferik direnci etkileyen diğer faktörler; Kan viskozitesi ve kan damarlarının uzunluğudur. Kan viskozitesi, kanda bulunan protein moleküllerinin ve kırmızı kan hücrelerinin miktar ve oranından oluşur (30,31).

Baroreseptörler olarak bilinen basınca duyarlı reseptörler, arkus aortada ve karotid sinüste bulunur. Eğer bu reseptörler kan basıncında bir azalma tespit ederlerse, medulla oblongatada bulunan kardiyovasküler merkeze daha az sinirsel ileti göndermeye başlarlar ve sonuçta kalbin parasempatik uyarımı azalır, sempatik uyarım artar. Sonuçta, kalp hızı ve atım hacminde artış meydana gelerek kan basıncında yükselmeye neden olur. Aynı zamanda, kan damarı duvarlarındaki düz kaslarda sempatik uyarım artarak vazokonstriksiyona yol açar. Bu sayede oluşturulan periferik direnç artışı, kan basıncının artırılmasına katkıda bulunur (31,33). Kan basıncı yükseldiğinde ise, baroreseptörler gerilir. Kardiyovasküler merkeze giden sinirsel iletim ve

dolayısıyla kalbin parasempatik uyarımı artar, kalp atım sayısı ve atım volümü azalır ve kan basıncı düşer. Aynı zamanda, kan damarı duvarı üzerindeki sempatik stimülasyon azalır, vazodilatasyon oluşmasıyla kan basıncının düşürülmesine katkı sağlanır.

Oksijen, karbondioksit ve pH düzeylerinde oluşan değişikliklere cevap veren reseptörler, kemoreseptörler olarak bilinir. Bu reseptörler, aorta ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlere yakın yerleşimlidir (31,32). Kan karbondioksit düzeyinde artış veya oksijen düzeyinde ve pH seviyesinde azalma meydana geldiğinde, kemoreseptörler kardiyovasküler merkeze ileti göndermeye başlar. Kalp ve kan damarları üzerindeki sempatik uyarım artırılır. Aynı zamanda solunum merkezine de sinyal gönderilerek solunum hızı ve derinliği artırılır (31,33).

Serebral korteksin üst bölgeleri de kan basıncını etkileyebilir. Öfke, korku, ağrı gibi emosyonel durumlar da kan basıncında artışa yol açabilir (30,31).

Kan basıncı üzerine etkili çok sayıda hormon vardır. Bunların bazıları kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde rol oynarken, bir kısmı da hem kısa hem de uzun süreli düzenlenmede etkilidir. Adrenalin ve noradrenalin Kan basıncının kısa süreli düzenlenmesinde görev alan hormonlardır ve sempatik uyarıma cevap olarak adrenal medulladan salınırlar. Bu salınım, kardiyak atım ve periferik dirençte artışa neden olur ve böylece kan basıncı yükselir (31,32).

Kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde ise antidiüretik hormon (ADH) ve atriyal natriüretik peptid (ANP) rol oynamaktadır. ANP, kalpte atriyalardan salınan bir hormondur. Böbreklerde idar üretiminin artırılması üzerinde etkilidir ve aynı zamanda arter ve venlerde dilatasyona neden olur.

ADH, hipofizin arka lobundan salınır. Renal tübüller üzerinden etki ederek su dengesinin sağlanmasına katkıda bulunur. Su absorpsiyonunu artırarak kan volümünü ve böylece kardiyak outputu ve kan basıncını artırır. ADH aynı zamanda vazokonstriksiyona neden olarak da kan basıncının artırılmasına katkıda bulunur (30-32). ANP, kalpte atriyalardan salınan bir hormondur. Böbreklerde idar üretiminin artırılması üzerinde etkilidir ve aynı zamanda arter

ve venlerde dilatasyona neden olur.

## 2.2. HİPERTANSİYON:

Kan basıncı yüksekliğinin oldukça yaygın görülen bir tıbbi sorun olduğu tartışılmazdır. Erişkin populasyonun yaklaşık %30 unun sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzeri; diyastolik kan basıncı ise 90 mmHg ve üzeridir. Hipertansiyon koroner kalp hastalıklarının üç majör risk faktöründen birisidir ve aynı zamanda kalp yetmezliği ve renal hastalıklardaki artışın da başlıca nedenlerindedir. Felç ve miyokard infarktüsü direkt olarak 115 mmHg'nın üzerindeki sistolik basınçla ilişkilendirilmektedir (34,35).

BHS IV e göre <120/80 kan basıncı, optimal kan basıncı olarak kabul edilmektedir. Normal kan basıncı değeri <130/85, Yüksek-normal 130-139/ 85-89, hafif hipertansiyon 140-159/ 90-99, orta dereceli hipertansiyon 160-179/100-109, şiddetli hipertansiyon ise  $\geq 180/110$  olarak belirtilmektedir (34,35).

Hipertansiyon kan damarları, kalp, beyin ve böbrekler üzerinde hasara neden olmaktadır. Aynı zamanda sol ventriküler hipertrofi, kalp yetmezliği, mikrovasküler anevrizma, laküner infarkt, renal yetmezlik, aort anevrizması ve diseksiyonu gibi direkt etkilerinin yanında indirekt olarak aterosklerozla da ilişkili olduğu bilinmektedir (34,35).

Hipertansiyon genellikle primer/esansiyel hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Sekonder hipertansiyonda sıklıkla, kan basıncında artışa neden olan hiperaldosteronizm veya renal arter stenozu gibi altta yatan bir neden vardır. Bununla birlikte hipertansiyon hastalarının büyük çoğunluğunda altta yatan bir sebep yoktur.

Sekonder hipertansiyon nedenleri şu şekilde özetlenebilir (34,35):

Renal nedenler:

- Renal parankimal hastalık-glomerülonefrit
- Polikistik böbrek



- Diyabetik nefropati
- Hidronefroz
- Renal arter stenozu
- Renin salgılayan tümörler
- Renal tübüler problemler- Liddle Sendromu

Endokrin nedenler:

- Akromegali
- Hipotiroidizm
- Hipertiroidizm
- Cushing Sendromu
- Hiperaldosteronizm
- Feokromasitoma
- Karsinoid
- Dışarıdan aşırı östrojen ve kortikosteroid alımı

Diğer nedenler:

- Akut stres
- Ateroskleroz
- Paget Hastalığı
- Arteriyovenöz fistüller
- İntrakraniyal basınç artışı

### **2.2.1. Esansiyel hipertansiyon:**

Esansiyel hipertansiyon, hipertansiyon vakalarının %95'ini

oluşturmaktadır. Bunun dışında kalanlar ise renal hastalıklara ve adrenal bez hastalıklarına bağlı olarak oluşan hipertansiyondur. Esansiyel hipertansiyon çoğunlukla asemptomatik olarak ilerleyen bir süreçtir ancak ciddi hasarlara yol açmaktadır. Genellikle hiçbir semptom vermeden ilerler ve sonuçta koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık olarak açığa çıkar (34,35).

Pek çok insanda kan basıncında artışa neden olan en önemli faktör aşırı tuz alımıdır. Aşırı tuz tüketiminin esansiyel hipertansiyonun en önemli nedenlerinden biri olduğu çeşitli epidemiyolojik, genetik ve hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (34,35).

### **2.2.1.1. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisi:**

Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisi kompleks ve multifaktöriyeldir. Tek başına tanımlanan bir sebep olmamasına rağmen, normal kan basıncının sürdürülmesine katılımcı olan fizyolojik mekanizmalardaki anormallikler hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisinde yer alan ve birbirleriyle etkileşen faktörler şu şekilde özetlenebilir (34,35):

- Basınç natriürez ilişkisinin bozulması
- Nefron anormallikleri
- Renin- Anjiyotensin- Aldosteron sistemi
- Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi
- Periferik direnç artışı
- Endotel disfonksiyonu
- İnsülin direnci
- Atriyal natriüretik peptidler

Esansiyel hipertansiyon gelişimine katılımcı olan diğer faktörler:

- Aşırı tuz tüketimi

- Düşük potasyum tüketimi
- Obesite
- Alkol tüketimi
- Fiziksel inaktivite
- Aile hikayesi
- Stres

### **2.2.1.2. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz ve Na<sup>+</sup>-Ca<sup>+2</sup> değiş-tokuş pompası teorisi:**

Sodyum alımı hipertansiyon patojenezinde önemli bir faktördür. Yüksek tuz alımıyla artmış kan basıncı arasında genel bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (36).

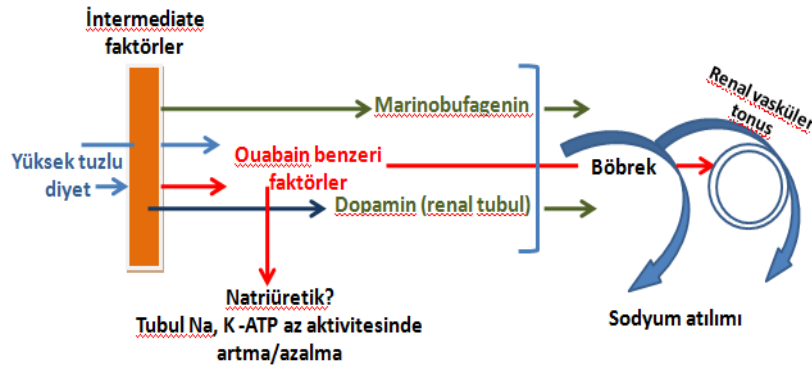
Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz hücre membranında bulunan, intraselüler ve ekstraselüler ortamlar arasında Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> gradiyentinin sağlanmasında görev alan bir pompadır (1). Üç Na<sup>+</sup> molekülünü hücre dışına atarken iki K<sup>+</sup> molekülünü hücre içerisine alır. Bu pompa, hücre membranında Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> değiş-tokuş pompası ile birlikte çalışmaktadır.

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz'ın ekstraselüler kısmına bağlanarak aktivitesini inhibe eden bir grup inhibitörün varlığı bilinmektedir. Bu inhibitörler, ouabain, marinobufagenin, dijital gibi endojen kardiyotonik steroidlerdir. Bu kardiyak steroidlerin insanlarda endojen olarak üretildiği de gösterilmiştir (37). Ouabain sentezi, adrenal korteks, hipofiz ve hipotalamusta olurken, marinobufagenin adrenal bezde üretilmektedir (1).

Esansiyel hipertansiyon patogenezinin yüksek tuz alımıyla ilişkisini açıklayan önemli yaklaşımlardan birisi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz/ Na<sup>+</sup>-Ca<sup>+2</sup> değiş-tokuş pompası teoridir. Bu teorinin merkezinde Na<sup>+</sup>-Ca<sup>+2</sup> değiş-tokuş pompası yer almaktadır. Bu pompa transmembranal bir proteindir ve Ca<sup>+2</sup> ve Na<sup>+</sup> gradiyentine ve hücre membran potansiyeline göre iki yönlü olarak çalışır. Normalde görevi, kontraksiyon sonrası Ca<sup>+2</sup> dengesini sağlamak için, hücre içerisine Na<sup>+</sup> alırken, kalsiyumu hücre dışına atmaktır. Kalsiyumu sitozol dışına atarak gevşeme sürecine yardımcı olmak için plazma membranında ve

sarkoplazmik/ endoplazmik retikulumda bulunan  $Ca^{+2}$  ATP az'lar ile birlikte çalışır (38).

Intrarenal dopaminerjik sistem, fazla tuzun vücuttan atılmasında primer rol oynayan sistemdir. Böbrekte sentezlenerek lokal olarak salınan dopamin, renal proksimal tübüllerde yer alan  $Na^{+}/K^{+}$  ATPaz'ı inhibe ederek tuz atılımını gerçekleştirir (39). Ancak bu sistemin zaafiyete uğradığı durumlarda, vücutta tuz retansiyonu oluşmaktadır. Bu tuz retansiyonuna bağlı olarak endojen kardiyotonik steroidlerin salınması sonucu vasküler düz kas hücrelerinde bulunan  $Na^{+}/K^{+}$  ATPaz pompası inhibe olur (40). Bu inhibisyonun sonucunda, vasküler düz kas hücrelerinde, hücre içi sodyum miktarlarında bir artış oluşur. Bu artışa bağlı olarak,  $Na^{+}-Ca^{+2}$  değiş-tokuş pompasının işleyişi tersine döner ve sodyumu hücre dışına atmaya çalışır. Buna bağlı olarak da,  $Ca^{+2}$  hücre içerisine alınır. Hücre içi kalsiyum düzeylerinin artması, vasküler düz kas hücrelerinde kasılma oluşmasına neden olur ve in vivo olarak da hipertansiyon gelişimine yol açar (41). Sonuçta, endojen kardiyotonik steroidler, aslında natriürezisi aktive ederek vücudu artan tuz yükünden kurtarmak amacıyla salınırken, vasküler düz kas hücreleri üzerine olan etkileri sebebiyle kalıcı hipertansiyon gelişimine zemin hazırlamaktadırlar (41).



**Şekil 2.1:** Yüksek tuz alımı birçok natriüretik hormonun salınımıyla ilişkilidir (dopamin, ouabain benzeri bileşikler ve marinobufagenin). (Blaustein MP. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular  $Ca^{2+}$  stores and cell responsiveness. Am J Physiol. 1993;264(6 Pt 1):C1367–C1387.den alınmıştır).

### **2.2.1.3. NO ve NOS inhibisyonuna bağlı hipertansiyon:**

Nitrik oksit (NO), gcl vazodilatator ve antiadheziv etkinliğiyle kan basıncının ve lokal kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir endojen mediyatordr ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleriyle L-argininden sentezlenir (42,43). İlk olarak 1987 yılında endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak varlığı gösterilmiş ve ilerleyen yıllarda NO adını almıştır (44). NO üretiminin, kan basıncı ve damar içi sürtünme stresi gibi fizyolojik tetikleyiciler tarafından uyarıldığı bilinmektedir (45). NOS inhibisyonu aracılı hipertansiyonun gelişiminde ve sürdürülmesinde sempatoadrenerjik aktivite, vasküler tonus ve renal tuz tutulumunda artış ile oksidatif stres gelişiminin katılımcı oldukları bilinmektedir (45,46). Düşük doz NOS inhibitörleri uygulanmasıyla gelişen kan basıncı artışının sodyum tutulumu ile ilişkili olduğu ancak yüksek doz NOS inhibitörleri uygulandığında oluşan hipertansiyonun total periferik direnç artışına bağlı olarak oluştuğu genel kabul görmüş bir görüştür (45). İki hafta süreyle kısmi NOS inhibisyonu oluşturan dozlarda L-NNA iki hafta süreyle uygulandığında hipertansiyon gelişmesine neden olmamaktadır ancak aynı sürede total NOS inhibisyonu yapan dozlarda L-NNA uygulandığında hipertansiyon gelişmektedir. Aynı zamanda, kronik L-NNA uygulamaları dopaminerjik etkinliği de artırmaktadır (47).

### **2.2.1.4. Endotel disfonksiyonu:**

Hipertansiyon endotelial aktivasyon ve disfonksiyonla direkt olarak ilişkilidir. Bu iki durum, artmış kan basıncının hem nedeni hem de sonucudurlar. Endotelium; diyabet, sigara içimi, hiperlipidemi veya kan basıncı yüksekliliği nedeniyle aktive hale gelebilir. Endoteliumun aktive olması, kendi yapısında değişiklikler oluşmasına neden olarak kan basıncı yksekliliğine süreklilik kazandırır. Aktive olmuş ve sonrasında hasarlanarak disfonksiyonel hale gelmiş endoteliumun en önemli özelliği nitrik oksit (NO) seviyelerindeki değişimdir. NO, ilk ismiyle endotelium kaynaklı gevşetici faktör, endotelium tarafından üretilir ve vasküler tonusun azaltılmasına yardımcı olur. Endoteliumda oluşacak bir hasar NO retiminde artışla sonuçlanır ve bu durum endotelium bağımlı

vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Sonuç olarak; endotelyum hasarı, yüksek kan basıncının sürdürülmesine katılımcı faktörlerden biridir (34,35).

Hipertansiyona bağlı olarak endotelyumda oluşan değişikliklerden biri de endotelyum tarafından üretilen ve temel vazokonstriktör etkilere sahip olan endotelinlerin üretiminde artış meydana gelmesidir. Endotelinler ayrıca, kardiyomiyozitler üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahip olmalarının yanında, santral sinir sistemi aktivitesinin düzenlenmesi, hormonal salınımın kontrolü ve çeşitli hücreler üzerinde proliferatif etkiler gibi değişik fizyolojik olaylarda da önemli rol oynamaktadırlar. Endotelyum tarafından üretilen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) in artmasıyla potent vazodilatörler olan bradikininlerin de miktarı azalır. Kininlerin plazma konsantrasyonu, kan basıncını etkilemeye yeterli değildir ancak parakrin olarak davrandığı düşünülebilir. Prostaglandinler gibi diğer vazodilatör ajanlar da hipertansiyonda azalmış olarak bulunur (34,35).

### **2.3. SODYUM ALIMI İLE ESANSİYEL HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ:**

Diyetle alınan tuz ile kan basıncı arasındaki ilişki ilk olarak M.Ö. 1500 yılında "Eğer çok tuz alırsanız nabız kuvvetlenir ya da sertleşir" diyen Huang Ti Nei Ching tarafından ifade edilmiştir. 1904 yılında, Ambard ve Beaujard normal gönüllülerde diyetle alınan sodyumun kan basıncını arttırabileceğini ilk defa açıkça göstermişlerdir. Tuz ve esansiyel hipertansiyon arasındaki ilişki 20. yüzyıl boyunca tartışılan ve araştırılan bir konu olarak süregelmiştir. Günümüzde esansiyel hipertansiyonu olan bireylerin %50-75 inin tuza duyarlı olduğu tahmin edilmektedir (48,49).

1960'larda Dahl, tuza karşı oluşan hipertansif cevabı genetik olarak ilk defa tanımlamıştır. Dahl; tuz alımıyla kan basıncında artış oluşan tuza duyarlı ve tuz alımıyla kan basıncı değişikliği oluşturmayan tuza dirençli olmak üzere iki farklı rat suşu geliştirmiştir. Bu ratlar yıllar boyunca tuza duyarlı hipertansiyon ve uç organ hasarı gelişimleri için yapılan çok sayıda çalışma için temel oluşturmuşlardır. Ancak, bu genetik duyarlılık hala tam olarak aydınlatılabilmemiş

değildir (48).

Guyton ve arkadaşları böbreğin hipertansiyon gelişimi ve sürdürülmesinde öncelikli olarak yer aldığına işaret etmişler ve hipertansiyonun, sodyumu atabilme özelliği azalmış olan böbreklerin varlığı durumunda natriüresi başlatarak sodyum dengesini sağlayabilmek için gerekli bir durum olabileceğini düşünmüşlerdir (50,51).

Tuza duyarlı esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yaygın olarak görülen bir bulgu, yüksek tuz alımı sırasında vücutta oluşan sodyum retansiyonudur. Guyton'ın hipotezine göre, sodyum retansiyonu ve beraberinde oluşan volüm artışı öncelikle kardiyak outputu artırmaktadır. Daha sonra bölgesel otonöregülasyona bağlı olarak vasküler direnç artışı meydana gelmektedir ve kalıcı hipertansiyon gelişimi bu direnç artışına bağlı olarak oluşmaktadır (51).

Fujita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tuza duyarlı ve dirençli hastalara tuzlu diyet verilerek kardiyak output ve periferik dirençleri karşılaştırılmıştır. Total periferik direnç iki grupta anlamlı olarak farklı bulunmazken kardiyak outputun tuza duyarlı olan grupta tuza dirençli olan gruba göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür (52).

Sodyumun hipertansiyon gelişiminde önemli bir patofizyolojik faktör olduğu hakkında çok çeşitli kaynaklardan elde edilmiş ipuçları mevcuttur. İNTERSALT gibi epidemiyolojik çalışmalar, kan basıncıyla 24 saatlik idrarda atılan tuz miktarı arasındaki ilişkiyi ve ilerleyen yaşla birlikte oluşan hipertansiyonda tuz alımının önemli bir etken olduğunu göstermişlerdir (53,54).

Kimura ve Brenner'in çalışmasında hipertansiyon gelişimine neden olan majör mekanizmalar değerlendirilmiş ve preglomerüler vazokonstriksiyonun, nefron sayısındaki azalmanın ve renal sodyum tutulumundaki değişikliklerin tuza duyarlı hipertansiyona neden olduğu düşüncesi ileri sürülmüştür (54,55). Daha sonraları, Johnson ve Schreiner, tuza duyarlı hipertansiyon gelişiminde mikrovasküler hasar ve tübülointerstisyel fibrozisin etkisini araştırmışlardır. Sonuçta, geçici anjiyotensin ve fenilefrin infüzyonlarının, sempatik sistemde ve

renin-anjiyotensin sisteminde hiperaktiviteye yol açmaksızın renal mikrovasküler hasarı, tübülointerstisiyel fibrozisi ve tuza duyarlı hipertansiyonu indüklediklerini göstermişlerdir (54,56,57).

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, insülin, bradikinin, atriyal natriüretik peptidler, nitrik oksit ve endotelin gibi çeşitli hormonal ve endokrin sistemler tuza duyarlılık gelişiminin patofizyolojisinde yer almaktadırlar (54). Hall ve arkadaşları, köpeklerde renin anjiyotensin sisteminin düzenlenmesi bozulduğunda kan basıncının tuza duyarlı hale geldiğini göstermişlerdir (54,58).

Sempatik sinir sisteminin tuz alımına cevaben kan basıncı oluşumunu modüle ettiğini gösteren birtakım bulgular da mevcuttur. Fizyolojik olarak, artmış tuz alımı santral sinir sistemi aktivitesini inhibe eder. Tuza duyarlılık artmış sempatik aktivite ve dolaşan katekolamin miktarlarının artışı ile ilişkilidir (54,59).

Ratlarda endotelin-B reseptörlerinin de renal sodyum tutulumuna katkıda bulunduğunu gösteren deliller mevcuttur. Endotelin B reseptörleri yetersiz fonksiyon gösteren ratlarda tuza duyarlı hipertansiyon gelişmektedir ve bu durum renal toplayıcı tübüllerdeki epitelyal sodyum kanallarının anormal şekilde yüksek aktivite göstermesine bağlı gibi görünmektedir (54,60).

Tuza duyarlı hipertansiyon patogenezi heterojen olmasına rağmen, ana problemin böbreklerden sodyumun atılmasında ki bozukluk olduğu söylenebilir. Ando ve arkadaşları böbreğin sodyum atılımı fonksiyonunun bozulması ve kan basıncında artış gelişmesini açıklayan 2 temel mekanizma ileri sürmüşlerdir: İlk mekanizma, böbreklerde mineralokortikoid reseptörlerin aktivasyonu sonucu epitelyal sodyum kanallarının aktivasyonunun ve böylelikle distal sodyum geri emiliminin uyarılmasıdır. Bu mekanizma sadece obesite ve hipertansiyon gibi durumlarda var olan yüksek aldosteronlu hipertansiyon modellerinde değil düşük ve normal reninli tuza duyarlı hipertansiyon modellerinde de görülmektedir. İkinci mekanizmada ise; böbrek üzerindeki sempatik aktivasyon, aşırı tuz alımı durumunda kan basıncında yükselmeye neden olabilmektedir.



Böbrekteki beta2 adreno reseptör stimülasyonu, distal kıvrımlı tübüllerdeki sodyum-klor ko-transport pompası aracılığıyla sodyum geri emilimi üzerine negatif regülatör etki gösteren WNK4 geninin transkripsiyonunda azalmaya yol açarak tuza duyarlı hipertansiyon gelişmesine neden olmaktadır (61).

Renal dopaminerjik sistem sodyum dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu katekolamin, D1 benzeri reseptörleri aktive ederek proksimal tübülde sodyum geri emilimini inhibe eder ve özellikle yüksek sodyum alımı ve ekstraselüler volüm artışı durumlarında natriürez ve diüreze neden olur (62). Felder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, spontan hipertansif ratlarda dopamine karşı oluşan natriürez cevabında azalma olduğu gösterilmiştir (63). Bu durumun nedeni olarak ise; D1 benzeri reseptör ile G proteini kenetlenmesinin bozulması ve sonuç olarak dopaminin Na-K ATPaz'ı inhibe edememesi ileri sürülmüştür.

## **2.4. DOPAMİN:**

Dopaminin kimyasal formülü ( $C_6H_3(OH)_2-CH_2-CH_2-NH_2$ ) şeklindedir. Kimyasal adlandırması ise *4-(2-aminoetil) benzen-1,2-diol*'dür ve "DA" şeklinde kısaltılır. Dopa dekarboksilaz enzimi aracılığıyla L-DOPA dan sentezlenir. Aynı zamanda, Beta-Hidroksilaz enzimi tarafından adrenalin ve noradrenalin sentezlenmesinde substrat olarak kullanılır.

Dopamin, yaklaşık 50 yıl önce Arvid Carlsson tarafından bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Carlsson, rezerpin verilmiş ve L-Dopa ile tedavi edilmiş hayvanların beyinlerinde yeni geliştirilmiş bir cihaz olan spektrofotofluorometriyi kullanarak beynin normal bir bileşeni olarak özellikle bazal gangliyonlarda yer aldığını ileri sürdüğü dopamini keşfetmiştir. Greengard ve arkadaşları, dopamin reseptörlerinin aktivasyonu ile tetiklenen hücre sinyal mekanizmaları hakkındaki ilk bilgileri sağlamışlardır. Bu çalışmalarında, D1 reseptörler üzerinden etki gösteren dopaminin siklik AMP (cAMP) oluşumunu aktive ettiği ve cAMP'ye hassas protein kinazın da aktive olması ile DARPR-32 (dopamin ve cAMP tarafından düzenlenen fosfoprotein) substratının fosforilasyonunun arttığını, bunlarla eş zamanlı olarak da fosfataz 1'in inhibe

olduğunu ifade etmişlerdir. Dopaminle ilgili bu çalışmaları nedeniyle Arvid Carlsson ve Paul Greengard 2000 yılında Nobel ödülünü kazanmışlardır (64, 65).

Dopamin, dopaminerjik sinir uçlarında sentezlenir. Dopaminerjik uçlarda dopamin B-hidroksilaz enzimi bulunmadığından sentez basamağı dopaminde sonlanmaktadır. Dopaminerjik nöronların duyulanım ile ilgili olaylarda, lokomotor fonksiyonun başlatılmasında ve güçlendirilmesinde, ön hipofiz salgılama fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli katkıları vardır. Tüberoinfundibüler dopaminerjik sistem tarafından hipotalamohipofizeal portal damarlar içine salıverilen dopamin, nörohormon görevi yaparak ön hipofizden prolaktin, büyüme hormonu ve gonadotropin salgılanmasını inhibe eder (64).

Dopaminerjik sistemin aşırı etkinlik kazanması psikoza neden olabilir. Şizofreninin gelişmesinde beyindeki dopaminerjik aşırı etkinliğin katkısının olabileceği ve bu hastalığıdaki pozitif belirtilerden bu durumun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dopaminerjik sistemin duyulanımın düzenlenmesi ile ilişkisini gösteren bir indirekt kanıt, bazı depresyonlu hastalarda serebrospinal sıvıda homovalinik asit düzeyinin azalmış olması ve bu kişilerde dopamin agonistleri ile depresyonun düzeltilebilmesidir. Kokain ve amfetaminler gibi ilaçların pozitif pekiştirici etkilerinde, nervus accumbens'te mezolimbik dopaminerjik akson uçlarındaki sinapslarda dopaminerjik aşırımın bu ilaçlar tarafından güçlendirilmesi rol oynamaktadır. Santral sinir sisteminde artmış dopaminerjik aktiviteye bağlı olarak oluşan diğer bir hastalık ise Tourette Sendromu'dur. Azalmış santral dopaminerjik aktivite ise Parkinson hastalığına neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde L-DOPA ve dopa dekarboksilaz enzimi inhibitörleri kombine olarak kullanılmaktadır (64).

Dopamin endojen nörotransmitter bir katekolamindir. Dopaminin santral sinir sistemindeki nörotransmitter rolünün yanında, bağımsız bir periferik dopaminerjik sistem yoluyla kan basıncının, sodyum dengesinin, renal ve adrenal fonksiyonların da önemli bir düzenleyicisi olduğu artık iyi bilinmektedir. Dopamin renal sodyum atılımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Böbrekte, dopamin sentezinin olduğu ve dopamin reseptör alt tiplerinin

bulunduğu gösterilmiştir (39).

## **2.5. BÖBREKTEKİ DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE DOPAMİNİN FİZYOLOJİK ROLÜ:**

Dopamin biyolojik etkilerini 5 adet dopamin reseptör alt tipi aracılığıyla gerçekteştirir. Bunlar; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> alt tipleridir. Bu reseptörler, adenilat siklazı inhibe veya aktive etme yeteneklerine göre, D<sub>1</sub> benzeri ve D<sub>2</sub> benzeri olmak üzere iki ana grupta toplanır. D<sub>1</sub> benzeri grupta yer alan reseptörler D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub> tir ki bunların ratlardaki homoloğu D<sub>1A</sub> ve D<sub>5A</sub> reseptörleridir. Bu grup reseptörler adenilat siklazı aktive eder. Adenilat siklazın aktivasyonu protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKC'nin aktive olmasıyla, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz fosforile hale gelir ve böylece bu pompa inhibe edilmiş olur çünkü Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompası fosforile halde inaktiftir (39,66,67).

D<sub>2</sub> benzeri reseptör grubunda ise D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörleri yer alır. Bu grup ise adenilat siklaz inhibisyonu yapar. D<sub>1A</sub>, D<sub>1B</sub>, D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> reseptörlerinin böbrekte var olduğu bilinmektedir. D<sub>1</sub> benzeri reseptörler, pek çok majör organın kan damarlarının düz kaslarında, jukstaglomerüler organda ve renal tübüllerde bulunur. D<sub>2</sub> benzeri reseptörler ise, glomerülde, post gangliyonik sempatik sinir uçlarında, renal korteksin zona glomerüloza hücrelerinde ve renal tübüllerde bulunmaktadır. Tübüler dopamin reseptörlerini aktive eden dopaminin kaynağının nonnöronal olduğuna inanılmaktadır. Tübüler hücrelerde, dopaminin sentezi için gerekli olan dopa dekarboksilazdan oldukça fazla miktarda bulunmaktadır. L-DOPA serbest olarak glomerülden filtre edilir ve aktif transportla tübüler hücrelere geçer, burada da L-DOPA, dekarboksilasyon süreciyle dopamine dönüştürülür. Dopamin, sentezlendikten sonra, hücre dışına, dopamin reseptörleriyle etkileşime gireceği yerlere taşınır (39,66,67).

### **2.5.1. Dopamin reseptörlerinin normal böbrek fizyolojisindeki rolleri:**

Renal dopaminergic sistemin böbrekten tuz atılımını düzenleyerek vücudun su-tuz dengesinin sağlanmasında önemli bir role sahip olduğu

günümüzde çok iyi bilinmektedir. Böbrekte üretilen dopaminin çoğu renal proksimal tübül hücrelerinde ve muhtemelen medullada sentezlenir. Biyokimyasal ve morfolojik çalışmalar, böbrekte dopamin içeren nöronların bulunduğunu göstermektedir (68).

Dopamin, dolaşımda pikomolar konsantrasyonlarda bulunurken böbrekteki konsantrasyonu nanomolar seviyelerine çıkabilmektedir. Dopamin prekürsörü olan L-DOPA, çok sayıdaki aminoasit taşıyıcısı aracılığıyla, proksimal tübül tarafından, dolaşımdan veya glomerüllerden geri emilerek, aromatik aminoasit dekarboksilaz (AADC) enzimi tarafından dopamine dönüştürülür (69-71). İntrarenal dopamin üretiminin diyetle alınan tuz tarafından düzenlendiğine dair kanıtlar da mevcuttur (72).

Dopamin böbrekte, reseptörlerine çok yakın yerlerde üretilip depolandığı için, intrarenal olarak sentezlenen dopamin, bir parakrin madde gibi davranarak renal fonksiyonları artırır. Ekzojen dopamin sodyum atılımını arttırdığı için de, böbrekte üretilen dopamin, intrarenal bir natriüretik hormon olarak isimlendirilebilir. İzotonik çözelti ile oluşturulan akut volüm ekspansiyonu veya artmış diyet sodyumuna bağlı olarak oluşan diürezde, dopaminin idrarla atılımı da artar (73). Dopamin sentezi bloke edildiğinde ise, bu natriürez ortadan kalkmaktadır (74). D1 benzeri reseptörlere selektif olan antagonistler uygulandığında, ekzojen dopamin verilir veya tuz yüklenirse, normalde oluşması beklenen natriürezde azalma görülür (75). Dopamin, düşük dozlarda sistemik veya intrarenal arter yoluyla verildiği zaman, renal kan akımını artırır ve renal vasküler direnci azaltır. Dopaminin renal vazodilatör etkileri renal D1 reseptörleri üzerinden gelişir çünkü D1 benzeri reseptör antagonisti olan SCH23390 verildiğinde bu etkisi bloke olmaktadır (76).

Dopamin böbrekte başlıca  $Na^+ / K^+$  ATP üzerinden etki göstererek değişik bölgelerde sodyum transportunu inhibe etmektedir. Bu pompanın dışında NHE1, NHE3,  $Na-HCO_3$ ,  $Na-Pi$  gibi çeşitli taşıyıcılar üzerinden de etki eder. Dopaminin sodyum-potasyum pompası üzerindeki inhibitör etkisinin intraselüler sodyum ve kalsiyum düzeylerinden etkilendiği bilinmektedir. İntraselüler sodyum konsantrasyonu arttığında ve kalsiyum düzeyi azaldığında dopamin bu

pompanın aktivitesini inhibe etmektedir (77).

Dopaminin renal sentezinin azalması, esansiyel hipertansiyon patogenezinin katılımcı olan faktörlerden birisidir. Bazı tuza duyarlı bireylerde, tuz yüklemesine cevaben renal dopamin sentezinde artış gelişmediği yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (78,79).

Renal dopaminerjik sistemin esansiyel hipertansiyon patogenezindeki önemi yapılan hayvan çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Spontan hipertansif ratlar ve Dahl'in tuza duyarlı ratları gibi tuza duyarlı hipertansiyonu olan rat suşlarında yapılan çalışmalarda, bu hayvanların intrarenal dopaminerjik sistemlerinde anormallikler olduğu gösterilmiştir (80). Kuchel ve arkadaşları, Dahl'in tuza duyarlı ratlarında, intrarenal dopamin içeriğinde ve idrarla dopamin atılımında azalma olduğunu göstermişlerdir (81). Dopamin ile DA1 agonist ve antagonistlerinin natriüretik ve antinatriüretik etkilerinin spontan hipertansif ratlar ile Dahl'in tuza duyarlı ratlarında arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82,83).

Renal dopaminerjik sistemde bozukluk oluşturan mekanizmalar çeşitlidir. Böbrekte üretilen dopaminin sentezinde azalma olabileceği gibi, reseptör fonksiyonunda bozulma, aracı sinyal mekanizmalarının fonksiyonlarında azalma veya böbrekte ya da nefronda oluşan bazı patolojik değişikliklerin de renal dopaminerjik sistem aktivitesinde değişiklik meydana getirerek, tuz atılımının bozulmasına neden olabileceği bilinmektedir (84).

## **2.6. RENAL DOPAMİNERJİK SİSTEMİN ESANSİYEL HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ:**

Yüksek kan basıncı oluşumu multifaktöriyel bir süreçtir. Hipertansif mekanizmaların aktivitesinde artma veya antihipertansif mekanizmaların aktivitesindeki azalma kan basıncı yüksekliğine neden olabilir. Renal dopaminerjik sistem de bu antihipertansif mekanizmalardan birisidir (21,85).

Dopamin farmakolojik dozlarda intravenöz olarak uygulandığı zaman natriürece neden olmaktadır (86).

Dopaminin renal sodyum atılımını başlattığı ve sodyum dengesinin

sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (87).

Renal proksimal tübül hücrelerinde sentezlenen dopamin tübüler lümene salınarak D1 benzeri reseptörler üzerinden sodyum atılımı üzerindeki etkisini gösterir (87,88).

Proksimal tübülde yer alan D1 benzeri reseptörlerin aktive olmasıyla,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  değiş tokuş pompası ve  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP az inhibe edilir. Bu inhibisyonun sonucunda sodyum atılımı sağlanır (89).

Hipertansiyonun bazı formları renal dopaminerjik sistemin aktivitesinde azalma veya bozulmaya bağlı olarak oluşabilir. Renal dopaminerjik sistemin üç komponentinde oluşan bozukluk buna neden olabilir. Bunlar; defektif renal dopamin üretimi, renal vasküler dopamin sinyal iletiminde bozukluk ve renal tübüler dopamin sinyal iletiminde bozukluk olarak belirtilmiştir (90). Esansiyel hipertansiyonlu bazı bireylerde, renal dopamin üretiminin azaldığı ve tuz yüklemesiyle renal dopamin miktarlarında artış oluşmadığı gösterilmiştir (91,92).

Memelilerde bulunan dopamin reseptörleri G proteinine bağlı reseptörlerdir (GPCR) ve 5 adet alt tip içerirler. D1 ve D5 reseptörleri D1 benzeri reseptörler, D2, D3 ve D4 reseptörleri ise D2 benzeri reseptörler olarak adlandırılırlar. D1 benzeri reseptörler genellikle presinaptik, D2 benzeri reseptörler ise postsinaptik yerleşimlidir (77,93,94).

Dopaminin D2 benzeri reseptörleri, santral sinir sisteminde kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur. Postsinaptik D2 benzeri reseptörlerin stimülasyonu kan basıncında artışa neden olur (95). Kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde hem renal hem de renal olmayan mekanizmalar görev almaktadır. Renal epitelyal iyon transportundaki anormallikler, özellikle tuza duyarlı esansiyel hipertansiyonun patogenezinde rol oynar (77,93,94).

Renal proksimal tübülde sentezlenen dopamin, özellikle aşırı sodyum yüklenmesi durumlarında, sodyum atılımının düzenlenmesinde önemli bir role

sahiptir. (21,85). Ortalama bir sodyum yüklenmesi esnasında D1 benzeri reseptörlerin sodyum atılımının %50-70 inden sorumludur. Dahl'in tuza duyarlı ve spontan hipertansif ratlarında, D1 reseptör agonisti uygulandığında oluşan diüretik ve natriüretik cevapta azalma olduğu gösterilmiştir (63,96).

Poligenik hipertansif ratlarda böbreklerde sentezlenen dopaminin natriüretik etkisinin bozulduğu gösterilmiştir (63).

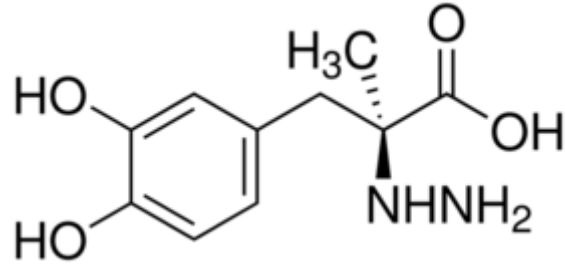
Genetik olarak D1 reseptör defektli olarak üretilen farelerde, sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının normal vahşi tip farelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, D1 reseptörü veya sinyal iletimi defektif olan farelerin daha yüksek kan basıncı geliştirme eğiliminde olduğunu göstermektedir (97,98).

D5 reseptörleri hasarlanmış farelerin (D5-/-) hipertansif ve tuza duyarlı oldukları, vahşi tip (D5+/+) farelere göre daha yüksek oranda adrenalin ve noradrenaline sahip oldukları ve alfa adrenerjik blokerlerin akut olarak uygulanmasıyla daha şiddetli bir hipotansif cevap geliştirdikleri gösterilmiştir. Bu durum, bu farelerde artmış sempatik aktivitenin kan basıncının artışına katılımcı olduğuna işaret etmektedir (99).

D2 reseptör gen defektli olan farelerin (D2-/- ve D2+/-) vahşi tip (D5+/+) farelere göre daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncına sahip oldukları da yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (100).

## **2.7. DOPA DEKARBOKSİLAZ İNHİBİTÖRLERİ:**

### **2.7.1. Karbidopa:**



**Şekil 2.2:** Karbidopanin molekül yapısı.

Karbidopa, non-kompetitif dopa dekarboksilaz inhibitörüdür. Tedavi amaçlı tek başına kullanımı yoktur. L-DOPA'nın periferde dopamine dönüşmesini ve aromatik L- aminoasit dekarboksilaz tarafından oksitriptanın serotonine dekarboksilasyonunu inhibe eder.

Parkinson hastalığının tedavisinde L-DOPA ile kombine edilerek kullanılır. L-DOPA ve oksitriptanın santral sinir sistemine geçmeye uygun konsantrasyonlarda kalmasını sağlar. Karbidopa aynı zamanda gastrointestinal sistemde L-DOPA'nın metabolizasyonunu inhibe ederek L-DOPA'nın biyoyararlanımını artırır. Periferel dokularda hızla dopamine dekarboksile olduğundan sadece küçük bir miktar karbidopa santral sinir sistemine geçer (101).

Hipertansiyon üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, dopa dekarboksilaz enzimini inhibe ederek renal dopamine üretimini azaltmak ve renal dopaminerjik sistem üzerinde inhibisyon oluşturmak amacı ile kullanılmıştır (26,102,103). Ho ve ark. Yaptıkları 7 günlük çalışmada, karbidopa ve tuz verilen deneklerin idrar Na/Cr oranlarının, çalışmanın ilk 5 gününde tuz grubuna göre azalma eğiliminde olduğunu ve 5. Günden sonra tekrar artışa geçtiğini göstermişlerdir. Yine karbidopayı, yüksek tuz ve normal tuzlu diyetle uyguladıklarında, her iki grubun idrar dopamin/Cr oranlarında kontrol grubuna göre azalma oluştuğunu ancak 5. günden sonra bu oranın yine artma eğilimi gösterdiğini ifade etmişlerdir (26).

### **2.7.2. Benserazid:**





**Şekil 2.3:** Benserazidin molekül yapısı.

Benserazid, santral sinir sistemine geçmeyen bir dopa dekarboksilaz enzim inhibitörüdür. Benserazid HCL olarak L-DOPA ile kombine şekilde Parkinson Hastalığı'nın tedavisinde kullanılır. L-DOPA nın periferde dopamine dönüşmesini inhibe ederek santral sinir sistemine geçen L-DOPA miktarını artırır ve böylece kullanılan L-DOPA dozunu azaltır. Tek başına kullanıldığında antiparkinson etkinliği yoktur (104).

Çoğunlukla Parkinson hastalığı ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmakla beraber, hipertansiyon çalışmalarında da kan basıncı ve idrarla sodyum atılımı üzerine olan etkilerinin araştırılması amacıyla kullanılmıştır. Eklöf ve ark. dopamin D1 reseptör agonisti olan fenoldopam uygulamasıyla idrarla sodyum atılımında oluşan artışın, benserazid uygulamasıyla normale döndüğünü göstermişlerdir (27).

## **2.8. DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELLERİ:**

Hayvanlarda deneysel hipertansiyon modelleri hipertansiyon etiyojisine göre primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Sekonder hipertansiyon bu hastalığın küçük bir yüzdesini oluşturur ve hayvanlarda bu modelin oluşturulması renal arter oklüzyonu gibi müdahalelerle sağlanır. Hipertansiyonun önemli yüzdesini oluşturan esansiyel hipertansiyonda ise hayvan modelleri spontan hipertansif ratlarda olduğu gibi genetik olarak oluşturulur.

### **2.8.1. RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON MODELİ:**

Goldblatt ve arkadaşlarının çalışmaları ilk renovasküler hipertansiyon deney modelinin geliştirilmesine ışık tutmuştur (106,107). Bu modeller; 2 böbrek-1 klips (2K-1C), 2 böbrek- 2 klips( 2K-2C) ve 1 böbrek- 1 klips (1K-1C) olarak sınıflandırılmıştır.

#### **2.8.1.1. 2K- 1C Modeli:**

Bu modelde, her iki böbrek sağlam bırakılır ancak renal arterlerden birine bir klips yerleştirilir. Bu uygulama ile, karşı taraftaki böbrekte bir hasar oluşmadığında, en azından başlangıç aşamasında klasik bir renin bağımlı model oluşturulur (105,106).

#### **2.8.1.2. 1K-1C Modeli:**

Tek taraflı nefrektomi uygulanarak diğer böbreğin renal arterine klips yerleştirilmesi ile oluşturulan deney modelidir. Bu model tek bir sağlam böbreğe sahip olup aynı böbreğin renal arterinde darlık mevcut olan hipertansif hastaları yansıtmaktadır (105,106).

#### **2.8.1.3. 2K-2C Modeli:**

Her iki renal arterin de klipslendiği bu model genellikle çok nadir kullanılmaktadır.

### **2.8.2. RENAL PARANKİMAL HİPERTANSİYON MODELLERİ:**

#### **2.8.2.1. Renal kütle azaltıldığı tuzla indüklenen hipertansiyon modeli:**

Klinik olarak hipertansiyonun en yaygın görülen sekonder nedeni herhangi bir sebeple renal fonksiyonların kaybedilmesidir. Bu durumu en iyi yansıtan renal kütle modeli genellikle köpek ve ratlarda uygulanmıştır. Bu modelde gerçekleştirilen renal kütle kaybı en az % 85 olmalıdır; bu da tek taraflı nefrektomi sonrası kalan böbreğin % 50-75 inin alınmasıyla sağlanmaktadır. Bu işlemin uygulandığı ratlarda kan basıncında sadece hafif bir yükselme olduğundan, daha yüksek seviyelerde kan basıncı artışı için modele yüksek

tuz tüketimi eklenmiştir (105,106).

### **2.8.2.2. Diğer renal modeller:**

Deneysel amaçlarla pek kullanılsa da, mikroembolizasyonla indüklenen renal iskemi ve perinefrik fibrozis gibi deneysel hipertansiyon modelleri de mevcuttur (105,106).

### **2.8.3. FARMAKOLOJİK OLARAK İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON MODELLERİ:**

#### **2.8.3.1. Deoksikortikosteron asetat- Tuz Modeli:**

En çok çalışılmış olan hipertansiyon modeli mineralokortikoid-tuz veya deoksikortikosteron asetat (DOCA)- tuz modelidir. Bu model aldosteron fazlalığını yansıtır. Tek taraflı nefrektomi yapıldıktan sonra DOCA ve tuz uygulanarak hipertansiyon oluşturulur. Tuz uygulaması çoğunlukla % 0,9 luk NaCl nin içme suyuyla verilmesi şeklinde yapılır (105,106).

#### **2.8.3.2. Glukokortikoidle indüklenen hipertansiyon modeli:**

Bu hipertansiyon modelinde, normotansif deney hayvanlarına yüksek dozda mineralokortikoid uygulanarak kan basıncında artış sağlanır. Bu artış renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aracılığıyla olur ancak hipertansiyonun indüklenmesinde DOCA-tuz modeli kadar etkili değildir (105,106).

#### **2.8.3.3. Anjiyotensin-II infüzyonu:**

Renin anjiyotensin sisteminin diğer bir komponenti olan anjiyotensin II (AT-II) nin subpressör dozlarda infüzyonu kan basıncında artışa neden olmaktadır (105,106).

#### **2.8.3.4. Nitrik oksit (NO) inhibisyonu:**

NO'nun kronik inhibisyonu da çeşitli mekanizmalar aracılığıyla NO miktarında azalma oluşturarak hipertansiyona yol açar. NO inhibitörleri düşük dozda uygulandıklarında, kan basıncında volüm bağımlı bir artış oluşturular.

Yüksek doz NO inhibitörü uygulaması ise kan basıncı artışını, tuz ve volümden bağımsız olarak, sistemik ve renal vazokonstriksiyonu arttırmak suretiyle sağlamaktadır (105,106).

#### **2.8.4. ÇEVRESEL OLARAK İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON:**

Çevresel faktörlerin esansiyel hipertansiyon patogenezinde çok önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerin etkisini değerlendirebilmek için, çeşitli ve değişik çevresel etmenlere maruz bırakılmak suretiyle hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bu modeller; stresle indüklenen hipertansiyon, diyetle indüklenen hipertansiyon ve soğukla indüklenen hipertansiyon modelleri olarak sınıflandırılabilir (105,106).

Stresle indüklenen hipertansiyon modelinde, hayvanlarda stres oluşturmak için yüksek ses, yanıp sönen ışıklar ve titreşimli kafesler gibi çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Santral sinir sistemi ve RAS aktivasyonunun, strese bağlı hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (105,106).

Diyetle indüklenen hipertansiyon modelinde, hayvanlara yüksek yağlı, şekerli veya tuzlu diyetler uygulanır. Örneğin, fruktozdan zengin diyetle beslenen ratlarda kan basınçlarının arttığı gözlemlenmiştir (106,107,108).

Soğukla indüklenen hipertansiyon modellerinde ise ratlar 3 hafta boyunca kronik soğuğa maruz bırakılırlar (5 santigrat derece). Soğuğa bağlı hipertansiyonun insanlarda da oluşabildiği düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, soğuk ortamlarda yaşayan veya çalışan insanlarda hipertansiyon ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler hastalık insidansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (109).

#### **2.8.5. GENETİK HİPERTANSİYON MODELLERİ:**

İnsanlarda hipertansiyonun genetik temellerinin açığa çıkarılması, deneysel hipertansiyon çalışmalarının en önemli hedeflerinden birisi haline gelmiştir ve bu nedenle deneysel genetik hipertansiyon modelleri geliştirilmiştir. Bu amaçla en sık kullanılan iki model; spontan hipertansif ratlar (SHR) ve Dahl'in tuza duyarlı ve dirençli suşlarının kullanıldığı deneysel

çalışmalardır (105,106).

Spontan hipertansif ratlarda da insanlarda görülen esansiyel hipertansiyon ve hedef organ hasarına benzer patolojiler oluşmaktadır. Bu ratlarda görülen hipertansiyonun patogenezi heterojendir ve nörohümorale, renal ve hücresele anormallikler ile santral sinir sistemi, hipertansiyon gelişimine katılımcı olan faktörlerdir (105,106).

Dahl'in tuza duyarlı ratlarında; spontan hipertansif ratlardan farklı olarak hipertansiyonun indüklenmesi için yüksek tuzlu diyet ile beslenmeleri gerekmektedir. Bu ratlar %8 oranında tuz içeren diyet aldıklarında, kan basınçlarında ciddi artış meydana gelmektedir. Dahl'in tuza dirençli ratlarında ise yüksek miktarda tuz alımıyla hipertansiyon oluşmamaktadır (105,106).

#### **2.8.5.1. DİĞER İNBRED RAT HİPERTANSİYON MODELLERİ:**

Yeni Zellanda hipertansif ratları, Sabra hipertansif ratları, Lyon hipertansif ratları, kehribar tüylü hipertansif ratlar, obesiteye yatkın Sprague Dawley ratlar, obes Zucker ratlar ve şişman Wistar ratları hipertansiyon çalışmalarında kullanılan diğer rat türleridir (105,106).

#### **2.8.5.2. MOLEKÜLER MODELLER:**

Son zamanlarda yapılan hipertansiyon çalışmalarının büyük çoğunluğu bu hastalığın moleküler temellerinin ortaya çıkarılmasını hedeflemiştir. İnsanlarda görülen hipertansiyonun Mendelian formlarına neden olarak dolaşımdaki mineralokortikoid hormonların düzeylerini, mineralokortikoid reseptörleri, renal iyon kanalları ve taşıyıcılarını etkileyen gen mutasyonları büyük oranda açıklığa kavuşturulmuştur. Hayvan modellerinde gen fonksiyonları genellikle genin aşırı ekspresyonu veya delesyonu üzerinden incelenmektedir (105,106).

Transgenik, konsomik ve konjenik suşlar, hipertansiyon araştırmalarında kullanılan moleküler hayvan modellerine örnektirler.

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1. DENEKLER:**

Araştırmada 160-190 gr ağırlığında Wistar cinsi erkek ratlar (n=34) kullanıldı. Ratlar standart şartlarda (12 saat günışığı, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısı odalarda) standart rat kafeslerinde, her kafeste eşit sayıda rat olacak şekilde barındırıldı. Yem olarak %0,8 tuz içeren standart rat yemi ile %4 tuz içeren yüksek tuzlu rat yemi, içme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Deneyin son günü ratlar bireysel metabolik kafeslere alındı.

#### **3.2. TUZ UYGULAMASI:**

Tuz uygulamaları, %4 ve %0,8 oranında tuz eklenmiş standart rat yemleri ile yapıldı.

#### **3.3. İLAÇ UYGULAMALARI:**

##### **3.3.1. Benserazid uygulamaları:**

Benserazid (BSZ) 100 mg/kg/gün dozunda kullanıldı. 0,06 g/1,2 ml konsantrasyonda hazırlanan BSZ den ratlara 10 gün boyunca, 12 saatte bir olmak üzere günde iki defa,100 g ağırlık başına 0,1 ml olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı.

##### **3.3.2. L-NNA uygulamaları:**

Ratların ortalama günlük su alımları hesaplandıktan sonra, L-NNA 100 mg/L konsantrasyonda hazırlanarak içme suyu ile verildi. Günlük su alım miktarlarına göre her rat ~ 4-5 mg/kg/gün dozunda LNNA aldı.

#### **3.4. DENEY PROTOKOLÜ:**

##### **3.4.1. Gruplar:**

1.Grup: Kontrol grubu; Bu gruptaki ratlar %0,8 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. İlaç uygulaması yapılmadı, 10 gün boyunca, 12

saatte 1 olmak üzere günde iki defa, ip yolla (0,1ml /100 g) distile su enjeksiyonu uygulandı.

2.Grup: Tuz grubu; Bu gruptaki ratlar %4 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. İlaç uygulaması yapılmadı, 10 gün boyunca, 12 saatte 1 olmak üzere günde iki defa, ip yolla (0,1ml /100 g) distile su enjeksiyonu uygulandı.

3.Grup: BSZ grubu; Bu gruptaki ratlar %0,8 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. Benserazid (BSZ) 100 mg/kg/gün dozda uygulandı. 0,06 g/1,2 ml konsantrasyonda hazırlanan BSZ'den ratlara 10 gün boyunca, 12 saatte bir olmak üzere günde iki defa, 100 g ağırlık başına 0,1 ml olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı.

4.Grup: Tuz+ BSZ grubu; Bu gruptaki ratlar %4 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. Benserazid (BSZ) 100 mg/kg/gün dozda uygulandı. 0,06 g/1,2 ml konsantrasyonda hazırlanan BSZ'den ratlara 10 gün boyunca, 12 saatte bir olmak üzere günde iki defa, 100 g ağırlık başına 0,1 ml olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı.

5. Grup: L-NNA grubu; Bu gruptaki ratlar %0,8 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. Ratların ortalama günlük su alımları hesaplandıktan sonra, L-NNA 100 mg/L konsantrasyonda hazırlanarak içme suyu ile verildi. 12 saatte 1 olmak üzere günde iki defa, ip yolla (0,1ml /100 g) distile su enjeksiyonu uygulandı.

6. Grup: L-NNA+ BSZ grubu; Bu gruptaki ratlar %0,8 oranında tuz içeren standart rat yemiyle beslendi. Ratların ortalama günlük su alımları hesaplandıktan sonra, L-NNA 100 mg/L konsantrasyonda hazırlanarak içme suyu ile verildi. Benserazid (BSZ) 100 mg/kg/gün dozda uygulandı. 0,06 g/1,2 ml konsantrasyonda hazırlanan BSZ'den ratlara 10 gün boyunca, 12 saatte bir olmak üzere günde iki defa, 100 g ağırlık başına 0,1 ml olacak şekilde intraperitoneal enjeksiyon ile uygulandı.

### **3.4.2. Kan basıncı ölçümleri :**

Bilinci açık ratların 0. ve 10. günlerde sistolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri kuyruktan indirekt tail cuff yöntemi ile yapıldı (MAY BPHR 9610-PC

TAIL-CUFF Indirect Blood Pressure Recorder, Ankara, Türkiye). Ölçümler sessiz ve sakin laboratuvar ortamında yaklaşık 20 dakikalık dinlenme ve alışma periyodunun ardından, deneğin rahat ve sakin olduğu, düzenli sinyal sesinin alındığı anda yapıldı. Alınan kan basıncı değerleri bilgisayara kayıt edildi. Her rattan 3 ölçüm alınarak sistolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı.

### **3.4.3. İdrar örneklerinin toplanması:**

Ratlar çalışmanın son gününde metabolik kafeslere alındı. 24 saat boyunca içtikleri su ve çıkardıkları idrar miktarları tespit edildi. 24 saatlik idrar toplanacak kaplara 0,1 ml 6 N HCL eklendi ve idrarlar güneş ışığından korunarak toplandı. İdrar örnekleri Eppendorf tüplerine konularak biyokimyasal ve kromatografik ölçümleri yapılmak üzere -80<sup>0</sup>C de (SANYO ULTRA LOW TEMPERATURE FREEZER MDF-U4086S) saklandı.

### **3.4.4. Kan örneklerinin toplanması:**

Deney sonunda, deneklere eter anestezisi uygulandı ve kalpten direkt olarak yeterli miktarda kan alındı. Alınan kan örnekleri , kuru biyokimya tüplerine konularak 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi (NÜVE 1200), elde edilen serum örnekleri Eppendorf tüplerine konularak serumda biyokimyasal ölçümler yapılmak üzere ölçüm gününe kadar -80<sup>0</sup>C de (SANYO ULTRA LOW TEMPERATURE FREEZER MDF-U4086S) saklandı.

### **3.4.5. BİYOKİMYASAL ANALİZLER:**

#### **3.4.5.1. Serum ve idrarda elektrolit (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), kreatin ve üre ölçümleri:**

Serum ve idrar örneklerinde sodyum, potasyum, klor, üre ve kreatin düzeyleri otoanalizör (ROCHE COBAS 6000) ile ölçüldü.

### **3.4.6. KROMATOĞRAFİK ANALİZLER:**

#### **3.4.6.1. 24 saatlik idrarda dopamin düzeyi ölçümü:**

24 saatlik idrar numuneleri hegzan ve etil asetat uygulaması ile ön işleme



tabi tutuldu. Bazik ortamda ekstraksiyon sonrası elektrokimyasal dedektör ve C18 kolon kullanılarak HPLC cihazında kromatografik yöntem ile ölçüm yapıldı (Düzen Laboratuvarı, Ankara, Türkiye).

### **3.4.7. RENAL PARAMETRELERİN HESAPLANMASI:**

#### **3.4.7.1. Su dengesi:**

Metabolik kafeslere alınan ratların 24 saatlik su alımları ve idrar miktarları tespit edilerek deneklerin su dengeleri ( su-idrar=su dengesi ) hesaplandı.

#### **3.4.7.2. İdrar akım hızı:**

UFH (İdrar akım hızı)=idrar hacmi/1440 formülü kullanılarak her bir ratın idrar akım hızları hesaplandı.

#### **3.4.7.3. Sodyum klirensi:**

CNa (Sodyum klirensi)= İdrar sodyumu X İdrar akım hızı/Plazma sodyumu formülü kullanılarak her bir ratın sodyum klirensleri hesaplandı.

#### **3.4.7.4. Glomerüler filtrasyon hızı:**

GFH (Glomerüler filtrasyon hızı)= (İdrar sodyumu/Plazma sodyumu)Xİdrar akım hızı formülü kullanılarak her bir ratın glomerüler filtrasyon hızları hesaplandı.

#### **3.4.7.5. Fraksiyonel sodyum atılımı:**

FENa (Fraksiyonel sodyum atılımı)= Plazma kreatininXİdrar sodyumu/Plazma sodyumuXİdrar kreatininiX100 formülü kullanılarak her bir ratın fraksiyonel sodyum atılımı değerleri hesaplandı.

### **3.4.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:**

Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak belirtildi. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında Student's t testi kullanıldı ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **3.4.9. KULLANILAN KİMYASALLAR:**

Benserazid ve LNNA Merk. KgaA, Almanya' dan temin edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.DENEKLERİN GELİŞİMLERİ:

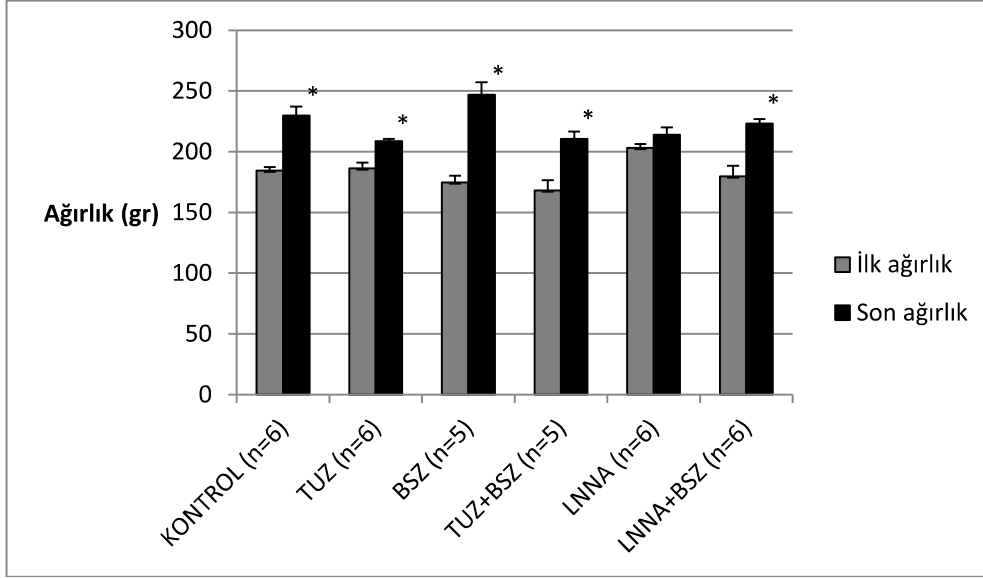
Grupların 10 günlük ortalama ağırlık artışları izlendi. Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ilk ağırlıklar ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 184,33 $\pm$ 2,89; 186,16  $\pm$  4,88; 174,60  $\pm$  5,71 ve 168  $\pm$  8,43, 203,16 $\pm$ 3,21 ve 179,66 $\pm$ 8,7; son ağırlıklar ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 229,66  $\pm$  7,47; 208,66  $\pm$  1,99; 247 $\pm$ 10,19 ve 210,6  $\pm$ 6,01; 213,83 $\pm$ 6,08 ve 223,16 $\pm$ 3,76 olarak ölçüldü.

LNNA grubu haricindeki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ağırlık artışı tespit edildi (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

**Tablo 4.1:** Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri (gr).

	<b>İlk ağırlık</b>	<b>Son ağırlık</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	184,33 $\pm$ 2,89	229,66 $\pm$ 7,47*
<b>TUZ (n=6)</b>	186,16 $\pm$ 4,88	208,66 $\pm$ 1,99*
<b>BSZ (n=5)</b>	174,60 $\pm$ 5,71	247 $\pm$ 10,19*
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	168 $\pm$ 8,43	210,6 $\pm$ 6,01*
<b>LNNA (n=6)</b>	203,16 $\pm$ 3,21	213,83 $\pm$ 6,08
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	179,66 $\pm$ 8,7	223,16 $\pm$ 3,76*

\* İlk ağırlığa göre P<0,05



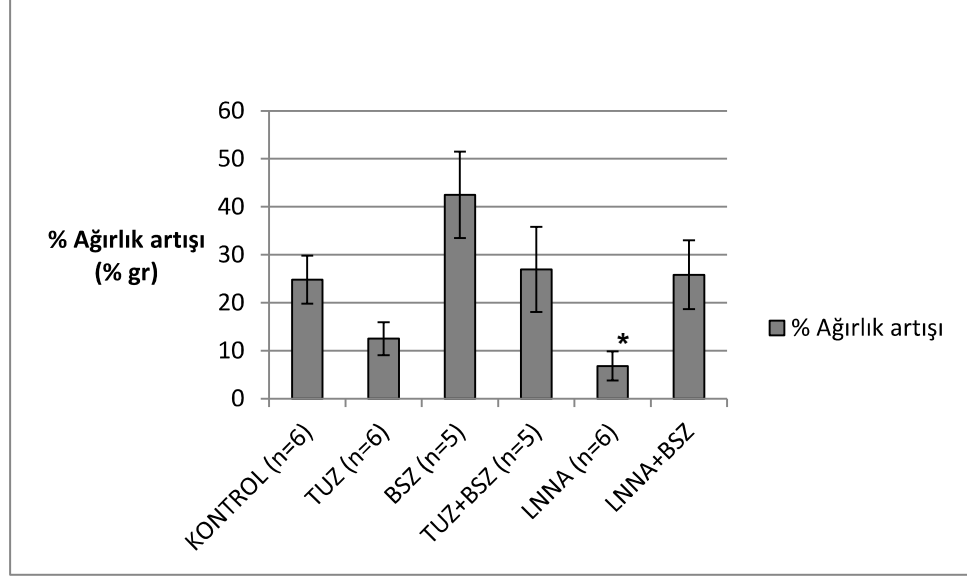
**Şekil 4.1:** Grupların karşılaştırmalı gelişim sütun grafiği.

\* İlk ağırlığa göre P<0,05

**Tablo 4.2:** Grupların % ağırlık artışları

	% Ağırlık artışı
<b>KONTROL (n=6)</b>	24,82±4,99
<b>TUZ (n=6)</b>	12,51±3,45
<b>BSZ (n=5)</b>	42,47±9,01
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	26,96±8,88
<b>LNNA (n=6)</b>	6,81±3,06 *
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	25,83±7,17*

\* Kontrol grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.2:** Grupların % ağırlık artışlarını gösteren karşılaştırmalı sütun grafiği.

\* Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin gelişimlerine etkileri:

Yüksek tuz uygulaması deneklerin gelişimi üzerine olumsuz bir etki oluşturmadı.

#### 4.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin gelişimi üzerine etkisi:

BSZ uygulamaları deneklerin gelişimi üzerine olumsuz bir etki oluşturmadı.

#### 4.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin gelişimi üzerine etkisi:

LNNA verilen deneklerin gelişimi anlamlı şekilde bozuldu. LNNA uygulamasına BSZ eklenmesi ise, bu deneklerin gelişiminde oluşan bozulmayı

düzeltilti.

## 4.2. METABOLİK ÇALIŞMALAR:

### 4.2.1. Su alımı:

Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için 24 saatlik su alımları ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 60,16 $\pm$ 3,35; 57,16 $\pm$ 3,07; 48,00 $\pm$ 2,00; 37,00 $\pm$ 4,35; 49,83 $\pm$ 1,24 ve 37,16 $\pm$ 5,83 olarak tespit edildi.

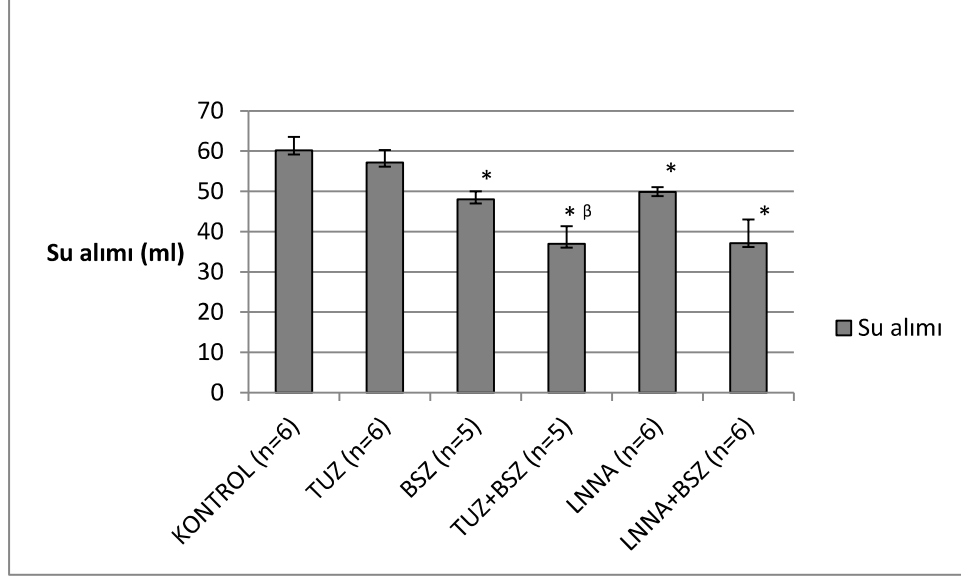
Yüksek tuz uygulaması deneklerin 24 saatlik su alımlarında anlamlı bir değişikliğe neden olmazken BSZ ile birlikte uygulandığında bu deneklerin su alımları anlamlı olarak azaldı. Hem normal hem de yüksek tuzlu diyetle beslenen ratlara BSZ uygulanması, su alımlarını, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. LNNA' nın tek başına ve BSZ ile birlikte uygulanması da, su alımını anlamlı olarak azalttı (Tablo 4.3, Şekil 4.3).

**Tablo 4.3:** Grupların 24 saatlik su alımı değerleri (mL).

	Su alımı
<b>KONTROL (n=6)</b>	60,16 $\pm$ 3,35
<b>TUZ (n=6)</b>	57,16 $\pm$ 3,07
<b>BSZ (n=5)</b>	48,00 $\pm$ 2,00*
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	37,00 $\pm$ 4,35* <sup>β</sup>
<b>LNNA (n=6)</b>	49,83 $\pm$ 1,24*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	37,16 $\pm$ 5,83*

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

<sup>β</sup>Tuz grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.3:** Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik su alımı sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>β</sup>Tuz grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.2.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi:

Yüksek tuz diyeti 24 saatlik su alımları üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.2.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi:

BSZ, düşük ve yüksek tuzla beslenen deneklerin su alımlarını anlamlı olarak azalttı.

#### 4.2.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik su alımları üzerine etkisi:

LNNA uygulaması yapılan deneklerin 24 saatlik su alımları kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı. LNNA uygulamasına BSZ eklenmesi, su

alımında anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.

#### 4.2.2. İdrar miktarı:

Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için 24 saatlik idrar miktarları ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 19,00 $\pm$ 1,12; 10,83 $\pm$ 0,79; 12,40 $\pm$ 0,92; 20,8 $\pm$ 1,62; 12,66 $\pm$ 1,70 ve 16,33 $\pm$ 2,26 olarak bulundu.

Ayrı ayrı tuz ve BSZ uygulamaları 24 saatlik idrar miktarlarını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltırken ikisinin birlikte uygulanması kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ancak tuz ve BSZ gruplarına göre 24 saatlik idrar miktarını anlamlı olarak arttırdı. LNNA uygulaması ise, idrar miktarlarını anlamlı olarak azaltırken BSZ ile birlikte uygulanmasıyla anlamlı bir değişiklik oluşmadı (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

**Tablo 4.4:** Grupların 24 saatlik idrar miktarı değerleri (mL).

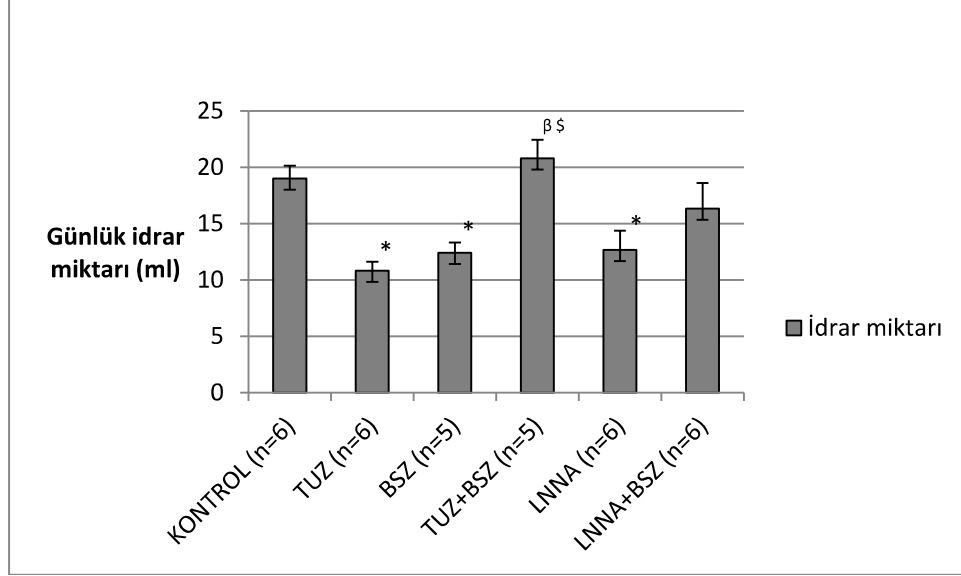
	<b>İdrar miktarı</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	19,00 $\pm$ 1,12
<b>TUZ (n=6)</b>	10,83 $\pm$ 0,79*
<b>BSZ (n=5)</b>	12,40 $\pm$ 0,92*
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	20,8 $\pm$ 1,62 <sup><math>\beta</math> \$</sup>
<b>LNNA (n=6)</b>	12,66 $\pm$ 1,70*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	16,33 $\pm$ 2,26

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

<sup>$\beta$</sup> Tuz grubuna göre P<0,05

<sup>\$</sup>BSZ grubuna göre P<0,05





**Şekil 4.4:** Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik idrar miktarı sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>β</sup>Tuz grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>\$</sup>BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.2.2.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik idrar miktarı üzerine etkisi:

Yüksek tuzla beslenen ratların 24 saatlik idrar miktarları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldı.

#### 4.2.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar miktarları üzerine etkisi:

Normal tuzlu diyetle beslenen deneklerde BSZ uygulaması idrar miktarını anlamlı olarak azalttı. Yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde BSZ uygulaması ise, yüksek tuza bağlı olarak idrar atılımında oluşan azalmayı düzelterek idrar miktarını kontrol grubu değerlerine döndürdü.

#### **4.2.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar miktarları üzerine etkisi:**

LNNA uygulaması, deneklerin 24 saatlik idrar miktarlarında anlamlı olarak azalmaya neden oldu. LNNA uygulamasına BSZ eklenmesi, azalmış olan idrar miktarlarını düzelterek kontrol grubu değerlerine döndürdü.

#### **4.2.3. 24 saatlik su dengesi:**

Deneklerin su dengeleri Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için 24 saatlik idrar miktarları ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $41,16 \pm 3,85$ ;  $46,33 \pm 2,90$ ;  $35,60 \pm 2,44$ ;  $16,20 \pm 2,98$ ;  $37,16 \pm 2,22$  ve  $20,83 \pm 6,10$  olarak hesaplandı.

Tek başlarına BSZ ve tuz uygulamaları, kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, birlikte uygulanmaları vücutta tutulan su miktarını anlamlı şekilde azalttı. Yine bu iki ajanın birlikte uygulanması, tuz ve BSZ gruplarına göre su tutulumunda anlamlı olarak azalmaya neden oldu (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

**Tablo 4.5:** Grupların 24 saatlik su dengesi verileri (mL).

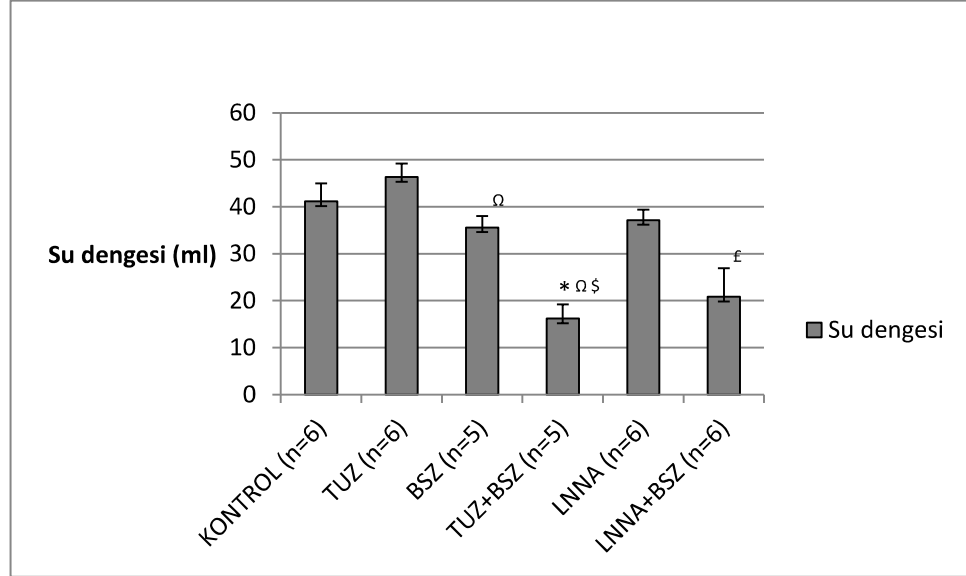
	<b>Su dengesi</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	41,16±3,85
<b>TUZ (n=6)</b>	46,33±2,90
<b>BSZ (n=5)</b>	35,60±2,44 <sup>Ω</sup>
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	16,20±2,98* <sup>Ω</sup> <sup>§</sup>
<b>LNNA (n=6)</b>	37,16±2,22
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	20,83±6,10 <sup>£</sup>

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

<sup>Ω</sup>Tuz grubuna göre P<0,05

<sup>§</sup>BSZ grubuna göre P<0,05

<sup>£</sup>LNNA grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.5:** Grupların karşılaştırmalı 24 saatlik su dengesi sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

ΩTuz grubuna göre  $P < 0,05$

\$BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

£LNNA grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.2.3.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi:

Yüksek tuz alımının su dengesi üzerine herhangi anlamlı bir etkisi oluşmadı.

#### 4.2.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi:

BSZ, normal tuzlu diyetle beslenen deneklerin su dengesi üzerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ancak yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde, su tutulumunu anlamlı olarak azalttı.

#### 4.2.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik su dengesi üzerine etkisi:

Tek başına LNNA uygulaması su dengesi üzerinde herhangi anlamlı bir

değişiklik oluşturmadı. LNNA verilen deneklere BSZ uygulanması, vücutta tutulan su miktarını anlamlı olarak azalttı.

### 4.3. Kan basınçları:

Grupların başlangıç sistolik kan basınçları Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 120,08 $\pm$ 1,10; 119,28 $\pm$ 1,21; 120,12 $\pm$ 3,10; 113,54 $\pm$ 5,61; 119,6 $\pm$ 3,88 ve 123,93 $\pm$ 3,30 olarak ölçüldü.

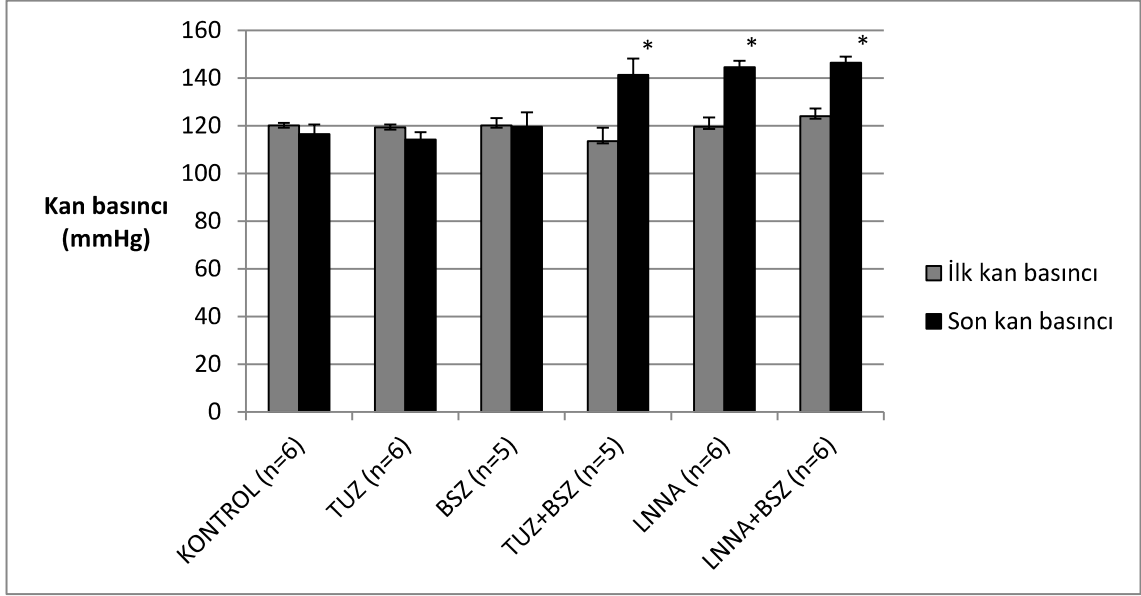
Grupların deney sonu sistolik kan basınçları Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 116,41 $\pm$ 4,04; 114,10 $\pm$ 3,12; 119,54 $\pm$ 5,97; 141,28 $\pm$ 6,79; 144,46 $\pm$ 2,75 ve 146,35 $\pm$ 2,57 olarak ölçüldü.

Tuz ve BSZ'nin ayrı ayrı uygulanmaları kan basıncında anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, birlikte uygulanmaları anlamlı bir artışa neden oldu. LNNA, tek başına ve BSZ ile birlikte uygulandığında kan basıncı anlamlı olarak arttı (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

**Tablo 4.6:** Grupların başlangıç ve bitiş kan basıncı değerleri (mmHg).

	<b>İlk Kan Basıncı</b>	<b>Son Kan Basıncı</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	120,08 $\pm$ 1,10	116,41 $\pm$ 4,04
<b>TUZ (n=6)</b>	119,28 $\pm$ 1,21	114,10 $\pm$ 3,12
<b>BSZ (n=5)</b>	120,12 $\pm$ 3,10	119,54 $\pm$ 5,97
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	113,54 $\pm$ 5,61	141,28 $\pm$ 6,79*
<b>LNNA (n=6)</b>	119,6 $\pm$ 3,88	144,46 $\pm$ 2,75*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	123,93 $\pm$ 3,30	146,35 $\pm$ 2,57*

\* İlk kan basıncına göre P<0,05



**Şekil 4.6:** Grupların karşılaştırılmalı ilk ve son kan basınçları sütun grafikleri.

\* İlk kan basıncına göre  $P < 0,05$

#### 4.3.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin kan basınçları üzerine etkisi:

Yüksek tuz uygulaması deneklerin kan basınçlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin kan basınçları üzerine etkisi:

BSZ, normal tuzlu diyet alan ratlara verildiğinde kan basıncında anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, yüksek tuz alımıyla birlikte uygulandığında kan basıncında anlamlı bir artışa neden oldu.

#### 4.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin kan basınçları üzerine etkisi:

BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin kan basıncı üzerinde herhangi anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.4. Biyokimyasal ölçümler:

##### 4.4.1. 24 saatlik idrar sodyum miktarları:

24 saatlik idrar sodyum miktarları, her bir deneğin 24 saatte çıkardığı idrar miktarlarına göre hesaplanarak Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 2,56 $\pm$ 0,18; 2,07 $\pm$ 0,25 ; 1,31 $\pm$ 0,22; 5,61 $\pm$ 0,49; 1,67 $\pm$ 0,26 ve 2,23 $\pm$ 0,34 olarak bulundu.

Tek başına tuz uygulaması idrar sodyumunda anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. BSZ ve LNNA gruplarının idrar sodyumları kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı. Tuz ve BSZ nin birlikte uygulanması diğer tüm gruplara göre idrar sodyumunu anlamlı olarak arttırdı (Tablo 4.7, Şekil 4.7).

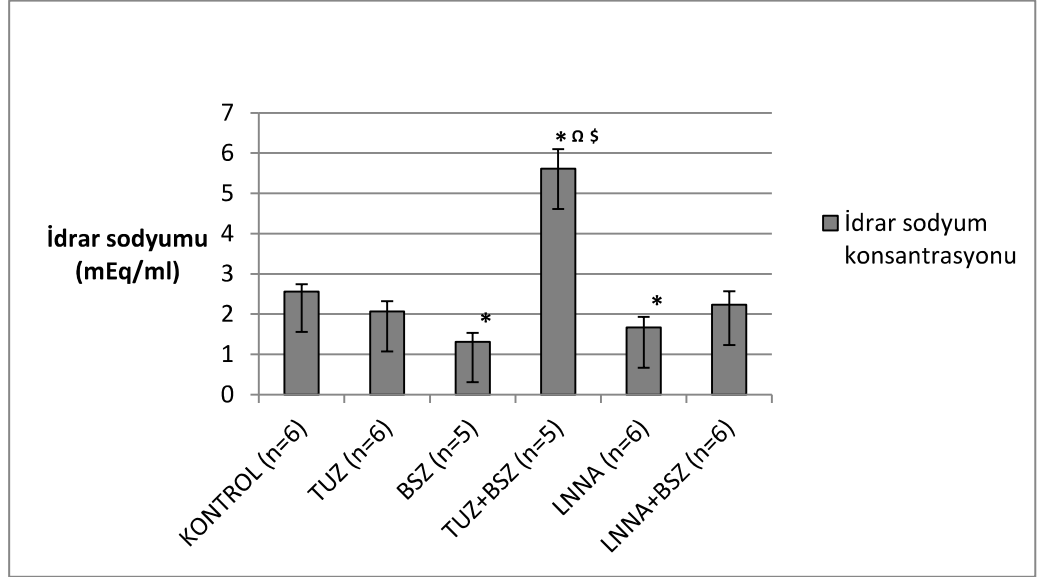
**Tablo 4.7:** Deneklerin 24 saatlik idrarlarındaki sodyum miktarı (mEq/L).

	<b>İdrar sodyum</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	2,56 $\pm$ 0,18
<b>TUZ (n=6)</b>	2,07 $\pm$ 0,25
<b>BSZ (n=5)</b>	1,31 $\pm$ 0,22*
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	5,61 $\pm$ 0,49* <sup>Ω</sup> <sup>§</sup>
<b>LNNA (n=6)</b>	1,67 $\pm$ 0,26*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	2,23 $\pm$ 0,34

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

<sup>Ω</sup>Tuz grubuna göre P<0,05

<sup>§</sup>BSZ grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.7:** Grupların 24 saatlik idrarlarındaki sodyum miktarı karşılaştırmalı sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

$\Omega$ Tuz grubuna göre  $P < 0,05$

§BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.4.1.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi:

Yüksek tuz uygulaması idrar sodyumunda anlamlı bir değişikliğe yol açmadı.

#### 4.4.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi:

Normal tuz alımı esnasında BSZ, idrar sodyumunu azaltırken, yüksek tuz alımında idrarla atılan sodyum miktarını arttırdı.



#### 4.4.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar sodyum miktarları üzerine etkisi:

BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin azalan idrar sodyum düzeylerini arttırarak kontrol grubu değerlerine döndürdü.

#### 4.4.2. Serum sodyum konsantrasyonu:

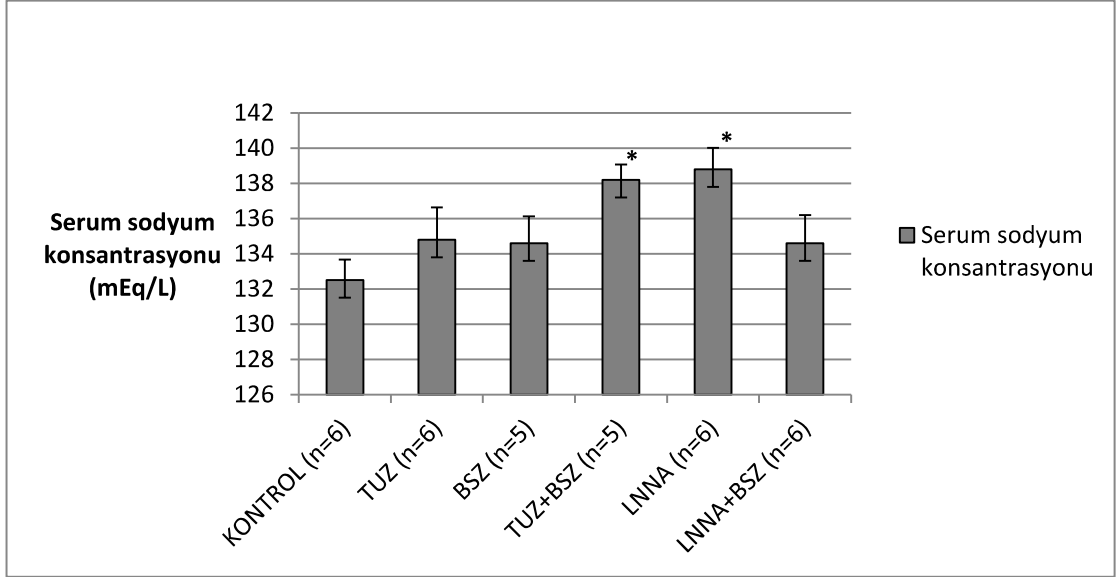
Serum sodyum konsantrasyonları, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla 132,5 $\pm$ 1,17; 134,8 $\pm$ 1,83 ; 134,6 $\pm$ 1,53; 138,2 $\pm$ 0,86; 138,8 $\pm$ 1,22 ve 134,6 $\pm$ 1,60 olarak ölçüldü.

Tuz ve BSZ uygulamaları tek başlarına serum sodyum konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmazken birlikte uygulandıklarında, kontrol grubuna göre serum sodyumunu anlamlı olarak arttırdı. LNNA uygulaması da serum sodyumunda anlamlı artışa neden oldu (Tablo 4.8, Şekil 4.8)

**Tablo 4.8:** Deneklerin serum sodyum konsantrasyonu (mEq/L).

	<b>Serum sodyum</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	132,5 $\pm$ 1,17
<b>TUZ (n=6)</b>	134,8 $\pm$ 1,83
<b>BSZ (n=5)</b>	134,6 $\pm$ 1,53
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	138,2 $\pm$ 0,86*
<b>LNNA (n=6)</b>	138,8 $\pm$ 1,22*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	134,6 $\pm$ 1,60

\*Kontrol grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.8:** Grupların karşılaştırmalı serum sodyumu sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.4.2.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi:

Yüksek tuz uygulaması serum sodyum konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.4.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi:

BSZ yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerin serum sodyum konsantrasyonlarını anlamlı olarak arttırdı.

#### 4.4.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum sodyum miktarları üzerine etkisi:

BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde artmış

olarak bulunan serum sodyumu değerlerini azaltarak kontrol grubu değerlerine döndürdü.

#### 4.4.3. 24 saatlik idrar üre değerleri:

24 saatlik idrar üre değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama± standart hata (SH) olarak sırasıyla 127,43±8,28; 77,80±3,90; 56,21±9,16; 86,15±3,64; 84,63 ve 87,89±7,40 olarak ölçüldü.

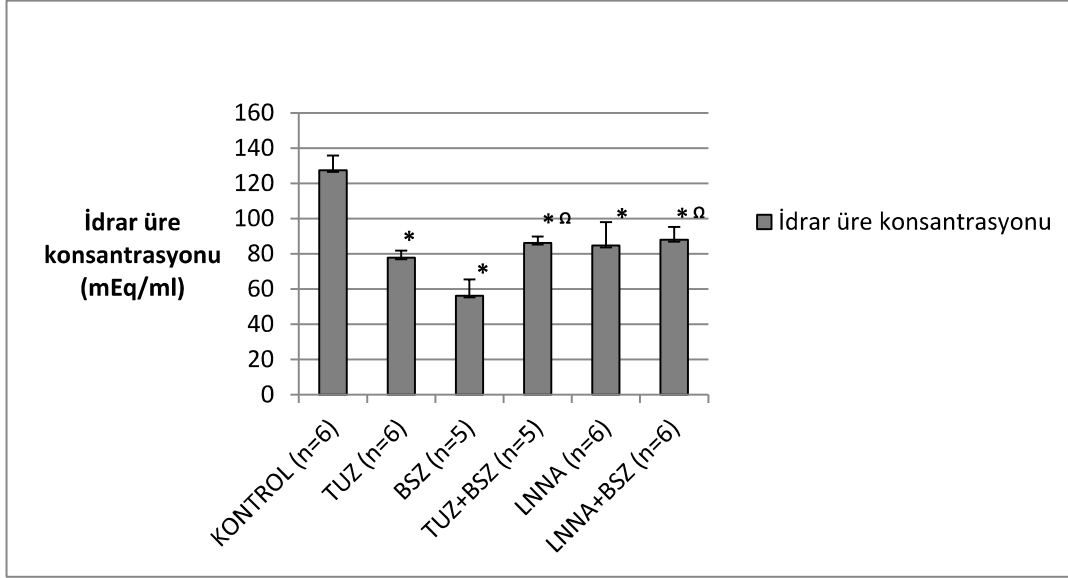
Tuz ve BSZ ayrı ayrı ve birlikte uygulandığında 24 saatlik idrar üre konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttılar. Tuz+BSZ uygulaması, BSZ grubuna göre idrar üre konsantrasyonunda anlamlı bir artışa neden oldu. LNNA nın tek başına ve BSZ ile birlikte uygulanması da idrar üre değerlerini anlamlı olarak azalttı (Tablo 4.9, Şekil 4.9).

**Tablo 4.9:** Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen ve günlük idrar miktarlarına göre düzeltilen üre değerleri (mEq/L).

	İdrar Üre
<b>KONTROL (n=6)</b>	127,43±8,28
<b>TUZ (n=6)</b>	77,80±3,90*
<b>BSZ (n=5)</b>	56,21±9,16*
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	86,15±3,64* <sup>Ω</sup>
<b>LNNA (n=6)</b>	84,63±13,32*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	87,89±7,40* <sup>Ω</sup>

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

<sup>Ω</sup>BSZ grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.9:** Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki üre düzeyleri.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

ΩBSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.4.3.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine etkisi:

Yüksek tuzlu diyet, 24 saatlik idrar üre değerlerinde anlamlı bir azalmaya neden oldu.

#### 4.4.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine etkisi:

Hem normal tuzlu hem de yüksek tuzlu diyetle beslenen gruplara BSZ uygulanması, 24 saatlik idrar üre değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttı.

#### 4.4.3.4. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar üre değerleri üzerine etkisi:

LNNA uygulanan grupta idrar üre değerleri anlamlı olarak azaldı. BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar üre düzeyleri üzerinde herhangi anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

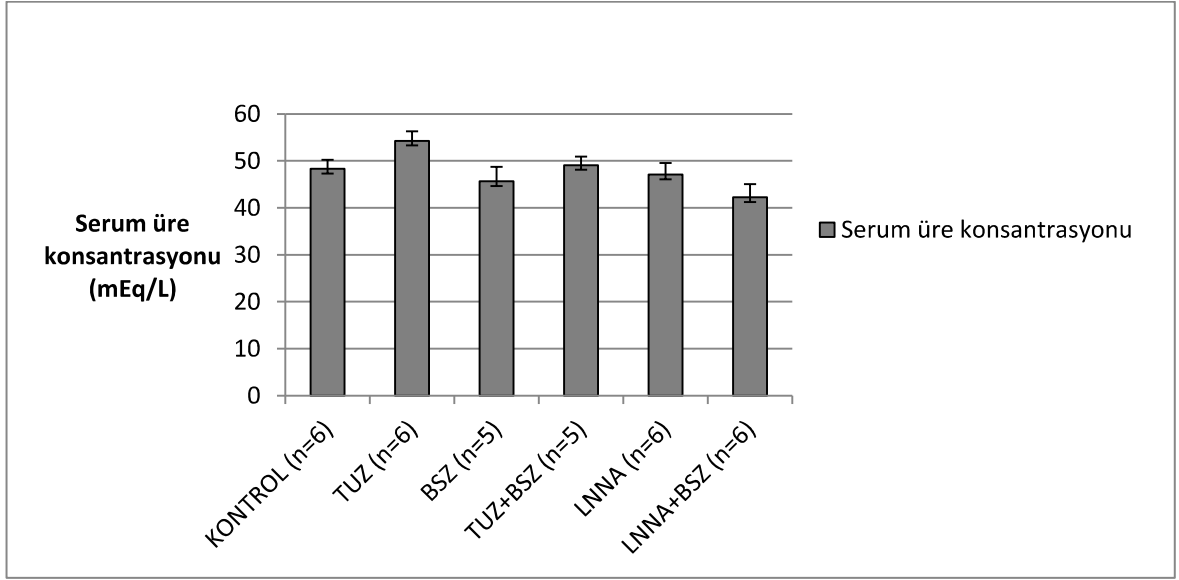
#### 4.4.4. Serum üre değerleri:

Serum üre değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama±standart hata (SH) olarak sırasıyla 48,33±1,89; 54,28±2,008 ; 45,66±3,05; 49,10±1,82; 47,08±2,44 ve 42,25±2,77 olarak ölçüldü.

Grupların serum üre değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı (Tablo 4.10, Şekil 4.10).

**Tablo 4.10:** Deneklerin serumlarından ölçülen üre konsantrasyonu (mEq/L).

	<b>Serum Üre</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	48,33±1,89
<b>TUZ (n=6)</b>	54,28±2,008
<b>BSZ (n=5)</b>	45,66±3,05
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	49,10±1,82
<b>LNNA (n=6)</b>	47,08±2,44
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	42,25±2,77



**Şekil 4.10:** Deneklerin serum örneklerinde ölçülen üre düzeyleri.

#### **4.4.4.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi:**

Yüksek tuz uygulaması, serum üre değerleri üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### **4.4.4.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi:**

Normal ve yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde BSZ uygulaması, serum üre değerlerinde herhangi anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.

#### **4.4.4.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum üre değerleri üzerine etkisi:**

BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum üre değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.4.5. İdrar kreatin değerleri:

24 saatlik idrar kreatin değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $1\pm 0,04$ ;  $0,65\pm 0,03$ ;  $0,51\pm 0,09$ ;  $0,73\pm 0,04$ ;  $0,77\pm 0,11$  ve  $0,85\pm 0,04$  olarak ölçüldü.

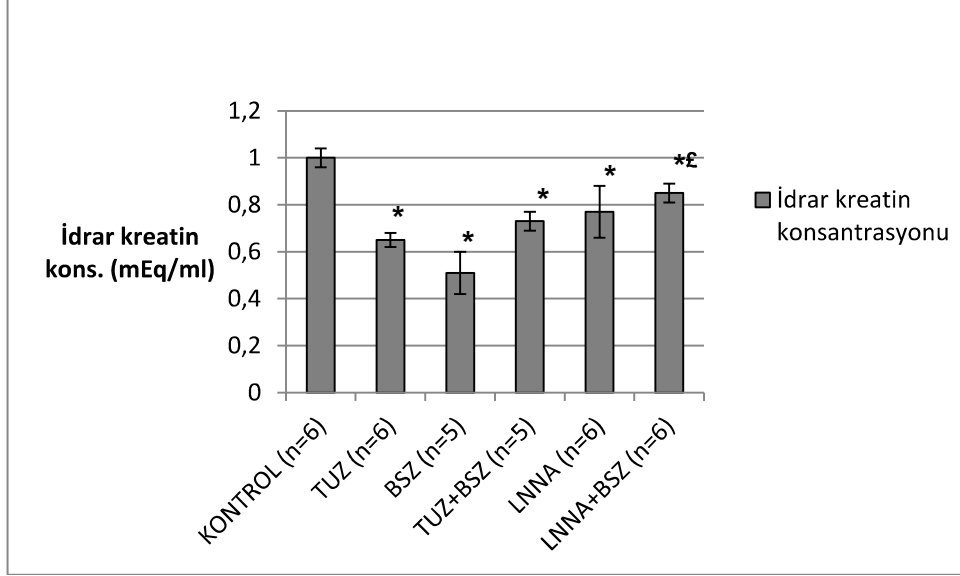
Tüm grupların 24 saatlik idrar kreatin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 4.11, Şekil 4.11).

**Tablo 4.11:** Deneklerin 24 saatlik idrarlarında ölçülen ve günlük idrar miktarlarına göre düzeltilen kreatin değerleri (mEq/L).

	İdrar Kreatin
<b>KONTROL (n=6)</b>	$1\pm 0,04$
<b>TUZ (n=6)</b>	$0,65\pm 0,03^*$
<b>BSZ (n=5)</b>	$0,51\pm 0,09^*$
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	$0,73\pm 0,04^*$
<b>LNNA (n=6)</b>	$0,77\pm 0,11^*$
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	$0,85\pm 0,04^{*\text{£}}$

\*Kontrol grubuna göre  $P<0,05$

£ BSZ grubuna göre  $P<0,05$



**Şekil 4.11:** Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin düzeyleri

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

£BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.4.5.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi:

Tuz uygulaması idrar kreatin değerlerini anlamlı olarak azalttı.

#### 4.4.5.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi:

BSZ, normal ve yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerin idrar kreatin değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.4.5.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin idrar kreatin değerleri üzerine etkisi:

BSZ uygulaması, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin idrar



kreatin değerlerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadi. Ancak bu grupta, tek başına BSZ uygulamasına göre, idrar kreatin değerleri anlamlı olarak arttı.

#### 4.4.6. Serum kreatin değerleri:

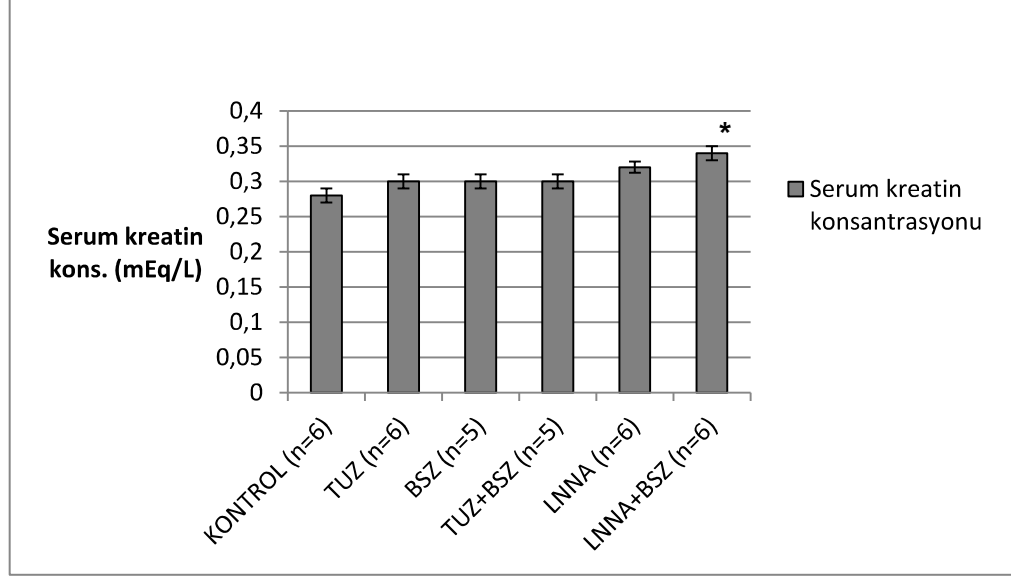
Serum kreatin değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama± standart hata (SH) olarak sırasıyla 0,28±0,01; 0,30±0,01; 0,30±0,01; 0,30±0,01; 0,32±0,008 ve 0,34±0,01 olarak ölçüldü.

Yalnızca LNNA + BSZ grubunda serum kreatin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 4.12, Şekil 4.12).

**Tablo 4.12:** Deneklerin serumlarından ölçülen kreatin konsantrasyonu (mEq/L).

	<b>Serum Kreatin</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	0,28±0,01
<b>TUZ (n=6)</b>	0,30±0,01
<b>BSZ (n=5)</b>	0,30±0,01
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	0,30±0,01
<b>LNNA (n=6)</b>	0,32±0,008
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	0,34±0,01*

\*Kontrol grubuna göre P<0,05



**Şekil 4.12:** Deneklerin serumlarında ölçülen kreatinin düzeyleri.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

#### **4.4.6.1. Yüksek tuz diyetinin deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi:**

Tuz uygulaması, serum kreatin değerleri üzerinde herhangi anlamlı bir etki oluşturmadı.

#### **4.4.6.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi:**

BSZ uygulaması, normal ve yüksek tuzla beslenen deneklerin serum kreatin değerleri üzerinde herhangi anlamlı bir etki oluşturmadı.

#### **4.4.6.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum kreatin değerleri üzerine etkisi:**

BSZ, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin serum kreatin değerlerini anlamlı olarak arttırdı.

#### 4.5. RENAL PARAMETRELER:

##### 4.5.1. Sodyum klirensi (CNa):

Sodyum klirensi değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $0,013\pm0,001$ ;  $0,010\pm0,001$ ;  $0,006\pm0,001$ ;  $0,028\pm0,002$ ;  $0,008\pm0,001$  ve  $0,011\pm0,001$  olarak hesaplandı.

BSZ tek başına uygulandığında sodyum klirensini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. Yüksek tuz diyeti verilen ratlara BSZ uygulandığında ise, sodyum klirensi, Tuz ve BSZ gruplarına göre anlamlı olarak arttı. LNNA uygulaması, sodyum klirensini anlamlı olarak azalttı (Tablo 4.13, Şekil 4.13).

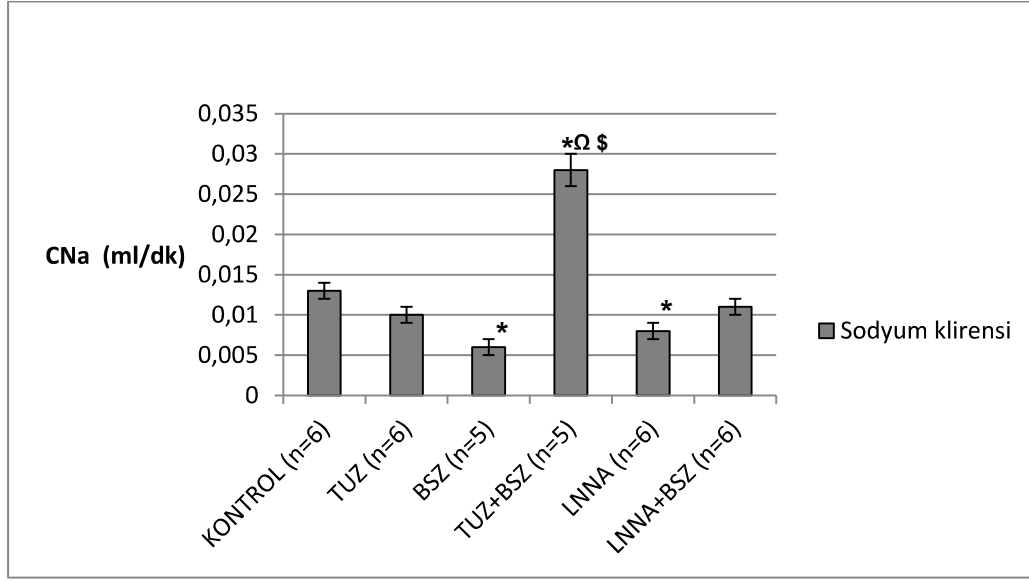
**Tablo 4.13:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan sodyum klirensi değerleri (mL/dk).

	CNa
<b>KONTROL (n=6)</b>	$0,013\pm0,001$
<b>TUZ (n=6)</b>	$0,010\pm0,001$
<b>BSZ (n=5)</b>	$0,006\pm0,001^*$
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	$0,028\pm0,002^{*\Omega \$}$
<b>LNNA (n=6)</b>	$0,008\pm0,001^*$
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	$0,011\pm0,001$

\*Kontrol grubuna göre  $P<0,05$

$^{\Omega}$ Tuz grubuna göre  $P<0,05$

$^{\$}$ BSZ grubuna göre  $P<0,05$



**Şekil 4.13:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan CNa: Sodyum klirensi karşılaştırmalı sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

ΩTuz grubuna göre  $P < 0,05$

\$BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.5.1.1. Yüksek tuz diyetinin sodyum klirensi üzerine etkisi:

Yüksek tuzlu diyet, sodyum klirensi üzerinde herhangi anlamlı bir etki oluşturmadı.

#### 4.5.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının sodyum klirensi üzerine etkisi:

Normal tuzlu diyetle beslenen deneklerde BSZ uygulaması sodyum klirensini anlamlı olarak azaltırken, yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde, tam tersine anlamlı bir artış meydana getirdi.

#### 4.5.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin sodyum klirensi değerleri üzerine etkisi:

BSZ, LNNA uygulaması ile sodyum klirensinde oluşan azalmayı düzelterek kontrol grubu değerlerine döndürdü.

#### 4.5.2. Fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa):

Fraksiyonel sodyum atılımı değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $0,005\pm0,0003$ ;  $0,007\pm0,0006$ ;  $0,006\pm0,0006$ ;  $0,016\pm0,001$ ;  $0,004\pm0,0002$  ve  $0,006\pm0,0008$  olarak hesaplandı.

Tuz+BSZ grubunun fraksiyonel sodyum atılımı, kontrol, tuz ve BSZ göre anlamlı şekilde artmış olarak bulundu (Tablo 4.14, Şekil 4.14).

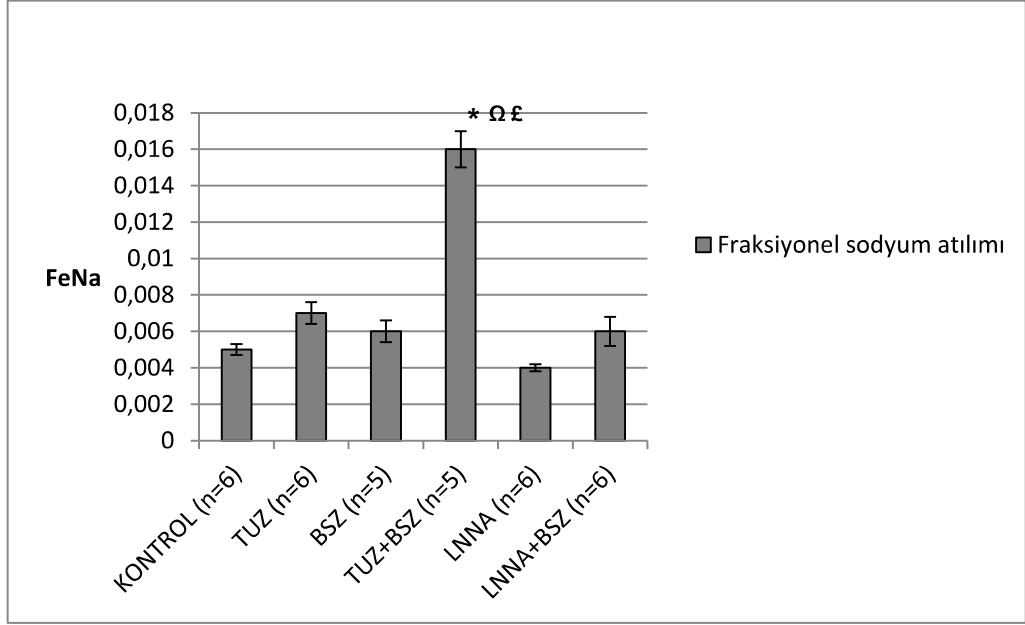
**Tablo 4.14:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan fraksiyonel sodyum atılımı değerleri.

	FeNa
<b>KONTROL (n=6)</b>	$0,005\pm0,0003$
<b>TUZ (n=6)</b>	$0,007\pm0,0006$
<b>BSZ (n=5)</b>	$0,006\pm0,0006$
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	$0,016\pm0,001^{*\Omega\xi}$
<b>LNNA (n=6)</b>	$0,004\pm0,0002$
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	$0,006\pm0,0008$

$\xi$ BSZ grubuna göre  $P<0,05$

\*Kontrol grubuna göre  $P<0,05$

$\Omega$ Tuz grubuna göre  $P<0,05$



**Şekil 4.14:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan FENa: Fraksiyonel sodyum atılımı karşılaştırmalı sütun grafiği

£BSZ grubuna göre P<0,05

\*Kontrol grubuna göre P<0,05

ΩTuz grubuna göre P<0,05

#### 4.5.2.1. Yüksek tuz diyetinin fraksiyonel sodyum atılımı üzerine etkisi:

Yüksek tuz diyeti verilen ratların fraksiyonel sodyum atılımlarında herhangi anlamlı bir değişiklik oluşmadı.

#### 4.5.2.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının fraksiyonel sodyum atılımı üzerine etkisi:

BSZ, normal tuzlu diyetle beslenen ratların fraksiyonel sodyum atılımı değerlerinde herhangi anlamlı bir değişikliğe yol açmazken, yüksek tuzlu diyetle beslenen ratların fraksiyonel sodyum atılımlarını anlamlı olarak arttırdı.

#### 4.5.2.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin fraksiyonel sodyum atılımı değerleri üzerine etkisi:

LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde BSZ uygulaması, fraksiyonel sodyum atılımı üzerinde herhangi anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.5.3. Glomerüler filtrasyon hızı:

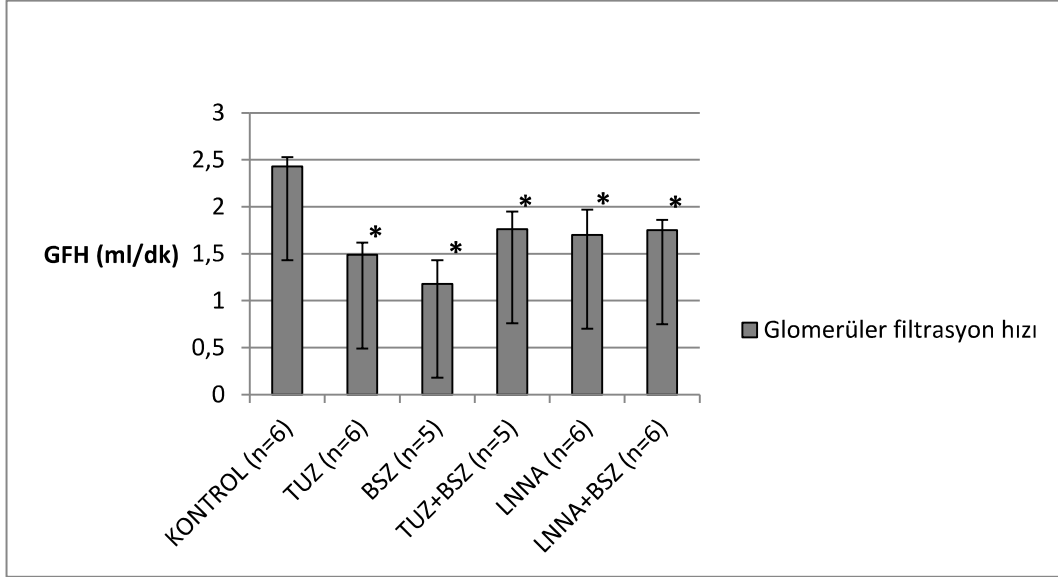
Glomerüler filtrasyon hızları, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $2,43\pm 0,10$ ;  $1,49\pm 0,13$ ;  $1,18\pm 0,25$  ve  $1,76\pm 0,19$  olarak hesaplandı.

Tüm gruplarda glomerüler filtrasyon hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (Tablo 4.15, Şekil 4.15).

**Tablo 4.15:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal parametreler kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri (mL/dk).

	<b>GFH</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	$2,43\pm 0,10$
<b>TUZ (n=6)</b>	$1,49\pm 0,13^*$
<b>BSZ (n=5)</b>	$1,18\pm 0,25^*$
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	$1,76\pm 0,19^*$
<b>LNNA (n=6)</b>	$1,70\pm 0,27^*$
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	$1,75\pm 0,11^*$

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$



**Şekil 4.15:** Deneklerin serum ve idrarında ölçülen biyokimyasal değerler kullanılarak hesaplanan GFR: Glomerüler filtrasyon hızı karşılaştırmalı sütun grafiği.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.5.3.1. Yüksek tuz diyetinin glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisi:

Yüksek tuzlu diyet, glomerüler filtrasyon hızında anlamlı azalmaya neden oldu.

#### 4.5.3.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının glomerüler filtrasyon hızı üzerine etkisi:

Hem normal hem de yüksek tuzlu diyetle beslenen ratlarda BSZ uygulaması glomerüler filtrasyon hızını anlamlı olarak azalttı.

#### 4.5.3.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin glomerüler filtrasyon hızları üzerine etkisi:



LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde BSZ uygulaması glomerüler filtrasyon hızı üzerinde herhangi anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

## **4.6. KROMATOĞRAFİK İNCELEMELER:**

### **4.6.1. 24 saatlik idrar dopamin miktarları:**

Yirmi dört saatlik idrarda dopamin değerleri, Kontrol, Tuz, BSZ, Tuz+BSZ, LNNA, LNNA+BSZ grupları için ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak sırasıyla  $9,03\pm3,68$ ;  $10,05\pm4,10$ ;  $4,04\pm1,64$ ;  $23,8\pm10,84$ ;  $47,9\pm19,5$  ve  $11,62\pm4,74$  olarak ölçüldü.

BSZ ve tuzun ayrı ayrı uygulanmaları idrar dopamin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Ancak bu iki ajanın birlikte uygulanmaları idrar dopaminini kontrol, tuz ve BSZ gruplarına göre anlamlı olarak arttırdı. LNNA uygulanan deneklerin idrar dopaminleri anlamlı olarak arttı (Tablo 4.16, Şekil 4.16).

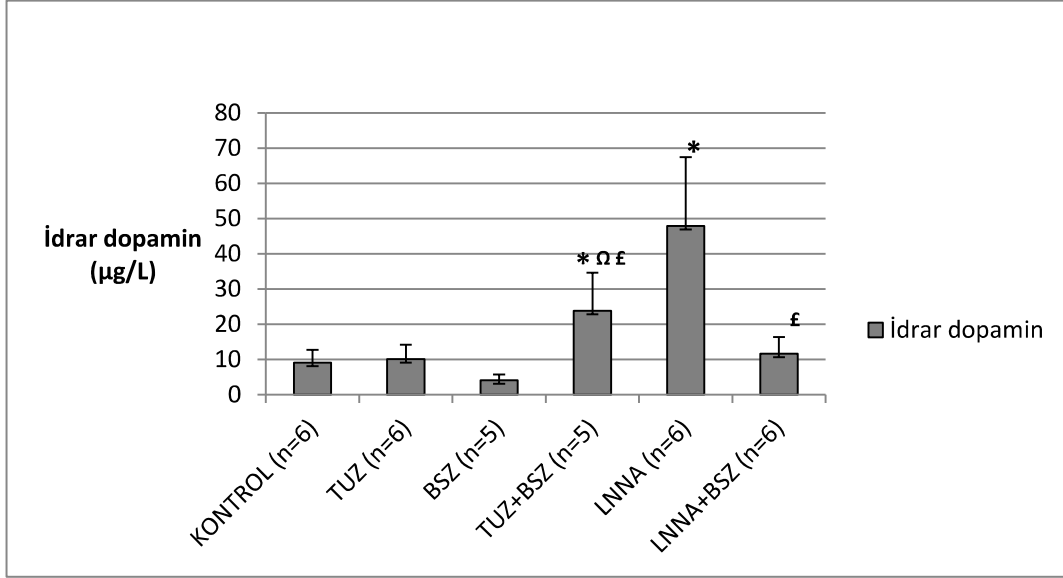
**Tablo 4.16:** Deneklerin 24 saatlik idrarlarında kromatografik olarak ölçülen dopamin düzeyleri ( $\mu\text{g/L}$ ).

	<b>İdrar dopamin</b>
<b>KONTROL (n=6)</b>	9,03 $\pm$ 3,68
<b>TUZ (n=6)</b>	10,05 $\pm$ 4,10
<b>BSZ (n=5)</b>	4,04 $\pm$ 1,64
<b>TUZ+BSZ (n=5)</b>	23,8 $\pm$ 10,84* <sup>Ω</sup> £
<b>LNNA (n=6)</b>	47,9 $\pm$ 19,5*
<b>LNNA+BSZ (n=6)</b>	11,62 $\pm$ 4,74£

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>Ω</sup>Tuz grubuna göre  $P < 0,05$

£BSZ grubuna göre  $P < 0,05$



**Şekil 4.16:** Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen dopamin düzeyleri.

\*Kontrol grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>Ω</sup>Tuz grubuna göre  $P < 0,05$

<sup>£</sup>BSZ grubuna göre  $P < 0,05$

#### 4.6.1.1. Yüksek tuz diyetinin 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi:

Yüksek tuz uygulaması idrar dopamin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

#### 4.6.1.2. Normal ve yüksek tuzlu diyet alan gruplarda BSZ uygulamalarının 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi:

BSZ uygulaması, normal tuzlu diyetle beslenen ratların idrar dopamin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, yüksek tuzlu diyet verilen grupta ise idrar dopamin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu.

#### **4.6.1.3. BSZ uygulamasının, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerin 24 saatlik idrar dopamin miktarları üzerine etkisi:**

LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde BSZ uygulaması, LNNA uygulaması ile artmış olarak bulunan idrar dopamin düzeylerini azaltarak kontrol grubu değerlerine döndürdü.

## 5.TARTIŞMA

Normal ve yüksek ( % 0.8 ve % 4 ) olmak üzere iki farklı oranda tuz içeren yemle beslenen Wistar ratlarda yapılan bu çalışmada: Normal tuz diyeti verilen kontrol grubunda, 10 gün süreyle benserazid uygulamasıyla ve tek başına yüksek tuz diyeti uygulanan grupta kan basıncı anlamlı olarak değişmezken; yüksek tuzla beslenen ratlarda 10 gün süreyle benserazid uygulaması kan basıncını anlamlı olarak artırmıştır. Periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü benserazidin yüksek tuz diyeti verilen ratlarda kan basıncını anlamlı olarak artırması önemlidir. İlginç olarak bu grupta, yüksek tuz uygulanan kontrol grubuna göre, benserazid uygulaması sonucu günlük su alımı azalmış, idrar miktarı artmış ve su tutulumu anlamlı olarak azalmıştır. Aynı zamanda, idrarla tuz atılımı, CNa ve FeNa anlamlı olarak artmıştır. Buna rağmen serum sodyum düzeyi, normal ve yüksek tuz gruplarına göre, bu grupta anlamlı olarak yüksektir. Yüksek tuz, benserazid ve kontrol gruplarına göre; Yüksek tuz ve benserazid uygulanan grupta idrar dopamin düzeyleri de anlamlı olarak yüksektir. İdrar dopamini intrarenal dopamin sentezinin göstergesidir (110,111). Benserazid uygulamasının idrar dopamin düzeylerini düşürmesi beklenirdi (26,27,102). Nitekim, normal tuz diyeti uygulanan grupta benserazid uygulaması, istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da, idrar dopamin düzeyini belirgin olarak düşürmüştür. Yüksek tuz uygulamasının ise idrar dopamin düzeylerini yükselttiği bilinmektedir (72,112). Bu çalışmada, tek başına yüksek tuz diyeti uygulanan grupta idrar dopamin düzeyleri anlamlı olarak artmamıştır. Bu çelişkili sonuçlar, bu çalışmada uygulanan farklı diyetlerin tuz oranlarının düşüklüğünden, sıçanların yedikleri yem miktarına bağlı olarak aldıkları tuz miktarının değişmesinden kaynaklanmış olabilir. Kilo alımında % artışlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek tuz diyeti uygulanan grubun % kilo artışının kontrol ve benserazid uygulanan gruplara oranla daha düşük olması, bu grup deneklerinin daha az yem yediklerini, dolayısıyla istenilen miktarda tuz yüklemesi yapılamadığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, yüksek tuz diyeti normal diyetten 5 kat fazla tuz içermektedir. Literatürde daha yüksek tuz diyetleri uygulanmıştır (26,113,114). Ön çalışmalarda, % 8 oranında tuz yüklemesinin diyare oluşturduğu gözlemlendiğinden bu çalışmada %4'lük tuz diyeti

uygulanması uygun görünmüştür. Ayrıca, bu oran insan tuz tüketimine daha yakın değerlerdedir. Bu oranda ve sürede yüksek tuz diyetinin kan basıncını artırması beklenmez (26,47). Ancak, %4' lük tuz diyetine eklenen benserazid uygulaması 10 gün içinde kan basıncını anlamlı olarak artırmıştır. Bu grupta, idrarla sodyum atılımının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. CNa ve FeNa' nın anlamlı olarak artması da, tuz atılımının yüksekliğini vurgulamaktadır. Tuz atılımının yüksekliğini vurgulayan bu bulgular, bu grupta tuz yüklemesinin etkin bir şekilde gerçekleştirildiğini göstermekle birlikte tuz atılımının da etkinliğine işaret etmektedir. Buna rağmen, bu yüksek tuz atılımı, serum sodyum konsantrasyonundaki yükselmeyi önleyememiştir. On gün gibi kısa süreli tuz uygulamalarında serum sodyum konsantrasyonlarının yükselmesi beklenen bir durum değildir (26,47). Ayrıca, bu grupta, günlük su alımı azalmış idrar çıkışı değişmemiş dolayısıyla su tutulumu azalmıştır. Bu bulguların, kan basıncı artışının plazma hacmiyle ilişkili olmadığını düşündürmesi, kan basıncındaki bu artışın açıklamasını zorlaştırmaktadır. Tuz atılımı ve kan basıncının düzenlenmesinde, renal dopaminerjik sistemin yanında, endojen kardiyotonik steroidlerin de önemli rol oynadığı bilinmektedir (115-117). Bu endojen maddeler, yüksek tuz alımına bağlı olarak sentez edilip salınmakta ve böbrekten tuz atılımını attırmanın yanısıra, vasküler endotel hücreleri üzerine proliferatif etki göstermek suretiyle, kısa ve sonrasında uzun dönemde kan basıncı artışına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da, yüksek tuzlu diyet verilen deneklerde, benserazid uygulamasıyla tuz atılımının artmasına rağmen kan basıncında oluşan yükselme, yüksek tuz alımına bağlı olarak salınan endojen steroidlerin etkisiyle açıklanabilir; üstelik bu grubun serum sodyum konsantrasyonu anlamlı olarak yükselmiştir. Yine, bu grupta, benserazid uygulamasına rağmen oluşan tuz atılımı artışı, artmış kan basıncıyla ilişkili basınç- natriürezden kaynaklanmış olabilir. Nitekim benserazid, normal tuz içeren diyetle beslenen ratlarda, günlük su alımını ve idrar çıkışını kontrol grubuna göre azaltmış su tutulumunu değiştirmemiştir. Ancak, serum sodyum konsantrasyonunu ve FeNa'yı değiştirmeden, idrarla günlük sodyum atılımını ve CNa'yı anlamlı olarak azaltmıştır. Bu bulgular, benserazid uygulamasının sodyum yüklemesi yapılmayan ratlarda, sodyum atılımını azaltarak, tutulumunu

artırdığına işaret etmektedir ve bu durum serum sodyum konsantrasyonunda artış oluşturmada gerçekleşmektedir. Böylece, intrarenal dopaminerjik sistemin etkinliğinin bazal şartlarda daha belirgin olduğu, artan tuz yüklemelerinde aktivite artışının üst sınırı olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada verilen yüksek tuz diyetinde, benserazid uygulaması, idrarla tuz atılımda bir artış oluşturmuş beraberinde su tutulumu azalmış, bunun sonucunda serum sodyum konsantrasyonu anlamlı olarak artmıştır. Bundan dolayı, bu grupta anlamlı olarak yükselen kan basıncı plazma hacmiyle değil, artan serum sodyum konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Nitekim, artmış serum sodyumunun, endojen kardiyotonik steroidler olarak bilinen ouabain ve marinobufageninin sentez ve salınımını arttırarak kan basıncında yükselmeye neden olduğu bilinmektedir (115-119). Elde edilen tüm bu verilerin ışığında; yüksek tuzlu diyetle birlikte benserazid uygulanan grupta meydana gelen kan basıncı artışının nedeni, benserazidin etkisinden ziyade, yüksek tuz alımına bağlı olarak, endojen kardiyotonik steroidler gibi diğer natriüretik ve hipertansif mekanizmaların devreye girmesi olabilir.

Bu çalışmada, diğer bir seride benserazidin, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde kan basıncı, su-tuz dengesi ve renal dopaminerjik sistem üzerine olan etkileri de ayrıca araştırılmıştır. LNNA'nın, nitrik oksit sentezinin anahtar enzimi olan nitrik oksit sentaz enzimini inhibe etmek suretiyle, kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan endotelial nitrik oksitin sentezini bozduğu ve bu şekilde vasküler direnç artışı ile birlikte kan basıncında yükselme oluşturduğu bilinmektedir (120-122). Bu çalışmada da, literatürle uyumlu şekilde, LNNA uygulaması ile, 10 gün boyunca kronik NOS inhibisyonu yapılan deneklerin kan basınçları beklendiği gibi anlamlı olarak artmıştır. Beraberinde, ratlarda idrarla atılan sodyum miktarları ve sodyum klirensleri anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgular literatürle uyumludur (47,123,124). Ek olarak, serum sodyum konsantrasyonunda anlamlı artış tespit edilmiştir. Yine bu grupta, günlük su alımları ve idrar miktarları anlamlı olarak azalmıştır. Eldeki veriler değerlendirildiğinde, LNNA uygulaması ile kronik NOS inhibisyonu yapılan bu deneklerde, tuz retansiyonu olduğu aşıkardır. Ancak tuz retansiyonu ile birlikte neden su tutulumu gelişmediğini açıklamak oldukça

zordur. LNNA ile benserazid birlikte uygulandığında, LNNA ile oluşan günlük idrar miktarındaki azalmayı benserazid anlamlı olarak düzeltmiş fakat su alımı üzerinde herhangi anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Beklenenin aksine, benserazid uygulaması, LNNA uygulaması sonucu azalmış olan idrar sodyumu ve sodyum klirensinde düzelme meydana getirmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak, LNNA ile oluşan serum sodyum konsantrasyonu artışı benserazidle düzelerek kontrol değerlerine dönmüştür. Sonuçta, benserazid, LNNA uygulaması ile vücutta oluşan tuz retansiyonunu düzeltmiş gibi görünmektedir. Bu durumda, her ne kadar benserazidin, LNNA ile oluşturulan kan basıncı artışını da düzeltmesi beklense de, kan basıncı üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır. LNNA uygulaması ile hipertansiyon gelişimindeki önemli mekanizmalardan birinin sempatik aktivite artışı olduğu bilinmektedir (46,125,126). Oktar ve arkadaşları da, yaptıkları bir çalışmada, 15 gün süreyle yaklaşık 15 mg/kg/gün dozda LNNA uygulanmasıyla kronik NOS inhibisyonu yapılan ratlarda oluşan kan basıncı artışının, santral sempatolitik etkili bir ajan olan klonidin ile önlendiğini göstermiş ve bu tip hipertansiyon modelinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kan basıncı artışı üzerinde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (123). Bu çalışmada da, LNNA ile hipertansiyon oluşturulan gruba benserazid uygulaması yapıldığında, LNNA ile oluşan tuz retansiyonu düzelmesine ve tuz atılımı artmasına rağmen kan basıncındaki yüksekliğin devam etmesi, sempatik sinir sisteminde oluşmuş olabilecek aktivite artışı ile açıklanabilir. Dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü benserazidin, adrenerjik sinir uçlarında katekolamin sentezini de etkileyebileceği ve sempatik aktiviteyi düşürebileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, benserazidin, LNNA ile oluşturulan kan basıncı artışını önleyememesi, uygulanan dozlarda, adrenerjik sinir uçlarında katekolamin sentezini yeteri kadar etkileyemediğine işaret etmektedir.

Yüksek tuz alımıyla idrarla dopamin atılımının arttığı bilinmektedir. Siragy ve arkadaşları, izotonik çözelti ile oluşturulan akut volüm ekspansiyonu veya artmış diyet sodyumuna bağlı olarak oluşan diürezde, dopaminin idrarla atılımının da arttığını göstermişlerdir (73). Ancak bizim çalışmamızda, yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde, beklenenin aksine, idrarla atılan dopamin



düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Bunun nedeni, yukarıda bahsedildiği gibi, tuz grubunda bulunan ratların yedikleri yem miktarındaki azalmaya bağlı olarak yeterli tuz yüklemesinin gerçekleştirilemesi olabilir.

Benserazidin, dopaminin sentezinde yer alan dopa dekarboksilaz enzimini inhibe etmesi nedeniyle dopamin sentezini azaltıcı etkiye sahip bir molekül olduğu bilinmektedir. Nitekim Eklöf ve arkadaşları, dopamin D1 reseptör agonisti olan fenoldopam uygulamasıyla idrarla sodyum atılımında oluşan artışın, benserazid uygulamasıyla normale döndüğünü göstermişlerdir (27).

Yine bir dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa'nın, idrarla atılan dopamin miktarlarını azalttığı da bilinmektedir (26,102). Ancak, benserazidin tek başına kullanıldığında, idrarla dopamin atılımı üzerine etkisini gösteren bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu çalışmada, eldeki bilgiler ışığında, benserazidin renal dopamin sentezinde azalmaya neden olarak renal dopaminerjik sistemin çalışmasını zaafiyete uğratabileceği ve böylece idrarla atılan dopamin miktarlarının azalabileceği hipotez edilmiştir. Nitekim, normal tuzlu diyetle birlikte benserazid uygulanan grupta, idrarla atılan dopamin miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin bir azalma oluşmuştur. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlılık kazanamamasının nedeni, uygulanan dozda ve sürede benserazidin dopamin sentezi üzerinde beklenen düzeyde bir inhibisyon gerçekleştirilememiş olması olabilir. Yüksek tuzlu diyetle beslenen deneklerde benserazid uygulanması ise, beklenenin aksine, idrarla atılan dopamin miktarlarını anlamlı olarak arttırmıştır. Yine, bu grupta idrarla sodyum atılımı, sodyum klirensi ve fraksiyonel sodyum atılımı da anlamlı olarak artış göstermiştir. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, renal dopaminerjik sistem aktivitesi üzerinde bir inhibisyon oluşmadığından bahsedilebilir. İn vivo çalışmalarda kullanılan ilaç dozlarının belirlenmesi oldukça zordur ve asıl hedeflenen etki yanında, bilinmeyen başka mekanizmaların da etkilenecek beklenmeyen bazı sonuçların da ortaya çıkması karşılaşılabilecek bir durumdur. Bu çalışmada benserazid dozu belirlenirken, insanlarda Parkinson tedavisinde dopa dekarboksilazı inhibe etmek için kullanılan dozlar göz önüne alınmıştır. Ancak, bu çalışmada 10 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda uygulanan benserazid, renal dopamin sentezini inhibe

etmekte yetersiz kalmış olabilir Bunun yanında, bilmediğimiz çeşitli mekanizmaların renal dopamin sentezindeki azalmaya müdahale etmesi ve sentezi arttırmak yönünde etki göstermesi veyahut benserazide karşı tolerans gelişimi, benserazidin yıkımında artma ve/veya yarı ömründe azalma gibi bir takım farmakokinetik mekanizmalara bağlı olarak, benserazidin dopa dekarboksilaz üzerindeki inhibitör etkisi kalıcılık göstermiyor olabilir. Nitekim, Ho ve arkadaşları, karbidopa ile yaptıkları 7 günlük bir çalışmada, karbidopa uygulanan grupta, çalışmanın ilk 5 gününde anlamlı olarak azalan idrarla dopamin atılımının, nedeni bilinmeyen bir şekilde, 5 günden sonra yükseldiğini göstermişlerdir (26). On gün süresince yapıldığı da göz önüne alınarak, her ne kadar ilk 5 gün içerisinde ölçüm yapılmadığı için kantitatif olarak gösterilemese de, bizim çalışmamızda da, yüksek tuz ile birlikte benserazid uygulanan grupta ilk günlerde idrar dopamin miktarları azalmış ve çalışmanın sonuna doğru artış göstermiş olabilir.

Diğer bir seri çalışmada, LNNA uygulaması ile hipertansiyon oluşturulan deneklerde benserazid uygulamasının günlük idrar dopamin düzeyleri üzerine etkisi de incelenmiştir. Normal tuzlu diyetle birlikte benserazid verilen deneklerde, günlük idrarla atılan dopamin miktarları anlamlı olarak artmıştır. Ancak renal dopamin sentezindeki bu artışa rağmen, idrar sodyum konsantrasyonu ve sodyum klirensi ise anlamlı olarak azalmıştır. Kronik NOS inhibisyonu uygulaması ile reaktif oksijen türlerinde (ROS) artış oluşabileceği ve bu artışa bağlı olarak oksidatif stres gelişebileceği bilinmektedir (128,129). Wojcicka ve arkadaşları, NO sentez inhibitörleri ile oluşturulan hipertansiyonda plazma, renal medulla ve renal kortekste oksidatif stress belirteçlerinin nasıl değiştiğini araştırdıkları çalışmalarında, NOS inhibisyonu yapılan deneklerde, bu parametrelerin renal kortekste belirgin şekilde arttığını göstermişlerdir (130). Ayrıca, oksidatif stres gelişiminin, dopamin D1 reseptörlerinin G protein ile kenetlenmesini bozarak, reseptörün aktivitesini azalttığı ve/veya inhibe ettiği de bilinmektedir (131-133). Bu inhibisyona bağlı olarak, böbrekte sentezlenen dopamin, reseptör üzerinde etki gösterememektedir. Bu çalışmada, oksidatif stres gelişimini göstermesi açısından değerli olan parametrelere bakılmamıştır ancak LNNA uygulanan grupta, idrar dopamin konsantrasyonunun artmasına

rağmen idrarla sodyum atılımlarının azalması ve hipertansiyon gelişmesi, bu grupta kronik LNNA uygulaması nedeniyle dopamin D1 reseptörlerinde aktivite bozukluğu geliştiğini düşündürebilir. Reseptör aktivitesinin azalması, renal dopamin sentezinin artmasını, ancak buna rağmen dopaminin idrarla tuz atılımını gerçekleştirememesini açıklayabilir. LNNA ile hipertansiyon oluşturulan ratlarda benserazid uygulaması ise, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, idrar dopamin konsantrasyonlarını belirgin şekilde azaltmıştır. Yine bu grupta, günlük idrarda atılan sodyum miktarı ve sodyum klirensi de anlamlı olarak azalmıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dopa dekarboksilaz inhibitörü benserazidin su-tuz dengesi, kan basıncı ve renal dopaminerjik sistem üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, 10 gün süreyle benserazid uygulamasıyla:

1) Normal tuzlu diyetle beslenen ratlarda kan basıncı üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı, idrarla sodyum atılımının azaldığı ancak serum sodyum konsantrasyonunun değişmediği ve günlük idrarla atılan dopamin düzeylerinin azaldığı,

2) Yüksek tuz diyeti verilen ratlarda ise serum sodyum konsantrasyonlarının ve kan basıncının anlamlı olarak yükseldiği,

ilk defa gösterilmiştir.

Bu bulgular, 10 gün süreyle benserazid uygulamasının sodyum yüklemesi yapılmayan ratlarda, sodyum atılımını azaltarak, tutulumunu artırdığına işaret etmektedir ve bu durum serum sodyum konsantrasyonunda artış oluşturmaktan gerçekte gerçekleşmektedir. Tuz yüklemesi arttığında ise hem serum sodyum konsantrasyonu hem de kan basıncı artmaktadır. Bu sonuçlar, intrarenal dopaminerjik sistemin bazal şartlarda etkin olduğunu, artan tuz yüklemelerinde etkinliğinin artabileceğini ancak bu artışın bir üst sınırı olduğunu düşündürmektedir. Vücutta su-tuz dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesinde, intrarenal dopaminerjik sistem, renin-anjiyotensin aldosteron gibi sistemlerin yanında endojen kardiyotonik steroidler ve beyin aldosteron sistemi gibi henüz tam olarak aydınlatılmamış diğer mekanizmaların da katılımcı oldukları üzerinde durulmaktadır. Bu sistemlerin ve birbirleriyle etkileşimlerinin açıklığa kavuşturulabilmesi ve intrarenal dopaminerjik sistemin tüm bu mekanizmalar içerisinde etki profilinin tespit edilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. HAUCK C, FRISHMAN WH. Systemic hypertension : The roles of salt, vascular Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase and the endogenous glycosides, ouabain and marinobufagenin. *Cardiology in Review* 2012;20: 130-138.
2. ITURBE BR, VAZIRI ND. Salt-sensitive hypertension—update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 992–995.
3. CHOI MR, MEDICI C, GIRONACCI MM, CORREA AH, FERNANDEZ BE. Angiotensin II regulation of renal dopamine uptake and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity. *Nephron Physiol* 2009;111: 53-58.
4. REDDY S, MOORE NS, MILDENBERGER S, WILLIS N, GYORY AZ. Acute volume expansion and salt-loading studies in rats. *Nephron* 1998;79:192–200.
5. IBARRA F, CRAMBERT S, EKLÖF AC, LUNDQUIST A, HANSELL P, HOLTBACK U. Prolactin, a natriuretic hormone, interacting with the renal dopamine system. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1700–1707.
6. WEINBERGER MH, MILLER JZ, LUFT FC, et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*. 1986; 8(Suppl II):127–134.
7. WEINBERGER MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996 Mar; 27(3 Pt 2):481–90.
8. OKI K, SANCHEZ EPG, SANCHEZ CEG. The role of mineralocorticoid action in the brain in salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 January ; 39(1): 90–95.
9. CHUGH G, LOKHANDWALA MF, ASGHAR M. Altered Functioning of Both Renal Dopamine D1 and Angiotensin II Type 1 Receptors Causes Hypertension in Old Rats. *Hypertension*. 2012;59:1029-1036.
10. HARRIS RC. Abnormalities in renal dopamine signaling and hypertension: The role of GRK4. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012, 21:61–65.

11. ZHANG Y, YUAN Z, GE H, REN Y. Effects of long-term ouabain treatment on blood pressure, sodium excretion, and renal dopamine D1 receptor levels in rats. *J Comp Physiol B* (2010) 180:117–124.
12. LEENEN FH, RUZICKA M, HUANG BS, The brain and salt sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:129-135.
13. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
14. HADDY FJ, PAMNANI MB, Role of dietary salt in hypertension. *Journal of the American College of Nutrition* 1995; 14:428-438.
15. CONWAY J, Hemodynamic consequences of induced changes in blood volume. *Circulation Research* 1966; 18:190-198.
16. CHEN J, GU D, HUANG J, RAO DC, JAQUISH CE, HIXSON JE, CHEN CS, CHEN J, LU F, HU D, RICE T, KELLY TN, HAMM LL, WHELTON PK, HE J, Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study, *Lancet* 2009; 373: 829-835.
17. WHELTON PK, HE J, APPEL LJ, et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882–1888.
18. KAWASAKI T, DELEA CS, BARTTER FC, SMITH H: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64:193-198.
19. MISSALE C, NASH SR, ROBINSON SW, JABER M, CARON MG, Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews* 1998; 78, 189-225.
20. PIVONELLO R, FERONE D, LOMBARDI G, COLAO A, LAMBERTS SWJ, HOFLAND LJ, Novel insights in dopamine receptor physiology, *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 13-21.

21. HUSSAIN T, LOKHANDWALA MF. Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228:134–142.
22. HOLTBACK U, APERIA AC, Paracrine regulation of renal function by dopamine. *Seldin and Giebisch's The Kidney*, 2008; Chapter 18.
23. PESTANA M, JARDIM H, CORREIA F, COELHO MAV, DA SILVA PS. Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 53-59.
24. APERIA AC, Intrarenal Dopamine: A Key Signal in the Interactive Regulation of Sodium Metabolism, *Annu. Rev. Physiol.* 2000; 62:621–647.
25. JOSE PA, RAYMOND JR, BATES MD, APERIA A, FELDER RA, CAREY RM. The renal dopamine receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992;2:1265-1278.
26. HO CS, BUTT A, YEMANE KS, SWAMINATHAN R. Effect of Carbidopa on the Excretion of Sodium, Dopamine, and Ouabain-Like Substance in the Rat. *Hypertension.* 1997;30: 1544-1548.
27. EKLÖF AC. The natriuretic response to a dopamine DA1 agonist requires endogenous activation of dopamine DA2 receptors. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 311-314.
28. HERMANN M, FLAMMER A, LUSCHER TF. Nitric oxide in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006; Suppl:4 Vol:8 No:12.
29. KLAHR S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 60-62.
30. THIBODEAU GA, Patton KT (2007) *Anatomy and Physiology*. Sixth edition. Mosby Elsevier, St Louis MO.
31. HENDRY C et al (2012) Blood vessels, circulation and blood pressure. *Nursing Standard.* 27, 2012; 11: 35-40.
32. TORTORA GJ, DERRICKSON BH (2009) *Principles of Anatomy and Physiology: Organisation, Support and Movement and Control Systems of the*

Human Body. Twelfth edition. John Wiley and Sons, Hoboken NJ.

33. WAUGH A, GRANT A (2006) Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness. Tenth edition. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh.

34. LIP GREGORY YH, NADAR S. Hypertension. Oxford University press, 2009, LONDON.

35. MAC GREGOR GA, KAPLAN NM. 2010. Hypertension. Fourth Edition.

36. ELLIOT P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension*.1991;17 (suppl 1):1-3-1-8.

37. BLAUSTEIN MP, HAMLIN JM. Signaling mechanisms that link salt retention to hypertension: Endogenous ouabain, the Na<sup>+</sup> pump, the Na<sup>+</sup>/ Ca<sup>+2</sup> exchanger and TRCP proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 1802 (2010) 1219-1229.

38. BLAUSTEIN MP, LEDERER WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev*. 1999;79:763-854.

39. BANDAY AA, LOKHANDWALA MF. Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2008 Aug; 10(4): 268-275.

40. JAITOVICH A, BERTORELLO AM, Salt, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and hypertension. *Life Sciences* 86 (2010) 73-78.

41. BLAUSTEIN MP. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and cell responsiveness. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 1):C1367-C1387.

42. ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem.J*. 2001; 357:593-615.

43. MONCADA S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J.R.Soc.Med*. 1999; 92:164-169.

44. MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS EA. Biosynthesis and endogenous



roles of nitric oxide. *Pharmacol Rev* 43:109-142.

45. VAPAATALO H, MERVAALA E, NURMINEN ML. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiol Res*. 2000; 49:1-10.

46. YUASA S, LI X, HITOMI H, HASHIMOTO M, FUJIOKA H, KIYOMOTO H, et al. Sodium sensitivity and sympathetic nervous system in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(1-2):18-24.

47. ILHAN S, Ratlarda subpressor dozlarında n-nitro-l-arginin (l-nna) uygulaması ve tuz yüklemesiyle geliştirilen hipertansiyonda, oksidatif stres ve vasküler alfa adrenerejik reseptörlerin katılımının araştırılması. Uzmanlık tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009, Elazığ, Türkiye.

48. LOSCALZO J. Salt-Sensitive Hypertension and Inducible Nitric Oxide Synthase : Form-Function Dichotomy of a Coding Region Mutation, Mutatis Mutandis. *Circ Res*. 2001;89:292-294.

49. WEINBERGER MH, MILLER JZ, LUFT FC, GRIM CE, FINEBERG NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*. 1986;8(6 pt 2):II-127–II-134.

50. GUYTON AC, LANGSTON JB, NAVAR G. Theory for renal autoregulation by feedback at the juxtaglomerular apparatus. *Ore Res*1964:14/15(suppl I):I-187-1-197.

51. CAMPESE VM. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension*. 1994;23:531-550.

52. FUJITA T, HENRY WL, BARTTER FC, LAKE CR, DELEA CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med*. 1980;69:334-344.

53. ELLIOT P, STAMLER S, NICHOLS R et al. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt revisited: further analysis of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996;312: 1249-1253.

54. CHIOLERO A, WÜRZNER G, BURNIER M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16: 452-458.
55. KIMURA G. BRENNER BM. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2: 341-349.
56. LOMBARDI D, GORDON KL, POLINSKY P, SUGA S, SCHWARTS SM, JOHNSON RJ. Salt sensitive hypertension develops after short-term exposure to angiotensin II. *Hypertension* 1999; 33: 1013- 1019.
57. JOHNSON RJ, GORDON KL, SUGA S, DUIJVESTIJN AM, GRIFFIN K, BIDANI A. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999; 34: 151-159.
58. HALL GE, GUYTON AC, SMITH MJ JR, COLEMAN TG. Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: Role of angiotensin. *Am J Physiol* 1980; 239: F 271-280.
59. SKRABAL F, HERHOLZ H, NEUMAYR M et al. Salt sensitivity is linked to enhanced sympathetic responsiveness and enhanced proximal tubular response. *Hypertension* 1984; 6: 152- 158.
60. GARIEPY CE, OHUCHI T, WILLIAMS SC, RICHARDSON JA, YANAGISAWA M. Salt sensitive hypertension in endothelin-B receptor deficient rats. *J Clin Invest* 2000; 105: 925-933.
61. ANDO K, FUJITA T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med* 2012 Jun;44 Suppl 1:S119-126.
62. KANSRA, V., HUSSAIN, T. & LOKHANDWALA, M.F. 1997. Alterations in dopamine DA1 receptor and G proteins in renal proximal tubules of old rats. *Am J Physiol* 273, F53-F59.
63. FELDER, R.A., SEIKALY, M.G., CODY, P., EISNER, G.M. & JOSE, P.A. 1990. Attenuated renal response to dopaminergic drugs in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 15, 560-569.

64. SAYIN A. Dopamin reseptörleri ve sinyal iletim özellikleri. Klinik Psikiyatri 2008;11:125-134.
65. IVERSEN SD, IVERSEN LL. Dopamine: 50 years in perspective. Trends Neurosci 2007; 30: 188-193.
66. ZENG C, ZHANG M, ASICA LD, EISNER GM, JOSE PA. The dopaminergic system in hypertension. Clinical Science (2007); 112: 583-597.
67. WANG X, VILLAR VAM, INES A, EISNER GM, FELDER RA, JOSE PA. Dopamine, kidney and hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. Pediatr Nephrol (2008); 23: 2131-2146.
68. CAREY RM, SIRAGY HM, FELDER RA. Physiological modulation of renal function by the renal dopaminergic system. J.Auton.Pharmacol. 1990; 1: 47-51.
69. QUINONES H, COLLAZO R, MOE OW. The dopamine precursor L-dihydroxyphenylalanine is transported by the amino acid transporters rBAT and LAT2 in renal cortex. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 287:F74–F80.
70. PINHO MJ, SERRAO MP, SOARES-DA-SILVA P. High-salt intake and the renal expression of amino acid transporters in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292:F1452–F1463.
71. HAYASHI M, YAMAJI Y, KITAJIMA W, SARUTA T. Aromatic L-amino acid decarboxylase activity along the rat nephron. Am J Physiol 1990; 258:F28–F33.
72. BERTORELLO A, HOKFELT T, GOLDSTEIN M, APERIA A. Proximal tubule Na-K-ATPase activity is inhibited during high-salt diet: evidence for DA-mediated effect. Am J Physiol 1988; 254:F795–F801.
73. SIRAGY HM, FELDER RA, HOWELL NL ET ALL. Evidence that intrarenal dopamine acts as a paracrine substance at the renal tubule. Am J Physiol 1989; 257: F469-477.
74. PELAYO JC, FILDES RD, EISNER GM, JOSE PA. Effects of dopamine blockade on renal sodium excretion. AM J Physiol 1983; 245: F247-253.

75. HANSELL P, FASCHING A. The effect of dopamine receptor blockade on natriuresis is dependent on the degree of hypervolemia. *Kidney Int* 1991; 39: 253-258.
76. ALLISON NL, DUBB JW, ZIEMNIAK JA, ALEXANDER F, STOTE RM. The effect of fenoldopam, a dopaminergic agonist, on renal hemodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41(3): 282-288.
77. ZENG C, SANADA H, WATANABE H, EISNER GM, FELDER RA, JOSE PA. Functional genomics of the dopaminergic system in hypertension. *Physiol Genomics* 2004; 19:233-246.
78. CLARK BA, ROSA RM, EPSTEIN FH, YOUNG JB, LANDSBERG L. Altered dopaminergic responses in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 589-594.
79. GILL JR Jr, GROSSMAN E, GOLDSTEIN DS. High urinary dopa and low urinary dopamine-to-dopa ratio in salt sensitive hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 614-621.
80. FINK GD, TAKESHITA A, MARK AL, BRODY MJ. Determinants of renal vascular resistance in the Dahl strain of genetically hypertensive rat. *Hypertension* 1980; 2(3): 274-280.
81. RACZ K, KUCHEL O, BUU NT. Abnormal adrenal catecholamine synthesis in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension* 1987; 9(1): 76-80.
82. KINOSHITA S, SIDHU A, FELDER RA. Defective dopamine-1 receptor adenylate cyclase coupling in the proximal convoluted tubule from the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1989; 84(6): 1849-1856.
83. OHBU K, KASKEL FJ, KINOSHITA S, FELDER RA. Dopamine-1 receptors in the proximal convoluted tubule of Dahl rats: defective coupling to adenylate cyclase. *Am J Physiol* 1995;268: 231-235.
84. O'CONNEL DP, AHERNE AM. Renal dopaminergic mechanisms and hypertension: A chronology of advances. *Clin. and Exper. Hypertension* 2000; 22(3): 217-249.

85. XIAOYAN Wang, VAN ANTHONY MV, INES A, GILBERT ME, ROBIN AF, JOSE PA. Dopamine, kidney, and hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:2131–2146.
86. GOLDBERG LI, McDONALD RH, ZIMMERMAN AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1963;269: 1060-1064.
87. ASHGAR M, HUSSAIN T, LOKHANDWALA MF. Activation of dopamine D - like receptor causes phosphorylation of 1a -subunit of Na/K/ATPase in rat renal proximal tubules, *European Journal of Pharmacology* 2001; 411: 61–66.
88. CHEN CJ, LOKHANDWALA MF. Chen, C.J. Inhibition of Na/K/ATPase in renal proximal tubule by dopamine involves DA-1 receptor activation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1993; 347: 289–295.
89. HUSSAIN T, LOKHANDWALA MF. Renal dopamine receptor function in hypertension. *Hypertension* 1998;32: 187–197.
90. JOSE PA, EISNER GM, FELDER RA. Role of dopamine in the pathogenesis of hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 1999; 26: 10-13.
91. SOWERS JR, ZEMEL MB, ZEMEL P, BECK FWJ, WALSH MF, ZAWADA ET. Salt sensitivity in blacks. Salt intake and natriuretic substances. *Hypertension* 1988; 12: 485–490.
92. GILL Jr JR, GULLNER HG, LAKE CR, LAKATUA DJ, LAN G. Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 312–319.
93. CROWLEY SD, GURLEY SB, HERRERA MJ, RUIZ P, GRIFFITHS R, KUMAR AP, KIM HS, SMITHIES O, LE TH, COFFMAN TM. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 17985-17990.
94. NASJLETTI A. The role of eicosanoids in angiotensin dependent

hypertension. *Hypertension* 1998; 31:194–200.

95. IGARASHI Y, CHEN YF, WYSS JM, LINDHEIMER MD, OPARIL S. Continuous intravenous infusion of LY171555, a potent selective D2 receptor agonist, lowers blood pressure in conscious rat. *Pharmacology* 1987; 35: 194-202.

96. NISHI A, EKLÖF AC, BERTORELLO AM, APERIA A. Dopamine regulation of Na/K/ATP ase activity is lacking in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 1993;21: 767-771.

97. ALBRECHT FE, DRAGO J, FELDER A, PRINTZ MP, EISNER GM, ROBILLARD JE, SIBLEY DR, WESTPHAL HJ, JOSE PA. Role of the D1A dopamine receptor in pathogenesis of genetic hypertension. *J Clin Invest* 1996; 97: 2283-2288.

98. DRAGO J, GERFEN CR, LACHOWICZ JE, STEINER H, HOLLON TR, LOVE P, OOI GT, GRINBERG A, LEE EJ, HUANG SP, BARTLETT PF, JOSE PA, SIHLEY DR, WESTPHAL H. Altered striatal function in a mutant mouse lacking D1A dopamine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12564-12568.

99. HOLLON TR, BEK MJ, LACHOWICZ JE, ARIANO MA, MEZEY E, RAMACHANDRAN R, WERSINGER SR, SOARES-DA-SILVA P, LIU ZF, GRINBERG A, DRAGO J, YOUNG WS, WESTPHAL H, JOSE PA, SIHLEY DR. Mice lacking D5 dopamine receptors have increased sympathetic tone and are hypertensive. *J Neurosci* 2002; 22: 10801-10810.

100. LI XX, BEK M, ASICO LD, YANG Z, GRANDY DK, GOLDSTEIN DS, RUBINSTEIN M, EISNER GM, JOSE PA. Adrenergic and endothelin B receptor-dependent hypertension in dopamine receptor type-2 knockout mice. *Hypertension* 2001;38: 303-308.

101. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00190>, Ekim 2013.

102. STOKES GS, MONAGHAN JC, PILLAI DN. Effects of carbidopa and of

intravenous saline infusion into normal and hypertensive subjects on urinary free and conjugated dopamine. *Journal of Hypertension*. 1997; 15:761-768.

103. KAMBARA S, YOSHIMURA M, YAMAZAKI H, LEE LC, FUKUYAMA M, OKABAYASHI H, NAKAMURA Y, IYODA I, SASAKI S, TAKAHASHI H, TAKEDA K, IJICHI H. Effect of inhibition of dopamine biosynthesis on the development of hypertension in SHR. *Jpn. Heart J*. Vol:27, No:4 July 1986.

104. <http://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:64187>, Ekim 2013.

105. GOLDBLATT H, LYNCH J, HANZAL RF, SUMMERWILLE WW, Studies on experimental hypertension : The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59: 347-379.

106. SARIKONDA KV, WATSON RE, OPARA OC, DIPETTE DJ, Experimental animal models of hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 3(3) 2009 158-165.

107. KAUFMAN LN, PETERSON MM, SMITH SM. Hypertension and sympathetic hyperactivity induced in rats by high-fat or glucose diet. *Am J Physiol* 1991;260:E95-100.

108. HWANG IS, HO H, HOFFMAN BB, REAVEN GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512-516.

109. DONALDSON GC, ROBINSON D, ALLAWAY SL. An analysis of arterial disease mortality and BUPA health screening data in men, in relation to outdoor temperature. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:261-268.

110. ARAKAWA K, MIURA S, KOGA M, KINOSHITA A, URATA H, KIYONAGA A. Activation of renal dopamine system by physical exercise. *Hypertens Res* 1995; 18 Suppl. I: S73-77.

111. MAIA BS, SERRAO P, COELHO MAV, PESTANA M. Differences in the renal dopaminergic system activity between Wistar rats from two suppliers. *Acta Physiol Scand* 2003, 178, 83-89.

112. BALL SG, LEE MR. The effect of carbidopa administration on urinary sodium excretion in man. Is dopamine an intrarenal natriuretic hormone? *Br. J. clin. Pharmac.* (1977), 4, 115-119.
113. CRUZ A, GOMEZ IR, ABUD RP, VARGAS MA, WANGENSTEEN R, QUESADA A, OSUNA A, MORENO JM. Effects of clofibrate on salt-loading-induced hypertension in rats. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011; Article ID 469481, 8 pages. <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2011/469481/>, 01 Aralık 2013.
114. NI Z, VAZIRI ND. Effect of salt loading on nitric oxide synthase expression in normotensive rats. *Am J of Hypertens* 2001; 14(2): 155-163.
115. SCHONER W, SCHEINER-BOBIS G. Role of endogenous cardiotonic steroids in sodium homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2723-2729.
116. FEDOROVA OV, SHAPIRO JI, BAGROV AY. Endogenous cardiotonic steroids and salt-sensitive hypertension. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010; 1802: 1230-1236.
117. BAGROV AY, SHAPIRO JI, FEDOROVA OV. Endogenous cardiotonic steroids: Physiology, Pharmacology and Novel Therapeutic Targets. *Pharmacological Reviews* 2009; 61: 9-38.
118. MANUNTA P, HAMILTON BP, HAMYLIN JM. Salt intake and depletion increase circulating levels of endogenous ouabain in normal men. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2006; 290: 553-559.
119. MANUNTA P, FERNANDI M, BIANCHI G, HAMYLIN JM. Endogenous ouabain in cardiovascular function and disease. *J Hypertens* 2009; 27: 9-18.
120. THAKALI KM, LAU Y, FINK GD, GALLIGAN JJ, CHEN AF, WATTS SW. Mechanisms of hypertension induced by nitric oxide (NO) deficiency: focus on venous function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(6): 742-750.
121. TAKAHASHI H, HARA K, KOMIYAMA Y, MASUDA M, MURAKAMI T,



NISHIMURA M, NAMBU A, YOSHIMURA M. Mechanisms of hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertens Res* 1995; 18(4): 319-324.

122. GUR S, KADOWITZ PJ, GURKAN L, CHANDRA S, DEWITT SY, HARBIN A, SIKKA SC, AGRAWAL KC, HELLSTROM WJG. Chronic inhibition of nitric-oxide synthase induces hypertension and erectile dysfunction in the rat that that is not reversed by sildenafil. *BJU International* 2009; 106: 78-83.

123. OKTAR S, ILHAN S, MEYDAN S, AYDIN M, YONDEN Z, GOKCE A. Salt and nitric oxide synthase inhibition-induced hypertension: Kidney disfunction and brain anti-oxidant capasiity. *Clin and Exper Hypertens* 2010; 32: 352-357.

124. QIU C, MUCHANT D, BEIERWALTES WH, RACUSEN L, BAYLIS C. Evolution of chronic nitric oxide inhibition hypertension, relationship to renal function. *Hypertension* 1998; 31: 21-26.

125. AKSULU HE, BINGOL I, KARATAS F, SAMANLIGIL H, USTUNDAG B. Changes in plasma angiotensin-converting enzyme activity and noradrenaline responses to long-term nitric oxide inhibition vary depending on their basal values in chickens. *Physiol Res* 2000; 49: 175-182.

126. LIU Y, TSUCHIHASHI T, KAGIYAMA S, MATSUMURA K, ABE I, FUJISHIMA M. Central and peripheral mechanisms involved in hypertension indiced by chronic inhibition of nitric oxide synthase in rats. *J Hypertens* 1998; 16: 1165-1173.

127. OKTAR S, ILHAN S, AKSULU HE. Clonidine prevents development of hypertension in N-Nitro- L-Arginine treated rats. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8(2): 104-110.

128. NIU XF, SMITH CW, KUBES P. Intracellular oxidative stress induced by nitric oxide synthesis inhibition increases endothelial cell adhesion to neutrophils. *Circ Res* 1994; 74: 1133-1140.

129. BARUDZIC N, PANTELIC DT, ZIVKOVIC V, SELAKOVIC D, SREJOVIC I,

JAKOVLJEVIC J, DJURIC DM, JAKOVLJEVIC VL. The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on oxidative stress in isolated rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2013; 381 (1-2): 301-311.

130. WOJCICKA G, JAMROZ A, BELTOWSKI J. Some markers of oxidative stress in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Przeql Lek.* 2005; 62(8): 752-756.

131. BANDAY AA, LOKHANDWALA MF. Oxidative stress induced renal D1 receptor dysfunction causes salt sensitive hypertension in Sprague Dawley rats. *FASEB J* 2006; 20: A1184.

132. BANDAY AA, MARWAHA A, TALLAM LS, LOKHANDWALA MF. Tempol reduces oxidative stress, improves insulin sensitivity, decreases renal dopamine D1 receptor hyperphosphorylation, and restores D1 receptor-G protein coupling and function in obese Zucker rats. *Diabetes* 2005; 54(7): 2219-2226.

133. BANDAY AA, FAZILI FR, LOKHANDWALA MF. Oxidative stress causes renal dopamine D1 receptor dysfunction and hypertension via mechanisms that involve nuclear factor K $\beta$  and protein kinase C. *JASN* 2007; 18(5): 1446-1457.