

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

**L-NAME HİPERTANSİF RATLARDA LİSİNOPRİLİN
BEYİNDE LİPİD PEROKSİDASYONU VE
ANTİOKSİDAN ENZİM AKTİVİTELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Serkan KILBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Süleyman KUTLUHAN

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından 05-TU-992 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA-2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve destek olan, kendisiyle çalışmaktan mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Kutluhan'a, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak her zaman yanımda olan güleryüz ve hoşgörülerini eksik etmeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Galip Akhan, Doç. Dr. Serpil Demirci, Yrd. Doç. Dr. Hasan Rıfat Koyuncuoğlu'na sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım. Tezimin hazırlanmasında laboratuvar imkanlarını sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Namık Delibaş'a ve Yrd. Doç. Dr. Recep Sütçü'ye, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sadettin Çalışkan ve Prof. Dr. Fehmi Özgüner'e teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarında ve yine tezimin hazırlanmasında her zaman yanımda olan başta değerli eşim Dr. Aynur KILBAŞ olmak üzere, Dr. Gökhan Cesur, Dr. Ahmet Koçak ve Dr. Ertuğrul Uzar'a, klinikte beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim annem, babam, ablam ve kardeşime, biricik oğlumuz sevgili Ahmet Erdem'e sonsuz saygı ve sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
Kısaltmalar	iv
Şekil ve Tablo Listesi	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım ve Patogenez	5
2.1.2. Sınıflandırılması	8
2.1.3. Etiyolojisi	8
2.1.3.1. Primer(Esansiyel) Hipertansiyon	9
2.1.3.2. Sekonder Hipertansiyon	10
2.1.4. Hipertansiyon Komplikasyonları ve Organ Patolojisi	11
2.1.5. Hipertansiyonun Tedavisi	12
2.1.6. Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörleri	13
2.1.7. Santral Sinir Sistemi Etkileri	24
2.2. Nitrik Oksit	29
2.2.1. Nitrik oksit ve Hipertansiyon	33
2.2.2. Nitrik oksit ve Sinir sistemi	35
2.3. Deneysel Hipertansiyon Modelleri	36
2.3.1. Spontan Hipertansif Sıçanlar	36
2.3.2. DOCA-Tuz Hipertansiyon Modeli	37
2.3.3. Goldblatt Hipertansiyon Modeli	37
2.3.4. Dahi-Tuz Hipertansiyon Modeli	37
2.3.5. NOS Blokajıyla Oluşan Hipertansiyon Modeli	37
2.4. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	38
2.4.1. Süperoksit Radikali	40
2.4.2. Hidrojen Peroksit	40
2.4.3. Hidroksil Radikali	41
2.4.4. Singlet (Tekli) Oksijen	41

2.4.5. Nitrik Oksit (NO ⁻)	41
2.4.6. Serbest Radikallerin Etkileri	43
2.4.6.1. Proteinlere Etkileri	43
2.4.6.2. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	43
2.4.6.3. Membran Lipidlerine Etkileri	43
2.4.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	44
2.4.7.1. Süperoksit Dismutaz	45
2.4.7.2. Glutasyon Peroksidaz	46
2.4.7.3. Katalaz	47
2.4.8 Beyin ve Oksidatif Stress	48
3. MATERYAL VE METOD	51
3.1. Materyal	51
3.1.1. Deney Hayvanları	51
3.2. Metod	52
3.2.1. Beyin Dokusunun Homojenizasyonu	52
3.2.2. Beyinde Lipit Peroksidasyonunun Tayini	52
3.2.3. SOD Aktivitesinin Ölçümü	53
3.2.4. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü	54
3.2.5. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü	55
3.2.6 İstatiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
4.1. Kan Basınç Değerleri	56
4.2 Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi	58
4.3 Antioksidan Enzim Parametreleri	58
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	65
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	73

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
AH	: Alzheimer Hastalığı
AI	: Anjiotensin I
AII	: Anjiotensin II
AIII	: Anjiotensin III
A β	: Amiloid β protein
AOP	: Antioksidan potansiyel
APS	: Amonyum peroksodisulfat
ATP	: Adenozin trifosfat
CAPS	: 3-(sikloheksilamino)-1-propan sulfonik asit
CAT	: Katalaz
DDT	: Dikloro difenol trikloroetan
DKB	: Diastolik kan basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOPAC	: 3,4 DihidroPhenylAcetiC acid
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarising Factor
EDRF	: Endothelium-Derived Relagsing Factor
EGTA	: Etilen glikol-bis tetraasetik asit
ELISA	: Enzim konjuge immunosorbant yöntemi
eNOS	: endotelyal Nitrik Oksid Sentaz
EPSP	: Eksitatör post-sinaptik potansiyel
FBF	: Fibroblast büyüme faktörü
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutatyon
GST	: Glutatyon-S-transferaz
GTP	: Guanozin Trifosfat
HVA	: Homovanilic asit
İM	: Kas içi
INT	: İyodonitrotetrazolyum

LTP	: Long term potansiyalizasyon
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomiyopati
L-NA	: N-nitroL-arginin
L-NAA	: N-amino-L-arginin
L-NAME	: N-nitroL-arginin-metil ester
L-NIO	: N-iminoetil-l-ornitin
L-NMMA	: N-monometil-L-arginindir
MDA	: Malonildialdehit
mRNA	: Mesajcı RNA
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NANK	: Non Adrenerjik Non Kolinergik
PH	: Parkinson Hastalığı
PKA	: Proteinkinaz A
PKC	: Proteinkinaz C
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NTE	: Nöropati hedef esteraz
PC	: Feokromasitoma
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RAS	:Renin-anjiyotensin sistemi
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOD	: Süperoksit dismutaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBF- β	: Trombosit büyüme faktörü beta
TCA	: Trikloroasetik asit
TKBF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
XOD	: Ksantin oksidaz

ŞEKİL ve TABLO LİSTESİ

- Şekil 1: Hipertansiyon, oksidatif hasar, ACE ,AT II ve vasküler patogeneze
- Şekil 2. Nitrik oksit sentez basamakları
- Şekil 3. Moleküler oksijenden reaktif araürünlerin oluşumu
- Şekil 4. NOS aracılı NO oluşumu
- Şekil 5. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü
- Şekil 6: Ratların haftalara göre ölçülen tansiyon değerleri(mmHg)
- Şekil 7. Beyin oksidatif stresin göstergesi olan MDA değerleri
- Şekil 8. Antioksidan enzimlerden Katalaz değerleri
- Şekil 9. Antioksidan enzimlerden Glutatyon Peroksidaz değerleri
- Şekil 10. Antioksidan enzimlerden Süperoksit Dismutaz değerleri
- Tablo 1. Yetişkinde (> 18 yaş) kan basıncı değerlendirilmesi
- Tablo 2: Hipertansiyon Tiplerinde Görülme Sıklığı
- Tablo 3: ACE inhibitörlerinin özellikleri
- Tablo 4: İlk basamak antihipertansif olarak ACE kullanımını destekleyen durumlar
- Tablo 5 ACE için spesifik endikasyonlar
- Tablo 6: ACE'nin Kontrendikasyonları
- Tablo 7: Hipertansiyonla İlişkili Santral Sinir Sistemi Hastalıkları
- Tablo 8 NOS enzimler arasındaki farklar
- Tablo 9: Grupların tansiyon ölçüm değerleri(mmHg) ve standart sapmaları
- Tablo10: Grupların beyin dokusundan elde edilen ortalama MDA, Katalaz, Glutatyon Peroksidaz ve Süperoksit Dismutaz değerleri ve standart sapmaları
- Tablo11: Tüm grupların beyin dokusundaki değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yakın zamanlara kadar birbirinden tamamen farklı hastalıklar olarak görülen, patogenezleri ve tedavi yaklaşımları da farklı olarak değerlendirilen hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, diabetik ve/veya hipertansif nefropati, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalıkların birbirleriyle ne kadar yakın ilişkili olduğu artık bilinmektedir. Aynı zamanda bu hastalıkların tümünde başrolün gerçekte vasküler sistemde olduğu anlaşılmıştır. Tedavide vasküler patolojiyi düzeltmeye yönelik olmalıdır (1).

Bunlar içerisinde hipertansiyon; beyin, kalp ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkileri dolayısıyla, kalp ve damar rahatsızlıklarına bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (1). Mikrodolaşımdaki yapısal değişiklikler, hipertansiyonla hedef organ hasarlanması arasındaki esas bağlantıyı teşkil eder. Oksidatif stres, enflamasyon veya endotelde disfonksiyonu gibi diğer bazı mekanizmalar, hedef organ hasarlanmasının patogenezinde anahtar bir role sahip gibi görünmektedir ve dolayısıyla, tedavi için diğer önemli basamağı oluştururlar (1).

İnsan ve hayvanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda hipertansiyonun oksidatif stres gelişimine katkıda bulunduğu, aynı şekilde oksidatif stresin de hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (1-7). Bir çok çalışmada da arteriyel hipertansiyon patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı ispatlanmıştır (1,6,7). Reaktif oksijen radikallerinin temel kaynağı NAD(P)H (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) oksidaz, ksantin oksidaz, endotelial nitrik oksid sentaz ve mitokondriyal solunum zinciridir (4-7,104). Hipertansiyon, artmış reaktif oksijen radikalleri ile ilişkilidir. Gerçekten de glutatyonun azalması ile beraber reaktif oksijen radikalleri düzeylerindeki artma hipertansiyona neden olabilmektedir. Antioksidanlar artmış reaktif oksijen radikalleri düzeyleri ile ilişkili endotelial disfonksiyonu iyileştirirler ve yapılan çalışmalarda hipertansiyon meydana getirilen rat modellerinde

kan basıncını düşürdükleri görülmüştür (1-7). Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzimlerin nörolojik hastalıkların etiopatogenezindeki rolleri yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (8,16,19,21).

Başlangıçta hipertansiyon patogenezindeki önemleri nedeniyle dikkatleri üzerine çeken renin anjiotensin sisteminin (RAS) böbrek-karaciğer ve akciğerlerle sınırlı olmadığı beyin dahil olmak üzere doku renin anjiotensin sisteminin vasküler biyolojide ve patobiyolojide doğrudan ve dolaylı etkileriyle major öneminin olduğu anlaşılmıştır (11-13). Bu sistemin 2 ana üyesi Anjiotensin II (A-II) ve Anjiotensin Converting Enzim (ACE) dir.

Beynin lokal RAS'a sahip olduğu, ACE ve A-II'nin sinir sisteminde birçok etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (16-18). A-II beyindeki etkilerini ATI (Anjiotensin Tip 1) reseptörler aracılığıyla göstermektedir. A-II dopamin metabolizması dışında bradikinin, enkefalin, substans P, dinorfin ve nörotensin gibi nöromediatörlerin de hidrolizasyonunu etkilemektedir (19,20). ACE beyinde geniş alanlara zarar vermekle birlikte en fazla buldukları bölgeler bazal ganglionlar, periventriküler alanlar, hipokampus, hipotalamik nörosekretuar çekirdekler ve serebellum (özellikle de dentat gyrusda) dur (16-22).

ACE inhibitörleri günümüzde etkili ve güvenilir bir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır. Yapılan birçok kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi mevcuttur (1,24). Bu ajanların, beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (24). Kalp, böbrek ve damarlar üzerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında ACE inhibitörlerinin nöroprotektif etkilerinin olduğu araştırma nisbeten azdır (13). Sinir sisteminde; serebrovasküler olaylar, Parkinson Hastalığı (PH) gibi nörodejeneratif hastalıklar ve deneysel demyelinizasyon da olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda migren profilaksisinde de kullanılmaktadır. (16-20, 25, 26).

Biz de bu çalışmada bir nitrik oksit sentetaz enzim inhibitörü olan L-NAME ile oluşturulan kronik deneysel hipertansif ratlarda lisinoprilin beyindeki oksidatif hasar ve antioksidan enzimler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon günümüzde en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Tüm dünyada görülen mortalitenin ensık nedenleri arasında olan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların major risk faktörüdür (1,27). Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık üçte biri hastalığının farkında değildir. ABD'de en fazla hekime başvurunun hipertansiyon tedavisiyle ilgili olduğu bildirilmektedir (27-30). 65 yaşın üstündekilerde sistolik hipertansiyon veya hem sistolik hem diastolik hipertansiyon birlikteliği % 50'nin üzerindedir. Türk Kardiyoloji Derneği çalışmasında tüm yaş grupları dikkate alındığında hipertansiyonun prevalansı %33.7 olarak bulunmuştur (28). Almanya da bu oran %55 olarak verilmiştir (27). Bu yüksek prevalansa rağmen hastaların ancak %8'nin hipertansiyonunun kontrol altında olduğu görülmüştür (27). Bu durum hastalığın asemptomatik, tedavisinin uzun süreli ve getirdiği iyilik halinin hasta tarafından bilinmemesinin sonucudur. Bununla birlikte yalnızca kan basıncı ölçümü ile teşhis edilir. Bu da düzenli kan basıncı ölçümünün neden bu kadar önemli olduğunu gösterir. Kan basıncının kontrol altına alınması, kalp hastalıkları ve inme gibi serebrovasküler hastalıklar nedeni ile olan ölümleri azaltmakta, böbrek yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatmakta ve hipertansiyonun daha da şiddetlenmesini önlemektedir. Hipertansiyon gelişiminde pek çok risk faktörü vardır. Hipertansiyon toplumlar arası farklılıklar gösterebildiği gibi daha önemli farklılıklar aynı toplumun kendi bireyleri arasında da görülebilmektedir. Çevresel faktörler bunda rol oynar. Örneğin; stres, obezite, elektrolit alımı (tuz), iş, alkol, aile yapısı, şehirleşme gibi (27-30).

Kontrol edilemeyen veya değiştirilemeyen risk faktörleri:

Yaş: İleri yaş önemli risk faktörüdür.35 yaşından sonra hipertansiyon riski artmaktadır.

Cinsiyet: Erkeklerde risk kadınlara göre daha fazladır. Ancak kadınlarda hamilelik döneminde ve menopoz sonrası dönemde yüksek kan basıncı sıklığı artmaktadır.

Genetik yatkınlık: Ailede yüksek kan basıncı varlığı yüksek risk göstergesidir.

Kontrol edilebilir risk faktörleri:

Obesite: Obezite ile hipertansiyon arasında ilişki vardır. Her 4.5-5 kg artış kan basıncında 4-5 mmHg artışı ifade eder. Obezlerde kardiyak "output", atım volümü, total ve santral volüm, obez olmayanlara göre yüksek, periferik rezistans düşüktür. Android tip obezite de hipertansiyon gelişimi daha fazladır,

İnsülin rezistansı: İnsülin rezistansı ve hiperinsulinizm, hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Obezlerde olduğu kadar obez olmayanlarda da insülin rezistansı olabilir. Fakat obezlerin hemen tamamı insüline rezistandır. Obeslerde dislipidemi görülür ve lipoliz artmıştır. Artan serbest yağ asidi oranları da hipertansiyona yol açabilir. İnsüline duyarlı lipaz enziminde rezistans sonucu çizgili kasda serbest yağ asidi kullanımı azalmıştır. Ayrıca hiperkolesterolemide endotelyuma bağlı relaksasyon azalmıştır. Obeslerde insülinin periferik damarlarda vazodilatör etkisi bozulmuştur. Leptin(antiobezite hormon) adipoz dokuda sentezlenir. İnsan leptininin natriüretik etkisi vardır. Leptin rezistansı renal sodyum retansiyonuna yol açabilir. İnsülin rezistansı ve bunun sonucu oluşan hiperinsülinemiye, dislipidemi ve glukoz intoleransı eşlik eder. Bu da tip II diabetes mellitus'a yol açar (İnsülin rezistans sendromu). Sonuçta metabolik sendrom gelişir, İnsülin normal olarak iskelet kasında vazodilatör olmasına rağmen, obezlerde, norepinefrine duyarlılığı artmıştır. Ayrıca renal sodyum reabsorpsiyonu, glomerular filtrasyon oranı ve renal kan akımı da artar. Hiperfiltrasyon ve perfüzyon albüminüriye yol açar.

Sigara: Her sigara içimi kan basıncını yükseltir. Nikotin kan damarlarında vasokonstrüksiyona yol açar ve kan akımını güçleştirir. Sigara içimi aynı zamanda koroner kalp hastalıkları riskini de artırmaktadır.

Fiziksel Aktivite: Sedanter yaşam, yetersiz fiziksel aktivite kalp ve damar hastalıkları için olumsuz bir faktördür. Düzenli egzersiz, kalp akciğer ve kasları güçlendirir, stresi azaltır ve kan basıncını düşürülmesine yardımcı olur.

Beslenme: Kolesterolde zengin beslenme yüksek kan basıncı riskini artırır.

Stres: Stres kan basıncında yükselmeye yol açar. Sinirli yapıdaki kişilerde yüksek kan basıncı sıklığı daha fazladır.

Aşırı Tuz: Bazı kişiler sodyuma oldukça duyarlıdır. Sodyum duyarlılığı vücut sıvılarında artışa ve bu da kan basıncında artışa yol açar. Çoğu kişi gereksiniminden fazla sodyum tüketir.

Alkol: Düzenli alkol alımı özellikle fazla miktarda ise kan basıncını artırır.

Oral kontraseptifler: Bazı kadınlarda özellikle sigara içimi ile birlikte ise oral kontraseptifler (OKS) kan basıncında yükselmeye yol açabilmektedirler (28,30,38).

2.1.1. Tanım ve Patogenezi

Kan basıncı yani tansiyon, damar yatağındaki kanın akım sırasında damar duvarlarına yaptığı basınçtır. Kalp tarafından pompalanan kan miktarı ve damarların bu akıma karşı oluşturduğu dirence bağlıdır (30).

KAN BASINCI= KARDİYAK OUTPUT X PERİFERİK REZİSTANS

Her ikisinde birçok kompleks faktörlerden oluşur. Bu her faktördeki anormallikler hipertansiyona yol açabilir (28-30).

Kalp debisi artışı: Kan akımını sağlamak için gerekli basınç, kalbin pompalama işlevine (kalp debisine) ve arterlerin tonusuna (veya periferik dirence) bağlıdır. Kalp debisi artışının hipertansiyon gelişimine katkısı öne sürülmüştür. Genç veya sınırda hipertansiyonlu hastalarda kalp debisi artışı gözlenmiştir. Bu artış iki yolla olabilir. Birisi vücuttaki sıvı hacminin artması, diğeri ise kalbin kasılabilirliğinin artmasıdır (30).

Periferik direnç artışı: Hipertansiyon gelişiminde kan basıncını belirleyen etkenlerden biri olan periferik direnç pek çok faktörden etkilenir. Bunlardan en önemlisi damar çapıdır. Hipertansiyon gelişirken arttığı söylenen veya yerleşik hipertansiyonda artmış olan periferik damar direncinden sorumlu olan olayın, küçük direnç arterlerindeki ve arteriollerdeki çap değişimidir. Damarlardaki media tabakasının kalınlaşmasıyla artan "damar duvarı/damar iç çapı" oranı daha büyük bir duvar stresine ve intraluminal basınç artışına yol açar. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyonun erken dönemlerinde daha büyük arterlerde de hipertrofi gözlenir. Aslında damar duvarındaki yapısal kalınlaşma

şeklindeki bu yeniden yapılanma (*remodeling*) ve gelişen işlevsel vazokonstriksiyon hem periferik direnç artışına yol açan bir sebep hem de hipertansiyonla ortaya çıkan bir sonuç olarak ta görülebilir (30-32).

Sıvı hacmi ve kan hacmi artışı: Dolaşan kan hacmindeki artış, kalp debisi artışına neden olarak hipertansiyon gelişimini uyarabilir. Sıvı hacmini veya kalbin "ön yükünü" arttıran etkenlerden biri aşırı sodyum alımıdır. Aynı zamanda şişmanlıkta da total kan hacmi artar. Artan kalp debisi ile dokulara gerekenden fazla kan gider ve cevap olarak damarlar kasılarak kan akımını azaltırlar ve dengeyi sağlamaya çalışırlar. Böylece periferik direnç artar ve hızlı bir süreçle direnç damarlarında yapısal kalınlaşma sağlayarak kalıcı duvar direnci artışına yol açabilir (30-32).

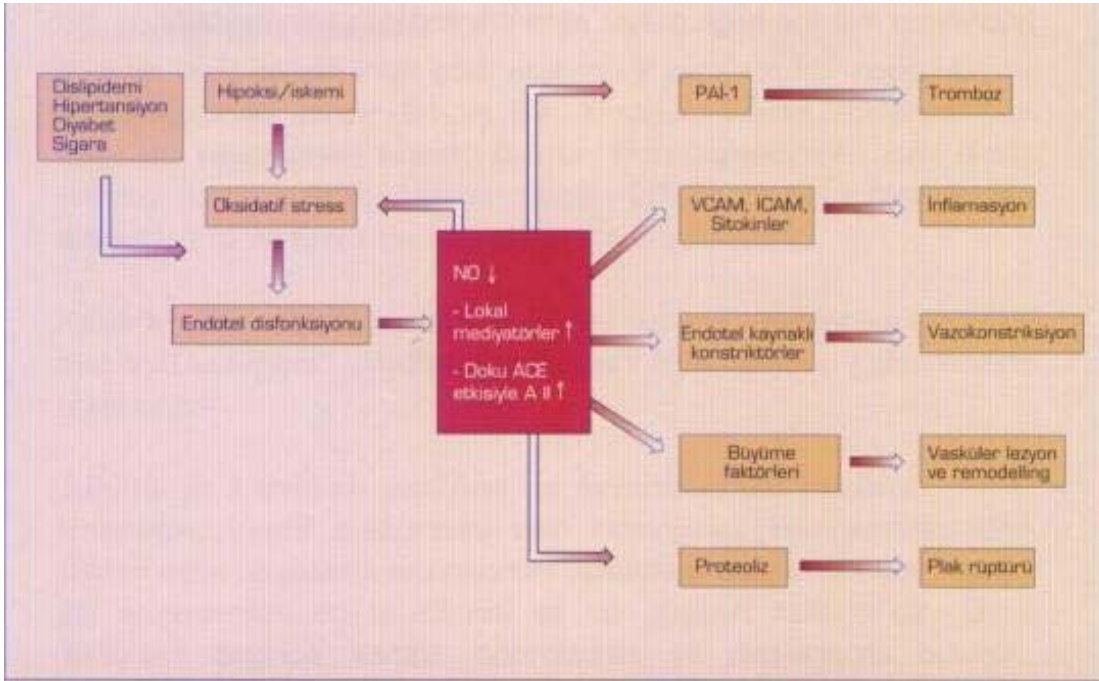
Stres ve aşırı sempatik aktivite: Hipertansiyonun erken dönemlerinde ve hipertansif ebeveynli normotansif nesilde sempatik sinir aktivitesinin arttığı ve bu bireylerin çoğunda hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Artan sempatik aktivitenin basınç artışına katkısı renin-anjiyotensin sistemi ile olan etkileşimden kaynaklanabilir. Bunun yanında özellikle tekrarlayan psikojenik strese maruz kalan insanlarda, diğer insanlara göre daha çok hipertansiyon görülür. Fakat stresin hipertansiyon gelişimindeki rolü kesin olmamakla birlikte, etkisi stresin özelliğine, birey tarafından algılanmasına ve bireyin duyarlılığına bağlıdır (30-32).

Renin-anjiyotensin sisteminin katkısı: Normal ve hipertansif populasyonlarda plazma renin seviyesi değişkendir. Plazma renin aktivitesinin hipertansiyon patogenezinde rolü olabilecek bir etken olarak görülebilir. Hipertansiyona eğilimli ve genetik predispozisyonu olan kişilerde yüksek plazma anjiyotensinojen değerleri saptanmıştır. Böbrekte renin üreten jukstaglomerüler granüler hücreler, hipertansiyonda yüksek perfüzyon basıncına maruz kaldıklarından plazma renin aktivitesinin düşük olması beklenir. Fakat çoğu hipertansiyon hastasında renin aktivitesi düşük değildir ve primer hipertansiyonlu hastaların çoğunda bu mekanizma anormal olarak aktif görülebilir. Yüksek reninli hastalarda arteriolar vazokonstriksiyondan sorumlu olan ajan anjiyotensin iken düşük reninli hastalarda sıvı hacmi artışı daha önemli olabilir (30-33).

Endotelial disfonksiyon: Kan basıncının lokal kontrolünde endotel ve endotelden kaynaklanan vazoaktif maddeler önemli role sahiptir. Bu maddelerden biri

endotelindir. Hipertansiyon geliştirme riski daha büyük olan siyah ırktaki insanlarda plazma endotelin düzeyleri beyaz ırktakine göre yüksek bulunmuştur. Bazı hipertansif hastalarda ise küçük direnç arterlerindeki endotel hücrelerinde endotelin geni ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir ve bu bulgular endotelinin hipertansiyon gelişimindeki muhtemel rolünü destekler (30-33).

Endotelden salınan ve damar tonusunun belirlenmesinde önemli katkısı olan başka bir ajan da NO'dur. Bazal şartlarda vücuttaki NO üretimi hipertansiyonlu hastalarda bozulmuştur. Bozulmuş NO üretiminin hipertansiyonda ve aterosklerozda rolü olabilir. Hipertansif hastaların NO uyarıcılarına verdikleri vazodilatör yanıtları da genelde bozuk bulunmuştur. NO üretimi için prekürsör olan L-arginin bol bulunan ve geri dönüşümlü bir substrattır ve hipertansiyonda azalan NO üretiminin substrat üretimine bağlı olmadığı savunulmaktadır. Bunun yanında hipertansiyonda NO yıkımı da artar ve etkinliği azalabilir (33-34).



Şekil 1: Hipertansiyon, oksidatif hasar, ACE ve AT-II'nin vasküler patogenezdaki rolü (29)

Nitrik oksit sentaz 3 (NOS 3) enziminin genetik olarak ortadan kaldırıldığı farelerin hipertansif olması ve kendiliğinden hipertansif olan sıçanlara *in vivo* gen transferi sayesinde NOS aktivitesinin normal duruma gelmesiyle hipertansiyonun önlenmesi NO azlığının hipertansiyon gelişimine katkısı olduğu fikrini destekleyen bulgulardır. Ayrıca ebeveynleri hipertansif olan, normotansif çocuklarda NO aracılı damar gevşemesinin bozulması, NO eksikliğinin hipertansiyondaki rolü konusundaki kanıtları kuvvetlendirir (31,33).

2.1.2 Sınıflandırılması

Joint National Committee (JNC-6) raporuna göre, iki veya daha fazla vizitte, en az iki veya daha fazla ölçümde elde edilen değerlere göre Tablo 1 deki kriterler kabul edilmektedir (44).

Tablo 1: Yetişkinde (> 18 yaş) kan basıncı değerlendirilmesi

Kan Basıncı	Sistolik(mmHg)	Diastolik(mmHg)
Optimal kan basıncı	< 120	< 80
Normal kan basıncı	120-129	80-84
Yüksek-normal	130-139	85-89
Hipertansiyon		
Evre 1	140-159	90-99
Evre 2	160-179	100-109
Evre 3	= 180 veya >	= 110 veya >

2.1.3. Etiyolojisi

Hipertansiyon'un %90-94'ünün nedeni bilinmez. Bu tip hipertansiyona esansiyel yada idyopatik hipertansiyon denilmektedir. Aile öyküsü, aralıklı kan basıncı artışı esansiyel hipertansiyonun lehinedir. Yine yatar pozisyondan ayakta pozisyona geçerken diastolik basınç artarsa bu esansiyel hipertansiyon lehinedir Hipertansiyonun nedeni

bilinirse buna sekonder hipertansiyon denmektedir. Sekonder hipertansiyon genellikle 35 yaştan önce veya 55 yaştan sonra başlar. Antihipertansif kullanmayan bir hastada yatar pozisyondan ayakta pozisyona geçerken diastolik basınç düşme olursa sekonder hipertansiyon lehinedir (33-38).

Tablo 2: Hipertansiyonun Etiyolojik Görülme Sıklığı

Etiyoloji	Yüzdesi
Esansiyel	90-94
Kronik renal yetmezlik	2-5
Renovasküler hastalık	1-2
Primer aldosteronizm	0.3
Cushing Sendromu	0.1
Feokromositoma	0.1
Oral kontraseptif	0.1

2.1.3.1 Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Primer hipertansiyonun etyopatogenezinde kabul edilen genel görüş muitifaktöryel olduğudur. Primer Hipertansiyon'da suçlanan mekanizmalar şunlardır (30-38).

1. Genetik faktörler
2. Fazla sodyum alımı, renal sodyum atılımında defekt
3. Obezite
4. İnsülin rezistansı
5. Renin-anjiotensin sisteminin rolü
6. Sempatik sinir sistemi rolü
7. Düşük doğum ağırlığı
8. Endotelyal disfonksiyon
9. Büyüme faktörleri

2.1.3.2 Sekonder Hipertansiyon

A. Renal

- a. Renal parankimal hastalıklar
 Akut glomerulonefrit
 Kronik nefrit
 Polikistik hastalık
 Diyabetik nefropati
 Hidronefroz

b. Renovasküler hastalık

c. Renin üreten tümörler

d. Renoprival hipertansiyon

e. Primer sodyum retansiyonu
 (Liddle sendromu, Gordon sendromu)

B. Endokrin

a. Akromegali

b. Hipotiroidizm

c. Hipertiroidizm

d. Hiperparatiroidizm

e. Adrenal hastalıklar

-Kortikal hastalıklar

• Cushing sendromu

• Primer aldosteronizm

• Konjenital adrenal hiperplazi

-Medüller tümörler (feokromositoma)

f. Ekstra adrenal kromaffin tümörler

g. 11-P-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği veya inhibisyonu (Licorice-meyan kökü)

h. Karsinoidler

i. Eksojen hormonlar

• Estrojen

• Glukokortikoidler

• Mineralokortikoidler

• Sempatomimetikler

• Eritropoetin

C-Tiramin içeren yiyecekler ve monoamin oksidaz inhibitörleri

D-Aorta koarktasyonu ve aortit

E-Gebeliğin indüklediği Hipertansiyon

F-Nörolojik hastalıklar

a. İntrakraniyal basıncın artışı

b. Uyku apne sendromu

c. Kuadropleji

d. Akut porfiria

e. Familial disotonomi

f. Guillain-Barre Sendromu

G- Akut stres (Cerrahi dahil)

• Psikojenik Hiperventilasyon

• Hipoglisemi

• Yanıklar

• Alkolünkesilmesi

• Orak Hücreli Anemik kriz

• Resusitasyondan sonra

• Peroperatif

H - İnvasküler volümün artışı

• Nikotin

• Alkol

• Siklosporin, takrolimus

• Diğer ilaçlar

2.1.4. Hipertansiyon Komplikasyonları ve Organ Patolojisi

Kalıcı kan basıncı yüksekliği kalpte ve sistemik damarlarda çeşitli patolojilere neden olur. Retinal ve renal glomerüler arterioller hipertansif vasküler dejenerasyona özellikle duyarlıdır. Artan kan basıncıyla arterlerde de hasar oluşabilir ve bundan sorumlu olaylar endotel hücre değişiklikleri, düz kas hücrelerinin büyümesi ve yeniden yapılanmasıdır (30,31,38).

Endotel hücrelerindeki değişikliklerin hipertansiyonda meydana gelen intimal kalınlaşmaya ve ateroskleroz gelişimine katkısı olabilir. Aterosklerozun uyarılması hipertansiyondaki patolojik sonuçlardan sadece biridir. Bu patolojinin yaşlı normotansif insanlarda da gözlenmesine rağmen hipertansiyonda daha sık rastlanan damar lezyonları farklılık gösterebilir. Genel olarak, büyük damarlarda intimada düz kas hücrelerinin birikimiyle aterosklerotik plak oluşur, küçük damarlarda ise mediada hipertrofi, hiperplazi ve fibroz doku artışı gözlenir. Hipertansiyonla uyarılan bu olumsuz süreçler sonuçta damar iç çapında daralmaya ve iskemi, damarda yırtılma, anevrizmal genişleme gibi olaylara neden olur. Dolaşım sisteminin çeşitli yerlerindeki damarsal hipertrofi ve koroner hastalık, hipertansif kişilerde daha fazla görülür. Tedavi edilmeyen hipertansiyon aynı zamanda sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi patolojilerin gelişmesine yol açabilir (31,34). Bunun yanında aort anevrizması ve aortik diseksiyon gibi tehlikeli büyük damar anomalilerine neden olabilir. Beyin dolaşımının elastik yapısı bozulduğundan tedavi edilmeyen hipertansiyonda inme riski belirgin olarak artar (30-38).

Hipertansiyondan olumsuz etkilenen diğer bir organ da böbrektir. Hipertansif hastalarda gözlenen yapısal ve işlevsel bozuklukların sık görüldüğü öne sürülür, fakat bazı araştırmacılar bunu altta yatan primer bir böbrek hastalığına bağlar. Orta dereceli hipertansiyonda hipertansif nefroskleroz olarak tanımlanan patoloji afferent arteriollerin duvarındaki hiyalinizasyon ve skleroz şeklinde ortaya çıkar. Yine hipertansiyonda gözlenen mikroalbuminüri progresif böbrek hasarının bir göstergesi olabilir. Fakat hipertansiflerin az bir kısmı progresif böbrek hastalığı geliştirir ve diğer yandan bunun sıklığı hipertansiyonun derecesiyle yakından ilişkilidir (30-38).

Hipertansiyonun serebral arterlerde önemli değişiklikler oluşturduğu ve bunun sonucunda da önemli komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Akut ve kronik hipertansiyonda intrakranial damarlarda aterosklerozun hızlanmasına ek olarak küçük intrakraniyal arterlerde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. Küçük arteriollerde ortaya çıkan dejenerasyon sonucu laküner infarktlar, büyük arterlerde ortaya çıkan aterosklerotik ve trombotik tıkanmalar sonucunda geniş serebral infarktlar ortaya çıkmaktadır. Klinikle ilişkili diğer durumlar geçici iskemik ataklar, intraserebral hemoraji, hipertansif ensefalopati, vasküler demans ve vasküler parkinsonizmdir (1,31,39).

Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı uzun bir sürede gelişir. Aşamalı kan basıncı artışları tolere edilebildiğinden bu süreç gizli olarak başlar. Bu yüzden hipertansiyonun erken dönemde tesbit edilip tedaviye başlanması büyük önem taşır.

2.1.5. Hipertansiyonun Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri. Hipertansiyon tedavisi için geliştirilen çeşitli ilaçların yanı sıra hastanın genel hayat kalitesinin arttıracak bazı uygulamalar tavsiye edilir. Yaşam tarzı değişikliklerinin kan basıncını düşürmede etkili oldukları gösterilmektedir ve bunlar aynı zamanda diğer kardiyovasküler risk faktörlerine karşı da yardımcıdırlar. Özellikle, hiperlipidemi ve diabet gibi ilave kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar önerilen yaşam tarzı değişikliklerini benimsemeye teşvik edilmelidirler. Antihipertansif ilaç tedavisi gereken hastalara da bu yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (29,37,38).

- * Şişman bireylerde vücut ağırlığının düşürülmesi
- * Alkol alımının kısıtlanması.
- * Aerobik fiziksel aktivite artırılması (haftada birkaç kez 30-45 dakika)
- * Sodyum alımının 100 mEq/günün altına düşürülmesi
- * Diyetle yeterli potasyum alımının idamesi (90 mEq/günün üstünde)
- * Genel sağlık için diyetle yeterli kalsiyum ve magnezyum alımının idamesi
- * Kardiyovasküler riski azaltmak için sigaranın bırakılması, diyetle doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması

Hipertansiyonun farmakolojik tedavisi. Yaşam tarzı değişikliklerinin kan basıncı kontrolündeki yetersizliğinden sonra veya yaşam tarzı değişikliklerine ilaveten başlangıçta ilaçla hipertansiyon tedavisi kararı, hipertansiyonun şiddeti (evresi) ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi esasına dayanır (11,37,38,40).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Diüretikler
- Adrenerjik Reseptör Blokerler
 - Alfa adrenerjik reseptör blokerleri
 - Beta adrenerjik reseptör blokerleri
- Adrenerjik Nöron Blokörleri
- Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar
- Diğer Sempatolitik İlaçlar
- Kalsiyum Kanal Blokörleri
- Anjiotensin Konverting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörleri
- Anjiotensin Reseptör Blokörleri
- Direkt Etkili Vazodilatörler ve Potasyum Kanal Açıcı İlaçlar
- Sadece Hipertansif Kriz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.6. Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörleri

Anjiotensin Converting Enzim inhibitörleri, kullanıma girdiği 1980'den beri hipertansiyon tedavisinde ana bir rol üstlenmişlerdir. Etkinliklerinin yüksekliği, yan etki insidansının düşüklüğü ile kardiyoproteksiyon, vazoproteksiyon ve renoproteksiyon sağlamaları nedeniyle klinik kullanımda avantajlı bir konuma geçmişlerdir (1,11,38,40,). Tüm ACE inhibitörleri, RAS üzerinden etkilidirler.

Renin-anjiotensin sistemi: Renin-anjiotensin sistemi kan basıncı ve elektrolit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Renin salgılanmasının iki önemli düzenleyicisi böbreğin kan basıncında ve kan hacminde azalmadır. Böbrek kan basıncında azalma jukstaglomerüler aparatta bulunan baroreseptörlerle hissedilir ve hemen renin salgılanır. Kanama veya kan hacminde azalma kalbe gelen venöz basınçta azalmaya bu da kalbin atrial duvarındaki reseptörlerin uyarılmasına yol açar. Bu uyarı kranial sinirler ile medulla oblongatadaki vazomotor merkeze, adrenerjik sinirlerle jukstaglomerüler hücrelere ulaşarak renin salgılanır (11-15).

Renin, böbreğin afferent arteriollerinin özel bir bölgesi olan jukstaglomerüler hücrelerinden, azalan infüzyon basıncına cevap olarak salgılanan bir aspartil proteazdır. Renin, 386 amino asitten oluşmuş inaktif öncül bir protein olan pro-reninden, "prorenin processing" enziminin etkisiyle molekül ağırlığı 42000 olan 343 amino asitlik proteinden oluşur (14,15).

Renin salgısını etkileyen faktörler:

- a. Uyarıcılar: Kan basıncında azalma, tuz kaybı, yatar pozisyondan ayağa kalkma, β adrenerjik ajanlar, prostoglandinler
- b. İnhibitörler: Kan basıncında artma, tuz artışı, postür değişiklikleri, β adrenerjik antagonistler, potasyum, A-II, vasopressin

Jukstaglomerüler aparatustan salgılanan renin, majör kaynağı karaciğer olan anjiyotensinojeni, 10 numaralı aminoasit olan lösin ile 11 numaralı aminoasit olan valin arasındaki bağı ayırarak dekapeptit C formu olan anjiotensin I'i oluşturur. İnaktif anjiotensin I, endotel hücrelerinde mevcut olan ACE tarafından, karboksil ucundan histidin-lösin dipeptidinin ayrılmasıyla oldukça aktif bir yapı olan A-II'ye dönüştürür. A-II norepinefrinden 40 kat daha fazla vazokonstriksiyon meydana getirir. Vazokonstriksiyonu daha belirgin olarak arteriyollerde ve daha az derecede venlerde yapar. Bu etki özellikle böbrek, deri, beyin ve kas damarlarında daha fazladır. A-II, sürranellerden aldosteron salınımına yol açarak renal proksimal tubulustan belirgin sodyum ve su reabsorpsiyonu yapar, potasyum atılımını artırır. Ayrıca, sempatik aktiviteyi arttırıp, sempatik sistemde gangliyonik stimülasyonu kolaylaştırır. Ve son olarak da antidiüretik hormon sekresyonunu ve dolayısıyla da vücuttaki serbest su miktarını artırır. A-II bu etkilerini hücre membran reseptörü yoluyla fosfalipaz C aktivasyonu yaparak sağlar. İnsanlarda A-II, Anjiotensin III (A-III) 'e çevrilir. A-III aldosteron oluşumunun güçlü bir uyarıcısıdır, A-II düzeyi A-III'den 4 kat fazladır. A-II ve A-III hızlı bir şekilde anjiotensinaz ile inaktive edilir (14,15,40).

Anjiotensin I'in A-II ye dönüşümünü sağlayan enzim ACE'dir. Aynı zamanda bradikinin yıkımında da etkili olan ana enzimdir. Bir çinko metalopeptidaz olan ACE'nin iki formu vardır: Endotel, epitelyum ve nöronal hücrelerde bulunan yüksek

molekül ağırlıklı formu (170kDA), germinal hücrelerde bulunan düşük molekül ağırlıklı formu (90kDA). ACE ; plazmada ve kan damarlarında ,kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi dokularda bulunmaktadır. ACE'nin ancak %10 luk kısmı plazmada bulunurken %90'nı dokulardadır. ACE'nin akut etkilerinden plazma ACE aktivitesi, kronik etkilerinden ise doku ACE aktivitesi sorumludur. Doku ACE'yi damarda; vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon, büyümenin uyarılması ve önlenmesi, pro ve antiinflamatuvar faktörler, trombotik ve fibrinolitik dengede ekilidir. ACE aktivitesinin en fazla bulunduğu doku akciğer olmakla birlikte diğer dokularda da önemli miktarda ACE aktivitesi mevcuttur. Kalpde en fazla sağ atriumda bulunmaktadır. Beyinde ise bazal ganglionlar, periventriküler alanlar, hipokampus, hipotalamik nörosekretuar çekirdekler ve serebellum (özellikle de dentat gyrusda) da daha fazla bulunmaktadır (14-16,40).

Farmakolojileri:

İlk kez 1971'de Brezilya yılanının (Bothrops Jararaca) zehirinden elde edilen peptidlerin ACE'yi inhibe ettiği bulunduğundan sonra bunlardan bir tanesinin intravenöz yoldan kullanıldığında kan basıncını etkin bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır. Daha sonraları ACE ve anjiotensin üzerine yapılan etkileşim çalışmalarından çinko-metalloproteinin enzimin aktif alanı olduğu anlaşılmış ve ve bunu inhibe edebilecek oral ACE inhibitörleri tasarlanmıştır (46).

Kimyasal olarak farklı üç tane ACE inhibitörü sınıfı geliştirilmiştir. Bunlar ACE çinko iyonunun ligandı olan sülfidril, karboksil ya da fosforile göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 3). Değişik yapıda olmaları, dokulardaki dağılımlarını ve atılım yollarını etkiler. Bu değişiklikler, ortak özellikleri olan dolaşımdaki renin-anjiotensin mekanizmasını bloke ederek kan basıncını düşürme yeteneklerinin ötesinde, çeşitli organ işlevleri üzerindeki etkilerini değiştirebilmektedir. ACE inhibitörleri grup olarak enzime bağlanmaları, etki güçleri, etki süreleri, eliminasyon ve atılım yolları açısından farklılık göstermektedirler (45).

Tablo 3: ACE inhibitörlerinin özellikleri

İlaç	Çinko Ligandı	Ön İlaç	Atılım yolu	Etki süresi (saat)	Doz aralığı (mg)
Benazapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	10-40
Kaptopril	Sülfidril	Hayır	Böbrek	6-12	25-150
Silazapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24+	2,5-5,0
Enalapril	Karboksil	Hayır	Böbrek	18-24	5-40
Fosinopril	Fosforil	Evet	Böbrek-Kc	24	10-40
Lisinopril	Karboksil	Hayır	Böbrek	24	5-40
Perindopril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1-16
Kinapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	5-80
Ramipril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	1,25-20
Spirapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24	12,5-50
Trandolapril	Karboksil	Evet	Böbrek	24+	1-4
Zofenopril	Sülfidril	Evet	Böbrek	24	15-60

Tedaviye ilk giren ACE inhibitörü kaptopril'dir; Bu ilacın sülfidril grubu içermesine bağlı özel yan tesirleri bulunduğundan ondan kısa bir süre sonra sülfidril grubu içermeyen enalapril uygulamaya girmiştir. Bu grup ilaçlar başlangıçta sadece renovasküler hipertansiyonun tedavisinde ve esansiyel hipertansiyonun 3. basamak tedavisinde kullanılmışlardır. Sonra güvenliliklerinin ve geleneksel antihipertansif ilaçlara göre üstünlüklerinin belirlenmesi sonucu esansiyel hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde monoterapi şeklinde kullanılmalarına başlanılmıştır. Enalapril ve lisinopril hariç diğerleri ön-ilaçlardır: Ağız yolundan verilir barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken aktif şekillerine (Örneğin enalaprilat, silazaprilat, benazeprilat, perindoprilat ve ramiprilat gibi) dönüşürler. Ön-ilaç şeklinde hazırlanmalarının nedeni, barsaktan absorpsiyon oranlarını artırmak ve birlikte besin alındığında absorpsiyonun azalmasını önlemektir. Lipidde daha iyi çözünebilen ön ilaçlar daha hızlı ve tam emilirler. Aktif ilaç olan kaptopril, 30-60 dk da kanda pik düzeyine ulaşırken enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilat yaklaşık 4 saatte pik düzeyine ulaşır. Biyoyararlanımları farklı da olsa genel etkinin kaynağı olan ACE'ye bağlanma benzer olduğundan klinik etkilerde pek fazla değişiklik görülmez (11,45). ACE inhibitörleri, değişik derecelerde metabolize olduktan sonra esas olarak böbrekten atılırlar. Bu yüzden yaşlılarda, böbrek fonksiyonunun bozulduğu durumlarda ve serum

kreatinin düzeylerinin yükseldiği durumlarda dozlarının azaltılması gerekir. Fosinoprilin ise dengeli bir atılma yolu vardır: böbrek işlevleri azaldıkça daha fazla karaciğerden atılmaya başlar. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz değişikliğine gerek yoktur (11,45).

Etki Mekanizmaları

Anjiotensin Converting Enzimin kronik hipotansif etkisinden sadece plazma ACE'nin değil aynı zamanda doku ACE'sinin de inhibisyonu sorumlu olması olasıdır. Ancak doku renin-anjiotensin sisteminin fizyopatolojik rolü ve ACE inhibitörlerinin buna kalkışı kesin olarak henüz bilinmemektedir. Ayrıca A-II nin oluşumunda renin-anjiotensin dışı etkiler veya A-I üzerinden ACE dışı enzimlerle oluşan klasik olmayan rol oynayabilir. ACE inhibitörleri sadece klasik yoldan A-II üretimini bloke ettikleri için AT-II reseptör blokerlerinin ACE inhibitörlerine göre daha farklı etkileri olabilir.

ACE, A-I'in A-II'ye dönüşümünden başka güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkımından da sorumludur. Bradikinin direkt vazodilatatör etkisi yanında endotel hücrelerinden iki güçlü vazodilatatör olan EDRF ve prostaglandinlerin salınımına da neden olur. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisinden bradikinin yıkımının inhibe olmasının ne kadar sorumlu olduğu bilinmemektedir (11,14,15,45).

Ayrıca ACE sempatik aktiviteyi azaltırlar, endojen endotelin salgısını baskırlar, endotel fonksiyonlarında düzelmeye yol açarlar ve aldosteron düzeylerini azaltarak su ve tuz retansiyonuna engel olurlar. Bütün bu farklı etkilerin sonucunda kan basıncı düşer ve aynı zamanda reaktif sodyum retansiyonu da önlenmiş olur. Antihipertansif etkinin özellikleri, hastada kan basıncının sürdürülmesi, RAS'a ne kadar büyük ölçüde bağımlı ise, ACE inhibitörü ilaçların tedavinin başlangıcında yaptığı basınç düşmesi o kadar belirgin olur. Bu nedenle hastanın başlangıçtaki plazma renin değeri ile ACE inhibitörlerinin akut verilişlerinde oluşan hipotansif etkileri doğru orantılıdır fakat bu ilişki uzun süre verildiklerinde geçerli değildir. Gerçekte bütün hipertansiyon şekillerinde kan basıncını düşürürler: Yüksek reninli esansiyel hipertansiyonda ve renovasküler hipertansiyonda düşme daha fazla belirgin olur. Hastanın sodyum dengesi ve dolaşan kan hacminin durumu da yanıtın büyüklüğünde rol oynar.

ACE inhibitörlerine başlangıçta yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşük sodyum diyeti uygulanırsa veya tedaviye diüretik ilaç eklenirse, kan basıncını düşürücü etkinlik artar.

ACE kan basıncını düşürürken yaşamsal organlar kalp, beyin ve böbrekleri koruma eğilimindedirler. Örneğin serebral kan akımının otonöregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırarak koruyucu rol oynarlar (11,14,15,38,45).

ACE İnhibitörlerinin Antihipertansif, Kardiyoprotektif ve Vasküloprotektif Etki Mekanizmaları (29).

1. Antihipertansif etkileri

- A-II sentezi azaltırlar
- Bradikinin, prostasiklin, NO üretimi artırır
- Endotelin sentezi azaltırlar
- Parasempatik tonusu yükseltirler
- Santral ve periferik sempatik tonus azaltırlar
- Natriürezis /diürezis artırır

2. Kardiyoprotektif etkiler

- Preload ve afterloadu azaltırlar
- Sol ventrikül kütlelerini azaltırlar
- Sempatik stimülasyonu azaltırlar
- Reperfüzyon hasarı düşürürler
- Miyokardiyal oksijen sunumu/gereksinimi arasındaki dengeyi düzenlerler.

3. Metabolik etkiler

- Lipid nötraldirlar
- Glukoz metabolizmasına olumlu etki

4. Vasküloprotektif etkiler

- Direkt antiaterojeniktirler
- Endojen fibrinolizi artırır
- Antitrombosit
- Damar düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonu azaltırlar
- Mononükleer hücreler için antimitotik
- Matriks oluşumu artırır
- Endotel fonksiyonu düzelir
- Antioksidan
- Antiinflamatuvar
- Plak rüptürünü engeller
- Arteriyel kompliyans ve tonusu düzenlerler.

Klinik Kullanımları:

İlk kez piyasaya çıktığında kaptoprilin tek endikasyonu vardı; "yalnızca diğer ilaçlara yanıt olmayan ağır hipertansif hastalar". Ancak günümüzde ACE inhibitörleri hipertansiyonda ilk basamak ajanlar arasına girmişler, hatta en sık kullanılan ilaç grubu haline gelmişlerdir. Bu sık kullanımın nedeni diğer antihipertansiflerle eşit etkinliğe sahip olup ve birçok antihipertansif gruba göre daha az yan etki görülmesidir (44,45).

Tablo 4: İlk basamak antihipertansif ilaç olarak ACE kullanımını destekleyen durumlar

1. Düşük tuz diyeti ile yüksek reninli veya düşük reninli hipertansiyon
2. Optimal hayat kalitesi devamı gerektiği zaman; egzersiz kapasitesi, entellektüel aktivite, seksüel fonksiyon
3. Normal metabolik durum aşağıdaki amaçların devamı için gerektiği zaman: İnsulin direncinden kaçınmak Düzgün diyabetik kontrol Lipid nötralitesi
4. Büyük damar hastalığının varlığı Aort kumpliyansının kaybı Periferik damar hastalığı
5. Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı
6. Diyabetik nefropati (Hipertansiyonla birlikte veya değil) mikroalbuminüri, proteinüri Tip I, insulin gerektiren diyabet
7. Konjestif kalp yetmezliğinin varlığı (Özellikle aşın diürez varsa düşük test doz)
8. Post infarktüs sol ventrikül disfonksiyon

JNC (Joint National Committee) VI da açık olarak monoterapide ACE inhibitörlerinin endikasyonları belirtilmiştir (44).

Tablo 5. ACE için spesifik endikasyonlar

1. Sol ventrikül hipertrofisiyle birlikte olan hipertansiyon
2. Sol ventrikül disfonksiyonu
3. Mikroalbuminüri ile giden diabet
4. Hipertansif hastalarda: -Periferik vasküler hastalık veya Raynaud fenomeni varlığında -KOAH varlığında -Depresyon varsa
5. Diyalize rezistan renal hipertansiyon

ACE inhibitörlerinin sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezlikli hastalarda yararlı etkiler sağladığı gösterilmiştir. Myokard infarktüsü sonrasında, özellikle sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda, müteakip kalp yetmezliği ve mortaliteyi önlemek için de yararlı olabilirler. Diabette Uygun Kan Basıncı Kontrolü çalışması, tip II diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi ve ilerlemelerinin yavaşlatılması hususunda ilk basamak antihipertansif ilaç olarak uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeri (nisoldipin) ile bir ACE inhibitörünü (enalapril) karşılaştırmıştır. 470 hipertansif hasta arasında fatal ve nonfatal myokard infarktüsü insidensi nisoldipin ile tedavi edilen grupta (n=25) enalapril ile tedavi edilenlerden (n=5) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalardan sağlanan verilerin karşılaştırılması, gözlenen farklılığın kalsiyum kanal blokerlerinin zararlı bir etkisinden çok, ACE inhibitörünün yararlı bir etkisinin sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur ve kardiyovasküler hastalık için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür. Meta-analizler ACE inhibitörlerinin sol ventrikül kitlesini azaltmada diğer ilk basamak antihipertansiflerden daha etkili olabileceğini telkin etmektedirler (38,45).

ACE inhibitörlerinin, non-diyabetik böbrek hastalığı kadar diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada da yararlı bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, diyabetik nefropati ve ona bağlı proteinürinin tedavisinde hasta ister normotansif ister hipertansif olsun yararlıdır. Yeterli kan basıncı kontrolü ortamında ACE inhibitörleri, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada yararlı bir etkiye sahip gözükümler. Bu etki, efferent arterioller tonusta azalma yoluyla glomerüler kapiller hipertansiyondaki düşmeye veya angiotensin II'nin mezangial hipertrofi ve glomerüloskleroz üzerindeki zararlı etkilerinin hafifletilmesine bağlı olabilir. Bu yüzden, böbrek yetmezlikli hipertansif hastalar, kontrendike olmadıkça bir ACE inhibitörü almalıdırlar (24,38,54,55).

Bulguları 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan ramipirin myokard infaktusu riskini ortalama %22, inme riskini %33, kardiyovasküler hastalıktan ölümü %37 ve belirgin nefropati riskini %24 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu olayları

önleme bakımından yararı kan basıncını düşürmesinden beklenene göre daha fazla olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar incelenen ACE inhibitörlerinin, özellikle diyabetli hastalarda, damar-koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği olduğunu kanıtlamıştır (51,54,55,66).

Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB'ler) ile yapılmış klinik denemeler halen, ACE'lerle yapılmış olanlar kadar fazla ve çeşitli değilse de gerek ACE'ler ve gerekse ARB'ler, renin-anjiotensin etkinliğini inhibe ederek glukoz toleransı ve dokuların insüline duyarlılığını artırır. Bu ilaçların, 3-6 yıl kullanan hastalarda tip 2 diyabet gelişmesini, tiyazid diüretiklere, beta-blokörlere ve kalsiyum kanal blokerlerine kıyasla %14 ile 34 arasında değişen oranlarda azalttıkları, kaptopril, ramipril, lisinopril, kandesartan, losartan ve valsartan kullanılarak yapılan büyük boyutlu 6 denemede (sırasıyla CAPP, HOPE, ALLHAT, SCOPE, LIFE ve VALUE denemeleri) tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (49-55). Sonuçları 2005'de yayımlanan ASCOT-BPLA çalışmasında da benzer sonuçlar alınmıştır (56)

Deney hayvanlarında bazı ACE inhibitörleri ile yapılan deneyler onların hiperkolesterolemiye bağlı endotel disfonksiyonunu ve damar çeperinde aterosklerotik değişmelere yol açan hiperplastik reaksiyonu yavaşlattıklarını göstermiştir (57).

ACE inhibitörlerinin yararlı etkileri yeterli kan basıncı kontrolü ortamında gösterilmişlerdir; bu bakımdan, ACE inhibitörleri kan basıncını kontrol etmede tek başına yeterli olamayabilir ve çoğu olguda, ideal kan basıncı kontrolünü sağlamak ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için, diüretik gibi başka ajanlar eklenmelidir. Belirgin böbrek yetmezlikli (kreatinin 3 mg/dL'den yüksek) veya hiporeninemik hipoaldosteronizmin altta yattığı diyabetli hastalarda, aldosteron yapımının inhibisyonuna bağlı yaşamı tehdit edici hiperkalemi riskinden dolayı ACE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ile tedavi edilen övolemik hastalarda kreatininde bazal düzeye göre 1 mg/dL'den daha fazla bir yükselme, bilateral renal arter stenozu ile iskemik nefropati varlığından kuşku uyandırmalıdır, çünkü, birlikte renal perfüzyonun azaldığı koşullarda anjiotensin II etkisinin azalması glomerüler filtrasyonun otheregülasyonuna engel olur. Bu durumda, ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri kesilmelidir, çünkü renal perfüzyonu belirgin olarak

azaltabilirler ve bilateral renal arter stenozlu veya soliter böbreği tutan renal arter stenozlu hastalarda renal hasarı artırabilirler (11,38,52-55).

Yan Etkileri:

ACE inhibitörlerinin sınıf olarak yan etkileri azdır. Kontrollü klinik çalışmaların çoğunda yan etki insidansı %10'un altındadır ve bildirilen tüm antihipertansif ajanlardan daha düşük oranda yan etkiye sahiptirler (11,48).

Öksürük

ACE inhibitörü tedavisinin en önemli yan etkisi, özellikle kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha çok görülen, aşın rahatsız edici kuru ve non-produktif öksürüktür. Çeşitli çalışmalarda %1 ila %14 arasında değişen öksürük insidansı bildirilmektedir, ancak gerçek insidansını tahmin etmek oldukça zor olmaktadır. Genellikle tedavinin erken dönem-lerinde (günler veya en sık birkaç hafta içinde) ortaya çıkmakta ve kümülatif olabilmektedir, ilacın kesilmesi ile en geç birkaç haftada kaybolur. Bu yan etkinin ACE inhibitörlerinin bradikininin metabolizması üzerine olan etkilerinden kaynaklanması olasıdır. Öksürükten daha az sıklıkta bronkospazm da görülür (48).

Anjiyoödem

Anjiyoödem de bradikininin metabolizmasına bağlı gelişen bir diğer sınıf yan etkisidir. Çok nadir görülür, ancak hayatı tehdit edici olabilir. Anjiyoödem genellikle ilk birkaç dozda veya birkaç ay içerisinde ortaya çıkar. Uzun etkili ACE inhibitörleri ile daha sık bildirilmiştir. Lokalize fasiyal şişlikler, unilateral fasiyal ödem veya hafif bir periorbital ödemle başlayabilir ve kord vokal ödemine kadar ilerleyebilir. Öncü bulguları saptandığında hasta mutlaka hospitalize edilmeli ve antihistaminik tedavi başlanmalıdır.

İlk doz hipotansiyonu

Ciddi volüm veya tuz kaybı olan hastalarda ve yüksek plazma renin düzeyi (genellikle aşın diüretik tedaviye bağlı) varlığında ACE inhibitörünün ilk dozu ile ciddi ve derin bir hipotansiyon ortaya çıkmaktadır. Özellikle ciddi renal arter darlığı olan veya ciddi kalp yetmezliği nedeniyle yüksek doz diüretik kullanan hastalarda hipotansiyon riski fazladır. Test dozu ile ilaca başlanması bu yan etkiyi azaltacaktır. Benzer olarak

sabit kardiyak debisi olan olgularda (ciddi aort darlığı veya mitral darlık) ACE inhibitörlerinin oluşturduğu periferik rezistanstaki düşüş kompanze edilemeyecek, kan basıncında derin bir düşme görülecektir. Bu hastalarda klinik gidiş bozulacağından ACE inhibitörü kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliğinin geçici kötüleşmesi

ACE tedavisi sırasında görülebilen bir diğer yan etki de böbrek fonksiyonlarındaki geçici bozulmadır. Bilateral renal arter darlığı ve ciddi kalp yetmezliği olan olgularda en sık olarak görülmektedir. Özellikle renal fonksiyonlarında hafif bozukluk olan, artroz nedeniyle de non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanan yaşlı hastalara ACE inhibitörü başlandığında sıklıkla hiperkalemi daha nadiren de böbrek yetmezliğinin belirginleştiği görülmektedir. Bu hastalarda ilaç dozu düşük tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği, ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon değildir; JNC VI raporunda böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda başka bir kontrendikasyon yoksa hipertansiyonu kontrol altına almak ve böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatmak için mutlaka ACE inhibitörü başlanması önerilmekte ve serum kreatinin 3mg/dL olursa veya daha yükselirse ilacın dozu azaltılıp veya kesilmesinin gündeme geleceği belirtilmektedir.

Hiperkalemi

ACE inhibitörleri, aldosteron açığa çıkışını inhibe ederek plazma potasyumunu arttırmırlar. Bu yüzden potasyum tutucu diüretiklerle (triamteril, amilorid, spironolakton) kombinasyonları sakıncalıdır. ACE inhibitörleri plazma lityum düzeylerini arttırabilirler ve lityum toksisitesini presipite edebilirler.

ACE'lerin yüksek doz yan etkileri

Tat duyusu kaybı: ACE inhibitörlerinin çinko b masından kaynaklanır. Tüm ACE inhibitörleri görülebilir. Ağızda ekşi ve metalik bir tat duyumu oluşturur. Ağız ülserleri gelişebilir.

Makülopapüler döküntü: daha çok kol ve gövdede ciddi kaşıntı olabilir. Bazen eozinofili gelişerek Pemfigusa kadar ilerleyen olgular bildirilmiştir.

Anaflaktoid reaksiyon: özellikle arı vb. ne karşı sensitizasyon tedavisi alanlarda görülür.

Nötropeni-agranülositoz: çok nadirdir. Genel kollagen doku hastalığı olan veya immun sorunu hastalarda olur. Kaptoprille daha sık bildirilmektedir.

Daha az yaygın olarak görülen yan etkiler ise, ağnsı, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, diyare, impotans, libido kaybı, miyalji, kas krampları, saç dökülmesi, sarılık, akut pankreatit ve antinükleer antikor gelişimidir. Allopurinol, asebutalol, hidralazin, prokainamid, pindolol ve immun yanıtı değiştiren ilaçlarla etkileşime girebilir.

ACE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı ile abortus ve maiformasyonlarla karşılaşmıştır. Bu yü gebelerde, kontrasepsiyon uygulamayan doğurgan çağ kadınlarda kullanımı kontrendikedir (41).

Tablo 6: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

Kesin olanlar	Rölatif olanlar
Bilateral renal arter darlığı	Kronik öksürük
Soliter böbrekte renal arter darlığı	Hiperpotasemi
Gebelik	Anjinalı veya ağır kalp yetmezliği
Aort darlığı veya ciddi obstrüktif Kardiyomiyopati	Hipotansiyon

2.1.7. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Hipertansiyonun mortaliteye ve mordibiteye yol açtığı diğer bir vücut bölümü santral sinir sistemidir. Hipertansiyon beyindeki bazı hastalıkların major risk faktörü iken bazı hastalıklarında sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipertansiyonla ilişkili

hastalıkların başında serebrovasküler hastalıklar gelmektedir. Hipertansiyon aynı zamanda AH ve vasküler parkinsonizm içinde risk oluşturmaktadır (1,39,58,64,69,70,72).

Tablo 7: Hipertansiyonla İlişkili Santral Sinir Sistemi Hastalıkları

1. Serebrovasküler Hastalıklar	
<p>A. Geçici iskemik atak</p> <p>B. Laküner infarktlar</p> <p>a. Pür motor inme</p> <p>b. Pür sensorial inme</p> <p>c. Sensoriomotor inme</p> <p>d. Ataksik hemiparezi</p> <p>e. Dizatri-beceriksiz el sendromu</p> <p>C. Serebral infarkt</p> <p>a. Arteriel</p> <p>b. Venöz</p> <p>D. İntraserebral Hemoraji</p> <p>a. İntraserebral hematoma</p> <p>b. Subaraknoid kanama</p> <p>E. Hipertansif Ensefalopati</p>	<p>F. Vasküler Demans</p> <p>a- Multi-infarkt demans</p> <p>b- Stratejik konumlu infarktlar</p> <p>c- Multiple subkortikal laküner infarkt</p> <p>d- İlk üç (a,b,c)'ün kombinasyonu</p> <p>e- Binswanger hastalığı</p> <p>f- Tek yada multiple hemorajik lezyonlar</p> <p>g- Subkortikal demanslar</p> <p>h- Mix tip demans (AH+Vasküler demans)</p>
2. Vasküler Parkinsonizm	
3. Alzheimer Hastalığı	

Tüm serebrovasküler hastalıkların yaklaşık %85'i iskemik %15' ise hemorajiktir. Hipertansiyon iskemik ve hemorajik inmelerin en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon aynı zamanda hem iskemik hem de hemorajik inmenin en önemli düzeltilebilir risk faktörüdür. Önemi prevalansının çok sık oluşu yanında uygun tedavi ile oluşturduğu riskin belirgin derecede azaltılabiliyor olmasından kaynaklanır (39,58,69). İzole diastolik, izole sistolik veya kombine tip olmak üzere her türlü hipertansiyon inme riskinde belirgin derecede artış yapar (59). Hipertansiyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında inme riski hipertansiflerde yani kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda 3 ila 4 kat ve sınırda hipertansiflerde yani kan basıncı 130-139/ 85-89 mmHg arasında olanlarda 1.5 kat artmıştır (51). Hipertansiyon servikal ve serebral büyük damarlarda ateroskleroz sürecini

indükleyerek arterial embolik ve hemodinamik tipte iskemik inmelere yol açar. Diğer taraftan hipertansiyon ile ilişkili koroner arter hastalıklarının kardiyak komplikasyonları (akut miyokard infarktüsü gibi) serebral büyük arterlerde hastalık olmaksızın kardiyoembolik inmelere neden olabilir. Bu üç mekanizma tüm laküner olmayan serebral infarktların yarısından çoğunda etyolojiden sorumludur ve hipertansiyon bu tip inmelerin %25'inde tek neden olarak bulunur. Hipertansiyonun serebral küçük damar hastalıkları için oluşturduğu risk daha belirgindir. Hipertansif serebral anjiopati laküner tipte iskemik inme ve primer intraserebral kanamaların en az 2/3'ünden direkt olarak sorumludur. Diğer taraftan hipertansiyonlu hastalarda hem vasküler hem de genel mortalite riski artmıştır (38,39,65,69).

Antihipertansif tedavi inme oluşunu ve rekürrensini azaltır. Hipertansiyonu olanlarda kan basıncı kontrolü ile hem iskemik hem de hemorajik inmelerin oluş riski azaltılır, yani antihipertansif ilaçlar primer korumada etkilidirler. Gözlemsel çalışmaların genellemesi ile 4-5 yıl için diastolik kan basıncının 5-6 mmHg ve sistolik kan basıncının da 9-12 mmHg indirilmesinin inme riskinde %35-42 azalma sağladığı ortaya konulmuştur (51). Tedavi ile risk azalışı hemorajik inmelerde ilk yılda, iskemik inmelerde ise genellikle ikinci yılda belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Genel olarak bütün majör antihipertansif ilaç sınıfları ile bu yararlı etki görülmekle birlikte (61), LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) çalışmasında atenolol'e karşı losartan'ın (49), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) çalışmasında ise amiodipin ile lisinopril'e karşı klortalidon'un daha avantajlı olduğu ortaya konulmuştur (50). Ayrıca kalsiyum kanal blokerlerinin hipertansiyonun majör vasküler komplikasyonlarını önleme açısından diğer gruplara göre dezavantajı olduğu işaret edilmiştir (62). Ancak bu bulgular Mart 2004'de yayınlanan bir meta-analizde diüretikler ile kombine veya tek başlarına verildiklerinde üç majör antihipertansif ilaç grubunun vasküler komplikasyonları önleme açısından fark göstermediğinin ortaya konulması ile doğrulanmamış ve asıl önemli olanın ilaçlarla kan basıncında meydana getirilen kontrol derecesi olduğu görüşü desteklemiştir (63). Hipertansiyon tedavisi ile hemorajik ve iskemik inme geçirmiş hastalarda rekürrens riski azaltılır, yani antihipertansif ilaçlar sekonder korumada da etkilidirler (64-65).

Yedi çalışmanın meta-analizinde (15.527 hasta) çeşitli oral antihipertansif ilaçlar (atenolol, indapamid, metiklortiazid, perindopril, ramipril) ile rekürren vasküler olaylarda belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir, ilaçlar ölümcül olan yada olmayan inmeleri %24 ve miyokard infarktüsünü ise %21 oranında düşürmüştür. Tedavi ile mortalitede istatistiksel düzeye ulaşmayan azalma (vasküler ölüm: %14, herhangi bir nedene bağlı ölüm %9) da sağlanmıştır. En belirgin etkinlik ACE inhibitörü ve diüretik kombinasyonu ile elde edilmiştir. Bu kombinasyonun kullanıldığı total 3544 hastada inme rekürrensi ve miyokard infarktüsü göreceli riski %45 oranında azalmıştır (65). Antihipertansif tedavi ile vasküler komplikasyonlarda gözlenen azalmanın mekanizmaları son yıllarda oldukça geniş tartışmalara neden olmaktadır. Basit olarak inme riskinde görülen azalma kan basıncında oluşturulan düşme miktarı ile korelasyon gösterir (63). Bu görüş PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) çalışmasında perindopril ve indapamid'in birlikte verildiklerinde sağlanan kan basıncı kontrolü ve inme riskindeki azalmanın her ikisinin tek tek uygulanmalarına göre daha başarılı bulunmasıyla destek bulmuştur (52). Diğer bir görüş ise inme riskinde görülen azalmanın esas nedeninin ACE inhibisyonunun vasküloprotektif etkilerinden kaynaklandığını savunmaktadır. Bu görüşün başlıca klinik desteği HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators) çalışmasından gelmiştir. Bu çalışmada yüksek riskli hastalarda ramipril tedavisi uygulanmış ve kan basıncında oldukça az sayılabilecek bir düşüş (Tedavi öncesine göre ortalama %2 (sistolik 3.3 mmHg, diastolik 1.4 mmHg) oranında) sağlandığı halde inme riskinin %32 (%95 güven aralığı: 16-44) gibi oldukça yüksek bir oranda azaldığı saptanmıştır (66). Ayrıca miyokard infarktüsü riskinde de %20 (%95 güven aralığı: 10-30) azalma elde edilmiştir. Oysa epidemiyolojik verilere göre bu derecede kan basıncı kontrolü inmede %13 ve miyokard iskemisinde ise en çok %5 dolayında bir düşüş oluşturulabilirdi. Bu nedenle ramipril ile gözlenen olumlu etkinin yaklaşık 2/3'ünün antihipertansif etkisi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (67). Gün boyu ambulatuar kan basıncı ölçümünün elde olduğu 38 periferik arter hastalığı olan HOPE hastasında akşam alınan 10 mg ramipril ile 24 saatte ortalama 10/4 mm Hg (sistolik/diastolik) ve gece boyunca da ortalama 17/8 mmHg azalma olduğu saptanmıştır. Oysa bu hastaların gündüz rutin ölçümlerinde kan

basıncı ortalama 6/2 mmHg azalmıştı (68). Dolayısı ile özellikle normotansif hastalarda bu mekanizmanın klinikteki etkinliği hakkında genelleme yapabilmek henüz erken olup, daha fazla detaya ihtiyacımız vardır. ACE inhibitörlerinin hipertansif hastalarda gözlenen serebral otonöregülasyon bozukluğu ve endotelial disfonksiyonu olumlu şekilde etkilediği prelinik çalışmalarda inandırıcı şekilde ortaya konulmuştur (69). Hipertansiyon serebral küçük damarlarda vazokonstriktör tonusu artırır. Bu tonusun devamlı yüksek kalması önce mikrovasküler dansite azalmasına ve takiben de morfolojik değişikliklerin oluşmasına yol açar. Hipertrofi ve yeniden yapılanma ile damarların ekstenal çapında artış görülür. Proliferatif değişiklikler vasküler kompliyansı artırır ve ateroskleroza başlatır veya başlamışsa akselere eder. Kronik hipertansiyon serebral otonöregülasyon aralığının daralıp, sağa (yani daha yüksek değerlere) kaymasına yol açar. Böylece bu hastalar serebral perfüzyon basıncındaki düşmelere daha duyarlı hale gelirler. Tansiyonun tüm bu olumsuz etkilerine başlıca A-II aracılık eder. A-II dolaşımında endotelial ACE aracılığı ile sentezlenir. Oluşan A-II endotel üzerinde bulunan ATI ve ATII adlı verilen reseptörlerine bağlanarak etki eder. ATI reseptörü A-II'nin olumsuz etkilerine (proliferasyon, vazokonstriktör inflamasyon) aracılık ederken ATII reseptörü potansiyel olarak protektiftir (proliferasyonun inhibisyonu, vasodilatasyon, apoptoz). Bu nedenle ATI reseptör bloke eden ilaçlar ile ACE inhibitörü alanlarla aynı şekilde yararlı etkilerin görülmesini beklemek yanlış olmaz. Primer hipertansiyonlu 9193 hastada gerçekleşen LIFE çalışmasının sonuçları bu görüşü desteklemektedir. Ortalama 4.8 yıl olan izlem sonunda kan basıncını eşit oranda düşüren ATI reseptör blokleri losartan'ın, atenolol kıyasla inme riskini daha fazla oranda (%25 ve %13) azalttığı bu çalışmada saptanmıştır (49). İster doğrudan kan basıncı düşürücü etkileri isterse de buna ek olarak olası vasküloprotektif etkileri olsun ACE inhibitörlerinin sekonder korumada tekrarlayıcı inme riskini azalttığı HOPE ve özellikle de PROGRESS çalışmasından sonra kesin olarak söylenebilir.

İskemik, hemorajik ve hipoksik beyin lezyonları sonucu ortaya çıkan demanslar, vasküler demans olarak adlandırılır. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demanstır. Geniş serilerde tüm demans olgularının yaklaşık %50 sini AH oluştururken, vasküler demans %10-20 sini oluşturmaktadır (72). Hipertansiyonun vasküler

demanstaki etyolojik rolü gayet iyi dökümente edilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda kan basıncı düzeyleri ve yaşam süresince daha sonra meydana kognitif bozulmalar veya demans arasındaki korelasyon görülmüştür (1).

Artmış kan basıncı AH ile değişik yollardan bağlantılı olabilir. Birincisi; nöropatolojik çalışmalarda yüksek kan basıncını nörotik plaklar ve nörofibriler yumaklarla bağlantılaştırmıştır. İkincisi uzun süreli hipertansiyon, ateroskleroz, beyaz cevher lezyonları, kan-beyin bariyeri bozukluğu ve beyin atrofisi vasıtasıyla AH ile ilişkili olabilir. Üçüncüsü hipertansiyona bağlı serebrovasküler hastalık, beyinde AH'nın patolojik değişiklikleri birlikte bulunduğunda, AH'nın ortaya çıkışını kolaylaştırabilir (70). Benzer şekilde hipertansiyonun yol açtığı vasküler patolojinin bazal ganglionları etkilemesi parkinsoniyel belirtilerin ortaya çıkmasını sağlar. Vasküler parkinsonizm olarak bilinen bu tablo hipertansiyonun yol açtığı damarsal patolojinin yanında, nöropatolojik olarak lewy cisimciklerinin oluşumuyla da ilişkilendirilmiştir (17,18).

2.2. Nitrik Oksit

Basit bir gaz molekülü olan NO'nun doğada varlığı çok eskiden beri bilinmektedir. NO atmosferin üst tabakalarında bulunmasının yanı sıra; taşıt egzozlarında, elektrik trafolarında ve asit yağmurlarında da zehirli bir gaz olarak ortaya çıkabilmektedir. Organizmadaki rolü 1980'lerde ortaya konabilmiştir. İlk olarak Furchgott ve Zawatzki asetil kolinin yol açtığı endotele bağımlı damar gevşemelerinden EDRF'nin sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Damar endotelinden salıverilen bu faktörün, daha sonra yapılan çalışmalarda NO olduğu anlaşılmıştır. Ancak EDRF'nin sadece NO'den ibaret olmadığı, EDHF'nin (endothelium-Derived Hyperpolarising Factor) de, EDRF içinde yer aldığına dair bulgular bulunmaktadır (14,15).

NO hem bazal şartlarda salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir, hem de çeşitli egzojen ve endojen uyarılarla salgılanabilmektedir. Asetilkolin, ADP, ATP, anjiotensinII, noradrenalin, VIP, araşidonik asit, substans P, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin, NO salgılanmasını uyaran etkenlerdendir. NO'in yarı ömrü oldukça kısadır. Saniyeler içinde (2-30 sn) inaktive olması nedeniyle etkisi lokaldir ve kısa sürmektedir. NO'in bir çok etkisi bildirilmiştir. Vasodilatatör,

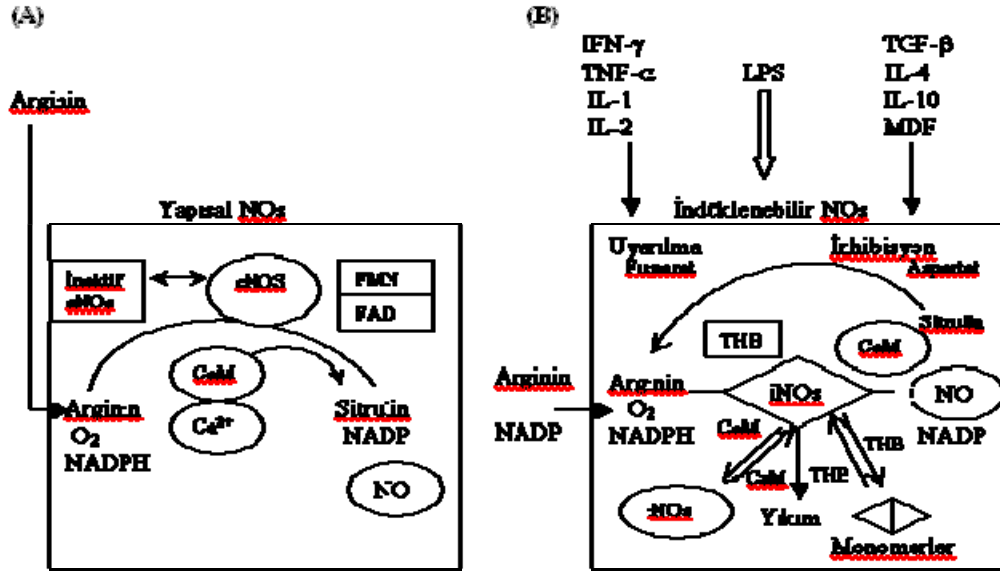
venodilatatör, (-) inotrop, antiagregan, hücre koruyucu, düz kas proLIFErasyonunun engelleyici, nörotransmitter, nöromodulatör, immün modulatör, mikroorganizma ve tümör hücresi öldürücü etkileri ortaya konmuştur (14,15).

NO organizmada, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu reaksiyonu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi gerçekleştirmektedir. Tepkimeyi katalizleyen NOS'un üç izoformu bulunmaktadır. Tip 1 formu; nöronal NOS (nNOS), tip 2 indüklenebilir NOS (iNOS) ve tip 3 endotelial NOS (eNOS). Bazen nNOS ve eNOS'a beraber yapısal NOS da denilebilmektedir. Kalsiyuma bağımlı olan nöronal ve endotelial NOS, sürekli olarak az miktarda sentezlenmektedir. Makrofajlar, miyositler, düz kas hücreleri ve hepatositlerde bulunan iNOS, belirli sitokinlerin uyarısıyla NO üretmektedir (14,15).

Tablo 8: Nitrik oksit sentaz enzimleri arasındaki farklar

Özellik	Yapısal NOS	İndüklenebilir NOS
Buldukları hücreler	Endotel, nöron (beyin, NANC)	Makrofaj, kuffer hücresi, monosit, damar düz kası,
İndükleyen	Fizik egzersiz	LPS, İNF- gama, IL-1 , TNF- α , okside LDL
Salgılanma miktarı	Az miktarda (pmol)	Çok miktarda (nmol)
Salgılanma süresi	Kısa süreli salgılanır	Uzun süreli salgılanır
Aktivasyonu	Kalsiyuma bağımlıdır	Kalsiyumdan bağımsızdır
GK'lerin Etkisi	GK'ler ile inhibe olmaz	GK'ler ile inhibe olur

*GK: Glukokortikoidler



Şekil 2: Nitrik oksit sentez basamakları

Nitrik Oksit Etki Mekanizması

Fizyolojik şartlarda ortaya çıkan NO sentezinden, büyük ölçüde eNOS ve nNOS sorumludur. NO, Fe-sülfür merkezleri içeren enzimlerle, *hem* grubu içeren miyoglobin, hemoglobin ve sGC (siklik guanilat siklaz) enziminin *hem* prostetik grubuyla etkileşebilir. Başlıca işlevsel etkileri de sGC enziminin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir (73,74,75). Hedef hücre sine ulaşan NO, sGC enziminin *hem* prostetik grubuna bağlanarak bir nitrozil-hem kompleksi oluşturup, enzimin aktivasyonuna yol açar (73,74). Artan cGMP üretimi sayesinde hedef hücredeki işlevsel mekanizmalar harekete geçirilir ve NO aracılı etki oluşur. Hücreye göre değişmekle birlikte, genellikle cGMP düzeylerinin artışı hücre içi Ca konsantrasyonunun düşmesini ve cGMPbağımlı protein kinazların aktive olmasını sağlar (75). cGMP böylece düz kas gevşemesini gerçekleştirmesinin yanında, trombosit tutunmasını ve kümeleşmesini, polimorf çekirdekli lökosit kemotaksisini inhibe eder. cGMP'nin inaktivasyonu bir fosfodiesteraz ailesi tarafından GMP'ye dönüştürülerek gerçekleşir (75).

Patolojik şartlarda ise, iNOS'ın aracılık ettiği NO üretimi söz konusudur ve sentezlenen NO aynı olduğu halde, üretilen NO miktarı ve üretim süresi farklıdır. Bu

fark oluşan NO'nun başka etkilerini de ortaya çıkarmaktadır. NO bu durumda hedef hücrede, çoğu solunum zincirinde ve nükleik asit sentezinde rol alan bir grup enzimi inhibe etmektedir. Bu inhibisyon NO'ya maruz kalan hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Patolojik şartlarda gerçekleşen olaylar;

1. Hem demirine bağlanma (Oksido redüktazların, NADP ubikinonun, süksinat ubikinonun inhibisyonu)
2. Demir-sülfür merkezine bağlanma (cis-akonitaz, ribonükleotid redüktaz inhibisyonu)
3. ADP ribozilasyonunun inhibisyonu
4. Deaminasyon (nükleik asit sentezinin bozulması)
5. Radikallere bağlanma (süperoksit radikale bağlanıp peroksinitrit radikali oluşturma)

Diğer yandan iNOS aktivitesi sonucu ortaya çıkan fazla miktardaki NO yalnızca patojenlerin ortadan kaldırılmasına neden olmamakta, organizmaya da zarar vermektedir. Örneğin septik şoktaki hipotansiyondan aşırı üretilen NO sorumludur ve NO sentez inhibitörleri bu hipotansiyonu düzeltebilmektedir. Bu nedenle NO'nun artığı patolojilerde NO üretiminin azaltılması yaşamsal önem taşımaktadır. L-Arginin analogları (L-NAME, L-NMMA, NARG) yalancı n madde olarak NO sentezini engellemektedirler. NO'un endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), NO yetersizliği söz konusu olan patolojilerde, etyolojiden sorumlu tutulmasının yanında; aşırı NO üretiminin engellenmesinde yeni bir yaklaşım olarak da ortaya atılmıştır. Diğer yandan NO eksikliğinin olduğu düşünülen patolojilerde (anjina pektoris, miyokard infarktüsü, pulmoner hipertansiyon, yeni doğan veya yetişkin solunum distresi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, impotans) NO'in yerine konması söz konusudur. Yeni doğan veya yetişkin solunum distresinde NO'in gaz olarak solutulması tedavi edicidir. Çok eskiden beri koroner kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan nitrovazodilatrler aslında birer NO vericisidirler. cGMP'ye özgü fosfodiesterazı (PDE-5) inhibe eden sildenafil impotans tedavisinde kullanılmaktadır. NO'in n mnaddesi L-argininin, NO eksikliği olan durumlarda yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak vücutta L-arginin kaynakları yeterince vardır ve ayrıca L-arginin sadece NO sentezi için kullanılmamaktadır. L-arginin, arginaz, arginin-glisin transaminaz, kyotorphinesentetaz,

nitrik oksit sentetaz için substrattır. Arginin dekarboksilaz argininden agmatin sentezler ve agmatin santral alfa-2 reseptörlerinin nonkatekolamin endojen ligandıdır. Bu mekanizma L-argininin hipotansif etkisinde önemlidir ve NO sentezine ek olarak kan basıncının regülasyonunda işlev görebileceğini düşündürmektedir (14,15,73-75).

Nitrik oksit sentaz inhibitörleri

Nitrik oksit sentezini katalizleyen enzim olan NOS tanımlanıp L-argininden NO sentez yolu aydınlatılmaya çalışılırken, L-arginin analoglarının bu yolu inhibe ettiği görülmüştür. NOS inhibitörü olarak etkileri ilk gözlenen L-arginin analogu, yapısında metil grubu bulduran N-monometil-L-arginindir (L-NMMA veya diğer adıyla L-NMA; N-metil-L-arginin) (73,74). L-arginin amino asidinin yapısına çeşitli gruplar dahil edilerek değişik L-arginin analogları oluşturulmuş ve bunların da NO sentezi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. L-NMMA dışında N-nitroL-arginin (L-NA), N-amino-L-arginin (L-NAA), N-nitroL-arginin-metil ester (L-NAME) ve N-iminoetil-l-ornitin (L-NIO)dır. NO sentezini inhibe eden bu L-arginin analoglarından L-NIO sadece konstitütif izoformlara etki ederken, L-NNA, L-NA, L-NMMA ve L-NAME hem konstitütif hem de indüklenabilen NOS izoformlarını inhibe ederler. L-NIO'nun inhibisyon etkisi en güçlüdür ve bunu geri dönüşümsüz olarak yapar. L-NMMA'nın etkisi geri dönüşümlüdür ve etki gücü açısından L-NIO'dan zayıf, L-NAME ve L-NA'dan güçlüdür (73,74). L-NMMA'nın insan damarlarındaki etkisi kol arterine ve el sırtındaki venlere infüzyonuyla araştırılmıştır. Asetilkolin ve bradikininin bu damarlarda oluşturduğu gevşemenin L-NMMA ile önlediği bulunmuştur (74). Benzer şekilde kobaylarda ve köpeklerde de L-NMMA'nın vazokonstriktör ve kan basıncını arttırıcı etkileri gözlenmiştir (73). L-NMMA ve L-NAME'nin ağız yoluyla verilmesi sıçanlarda kan basıncında artış oluşturur (74).

2.2.1. Nitrik Oksit ve Hipertansiyon

Nitrik oksit bazal uyarılmış durumda sistemik kan basıncının regülasyonunda rol oynamaktadır. Ancak NO'in hipertansiyondaki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hipertansiyonda azalan NO'in hipertansiyonun nedeni mi yoksa

sonucu mu olduğu da, henüz anlaşılamamıştır. Spontan hipertansif sıçan aortalarının endotele bağımlı gevşemeleri, normal sıçanlarınkinden daha düşük bulunmasına karşın, mesenterik yataktaki dirençli arterin gevşemeleri hipertansiyonda kontrolden farklı değildir. İnsan deneylerinde hipertansif kişilerin ön kol kan akımının pletismografik olarak ölçülmesi yöntemi kullanılmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda ön kol kan akımının asetil kolin ile artışı normotansiflerden daha düşüktür ve hem normotansif hem de hipertansiflerde yaşla birlikte azalmaktadır. L-arginin normotansiflerin asetil kolin cevaplarını artırırken, hipertansiflerin asetil kolin cevaplarını etkilememiştir. Endotelden bağımsız olarak NO aracılı gevşeme yapan sodyum nitroprussit cevabı iki grupta farklı değildir ve L-arginin cevapları da sodyum nitroprussit ile değişmemiştir. Diğer yandan, NO'nun yıkım ürünleri olan nitrit ve nitratın 24 saatlik idrardaki düzeyi hipertansiyonlu hastalarda daha düşüktür. Ayrıca NO sentez inhibitörlerinin akut sistemik verilmesi, sistemik kan basıncı etkilenmeden tuz itrahında renal kapasiteyi azaltmaktadır ve renovasküler direnci artırmaktadır. Uzun süre NO sentezinin engellenmesi, sistemik kan basıncını yükseltmekte ve renovasküler parankimal hasara yol açmaktadır. NO sentezi blokajına renovasküler yatak, sistemik dolaşımdan daha duyarlıdır. NO sentez inhibisyonunun renal kan akımını ve glomerül filtrasyon hızını azaltması, renal NO'nun böbrek dolaşımı için yaşamsal önemini göstermektedir. NO eksikliğinin genetik bozukluktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Genetik olarak eNOS geni silinmiş homozigot ve heterozigot farelerde; sistemik kan basıncı normalden daha yüksektir ve plazma renin düzeyi homozigot farelerde normalin iki katı kadar bulunmuştur. Ancak insan çalışmalarında eNOS geni ile hipertansiyon arasında ilişki bulunamamıştır.

Genel dolaşımda NO'nun azalması yanında, endojen NO inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA)'in artışı da söz konusudur. Antioksidanların hipertansiyonda azalan endotel işlevlerini düzeltebilmesi, artan oksidan stresin NO azalmasına neden olabileceğini akla getirmiştir. Endotel kaynaklı prostasiklin, EDHF ve NO vasodilatatör; endoperoksitler, TXA2 ve endotelin vasokonstriktördür. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler hipertansiyonda artmaktadır. Siklooksijenaz inhibisyonunun hipertansiyonda azalan endotele bağımlı gevşeme cevaplarını düzeltebilmesi; hipertansiyonun damarda kasıcı ve gevşetici ajanların dengesizliğinden

kaynaklanabileceğini göstermektedir. Antihipertansif tedaviyle endotel işlevlerinin düzeltilmesi, hipertansiyondaki endotel işlevlerindeki bozuklukların, hastalığın nedeni değil sonucu olduğu fikrini ortaya koymuştur. Ancak hipertansiyondaki patolojiden sorumlu olan damar düz kası büyüyüp bölünmesi çeşitli etkenlerle uyarılabilmektedir. FBF, TKBF, noradrenalin, A-II, endotelin, damar düz kası büyümesini etkileyen ajanlardan bazılarıdır. Endotel hücresi ise büyüme engelleyen heparin-heparan sülfat, TGF- β , NO ve prostasiklin salgılamaktadır. Düz kasta RAS'ın etkisiyle remodeling hipertrofi gelişmektedir. ACE inhibitörülerinin uzun süreli kullanımı vasküler "remodeling"i düzeltmektedir. Lokal veya sistemik renin-anjiyotensin sistemi hipertansiyon etyopatolojisinde önemlidir ve renin salgılanmasının NO tarafından engellenmesi, NO azalmasının hipertansiyonun sonucu değil nedeni olabileceği görüşünü desteklemektedir. Sistemik hipertansiyonda gözlenen bu bulgular NO'in hipertansiyon patogenezinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Nedeni henüz kesin olarak bulunmamakla birlikte bu veriler, hipertansiyonda NO sisteminde bir bozukluğun olduğunu ve nedenin NO'nun salgılanmasındaki azalmayla birlikte, NO bıyoyararlanımındaki azalmadan da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (73,75).

Endotel hücrelerinin damarlardaki stratejik konumu onun çeşitli risk faktörlerine doğrudan, sürekli ve en erken maruz kalmasına neden olmaktadır. Esansiyel hipertansiyonda periferik, koroner ve renal vasküler yataklardaki endotel hücresinin işlevlerindeki bozukluklar ortaya konmuştur. Bozuklukta NO salgılanmasının veya etkinliğinin azalması en önemli noktayı oluşturmaktadır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyon tedavisinde kan basıncının düşürülmesi yanında, endotel işlevlerinin (NO sentezinin) iyileştirilmesi son zamanlarda tedavi prensibi olarak kabul görmektedir (14,15,33).

2.2.2. Nitrik Oksit ve Sinir Sistemi

Merkezi ve periferik sinir sisteminde NO aracılığıyla gerçekleşen pek çok fizyolojik olay vardır. Memeli deney hayvanlarının ve insan beyninin tüm bölgelerinde NOS enziminin varlığı saptanmıştır. Beyindeki NOS'un kaynağı beyin damarlarının entoteli, mikrogliya hücreleri ve beyin arterlerini innerve eden nonadrenerjik-

nonkolinerjik vazodilatör sinirlerdir. NO, sinaptik veziküllerde depolanıp ekzositozla salınan bir nörotransmitter değildir. Kısa etki süresi içinde bir nörondan diğerine difüze olur. GC ve ADP ribozil transferaz enzimlerinin aktif bölgelerindeki demire bağlanarak etki gösterir. Artan cGMP protein fosforilasyonuna neden olur; çözülmüş haldeki proteinler ribozillenir ve bu şekilde nörotransmitter salınımı düzenlenir (73).

Hafıza oluşumunda NO bir retrograd haberci olarak görev görür. Postsinaptik bölgeden kaynaklanan NOS'un presinaptik etkiyle glutamat salınımını arttırarak sinaptik transmisyonunda stabil bir artışa sebep olduğu bulunmuştur (73).

Periferde NOS'un kaynağı nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirleridir ve NO'nun etkisi bu sinirlerin innerve ettiği yerlerde gözlenir (73).

2.3. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Hipertansiyonun etkilediği populasyon yüzdesi ve uzun vadedeki mortalite ve morbiditeye etkisi göz önüne alındığında, bu konuda yapılan araştırma sayısının neden fazla olduğu anlaşılacaktır. Hipertansiyonun mekanizmasını ve tedavisini aydınlatmak için yapılan araştırmalarda çok farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır.

Hipertansiyon araştırmalarında yüksek kan basıncı değerleri olan insanların yanında kendiliğinden hipertansif sıçanlar veya hipertansif hale getirilen deney hayvanları da fizyopatolojik ve tedaviye yönelik araştırmalarda kullanılmaktadır. Aşağıda deney hayvanlarında kullanılan hipertansiyon modellerinin en önemlilerinden söz edilecektir.

2.3.1. Spontan Hipertansif Sıçanlar

Bu hayvanlar normalin üzerinde kan basıncı değerlerine sahip sıçanların en az birkaç nesil boyunca kendi aralarında çiftleştirilmesiyle elde edilir. Böylece, başta normotansif olmalarına karşın yaşı arttıkça sistolik kan basınçları 190 mmHg üzerine çıkan hayvanlar üretilebilir (76). Genetik predispozisyon nedeniyle kendiliğinden gelişen sıçanlardaki bu hipertansiyon, insanlardaki esansiyel hipertansiyon oluşumunu andırır (77).

2.3.2. DOCA- Tuz Hipertansiyon Modeli

Bir böbreği alınmış sıçanlara, cerrahi müdahalenin iyileşme sürecini takiben, DOCA'nın (*deoxycorticosterone-Acetate*) periyodik cilt altı enjeksiyonu ile ve içme suyu olarak %1 'lik sodyum klorür çözeltisi verilmesiyle hayvanların kan basıncı yükselir (78).

2.3.3. Goldblatt Hipertansiyon Modeli

Sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için kullanılan diğer bir yöntem gümüş bir klips yardımıyla böbrek arterlerine yapılan girişimlerdir. Her iki böbrek sağlamken bir renal arter klipsle daraltılırsa "iki böbrek bir klips" modeli olarak adlandırılır (79). Bununla birlikte böbreklerden birinin alınması ve kalan böbreğin arterine klips yerleştirilmesiyle "bir böbrek bir klips" modeline uyan hayvanlar elde edilir ve bunlarda da kan basıncı artar (80).

2.3.4. Dahi-Tuz Hipertansiyon Modeli

Dahi ve ark. tarafından, genetik özellikleri farklı iki ayrı sıçan soyu geliştirilmiştir. Bunlar tuza dirençli ve tuza duyarlı alt türlerdir. Tuza duyarlı olan sıçanlarda normalin üzerinde tuz alımı hipertansiyon oluşumunu uyarır (81).

2.3.5. NOS Blokajıyla Oluşan Hipertansiyon Modeli

İlk defa 1992 yılında iki ayrı araştırma grubu kronik NOS inhibisyonunun yeni bir arterial hipertansiyon modeli olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (82). Bu bulgu, NO'nun kan basıncının uzun dönem düzenlenmesinde gerekli olduğu verileriyle uyumludur. Sıçanlarda farklı dozlarda verilen NOS inhibitörünün hipertansiyona yol açmasının yanında yüksek dozları daha ağır hipertansiyona ve böbrek hasarına neden olur (82). Bu verilerin değişik araştırmacılar tarafından doğrulanması kronik NOS inhibisyonunun yeni bir arterial hipertansiyon modeli olarak yerleşmesini sağlamıştır. Sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için kullanılan ilk NOS inhibitörü bir L-arginin analogu olan L-NAME'dir (82,83). L-NAME'nin suda çözünmesi ve içme suyuyla

kolayca hayvanlara verilebilmesi takip eden yıllarda bu modelin yaygın olarak kullanılmasına yol açtı. Bunun dışında L-NAME'nin intraperitoneal injeksiyonuyla da sıçanlarda hipertansiyon oluşturulabilir (84).

İlk defa Baylis ve ark. L-NAME'nin sekiz hafta boyunca 5 mg/kg/gün'lük dozda verilmesiyle sıçanlarda stabil hipertansiyon ve glomerüloskleroz gelişimine neden olduğunu bulmuştur (82,83). L-NAME'nin bir litre içme suyu içinde 600mg dozunda verilmesiyle birkaç gün içinde ratların kan basıncı yükseltmektedir. L-NAME'nin 21 gün süre ile bu şekilde uygulanması “deneysel kronik hipertansiyon modeli” ni oluşturmaktadır. Yine aynı yıl Ribeiro ve ark. çalışma grubu L-NAME'nin 70 mg/kg/gün'lük dozunun daha ağır bir hipertansiyona neden olduğunu ve buna glomerüler iskemi, glomerüloskleroz gibi patolojilerin eşlik ettiğini gözlemiştir (82-84).

Çalışmalarında sıçanlardaki L-NAME hipertansiyon modelini kullanan araştırmacılar bu inhibitörün değişik dozlardaki ve uygulama sürelerindeki etkisini de incelemiştir. Araştırmalarda değişik kan basıncı değerleri saptanmasının yanında gözlenen net etki kan basınçlarını anlamlı olarak yükselten, uygulama süresine ve doza bağımlı bir etkidir. Fakat yine de aynı veya yakın yaştaki sıçanlara L-NAME'nin yakın dozlarının verilmesiyle çok benzer veriler elde edilmemiştir. Sıçanlarda aynı dozda uygulanan L-NAME farklı soylarda değişik hipertansif cevaplara yol açar . Bu farklı kan basıncı artışlarına rağmen kronik olarak uygulanan yüksek dozdaki L-NAME'nin daha büyük vasküler ve renal patolojilerin gelişmesine neden olduğu bilinen bir durumdur (82-84).

2.4. Serbest Radikaller Ve Reaktif Oksijen Türleri:

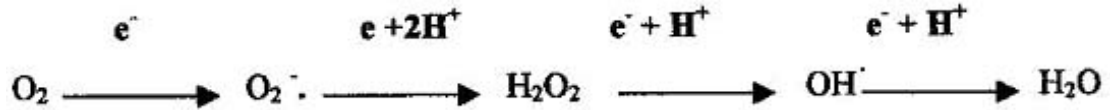
Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan atom veya moleküllerdir. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Eğer elektron çiftleşmemiş ise molekül daha reaktif duruma gelir ve kararsızlaşır. Reaktif oksijen molekülleri, tek elektronunu bir başka moleküle verebilenler (radikaller) ve elektron eksikliği olmadığı halde başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilenler (radikal olmayanlar) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. Canlılarda toksik olan moleküller oksijenin kendisi değildir. Oksijenin tam olmayan indirgenmesi ile oluşan oksijen radikalleri toksisiteyi oluşturmaktadırlar.

Santral Sinir Sistemi, vücuttaki diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha duyarlıdır. Bunun olası nedenleri şu şekilde özetlenebilir:

1. Beyin vücut oksijenin %20 sini kullanır. Oksijen ürünleri toksik olduklarından dolayı nöral dokular diğer organlara kıyasla oksidatif hasara daha açıktır.
2. Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı yüksektir.
3. Beyinde oksidatif hasara karşı koyma yeteneği kısıtlıdır. Bu durum, önemli antioksidan enzim seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.
4. Nöral membran fosfolipidleri, kolayca okside olabilen linoleik asit ve araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda içerirler.

Normal koşullar altında biyolojik sistemlerde var olan moleküler oksijenin çoğu aerobik glikoliz ile ATP üretmek maksadıyla bir dizi reaksiyon sonucunda suya indirgenir. Bu olaylar sırasında bir miktar moleküler oksijende kaçak meydana gelmektedir. Bu oksijenin redüksiyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif ürünler açığa çıkmaktadır.

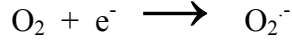
O_2 'e enerji ilavesi, tekli (singlet) oksijen (1O_2) molekülünü meydana getirir. Süperoksit anyon radikali (O_2^-) ise O_2 'ye tek bir elektronun ilavesi sonucu oluşur. O_2^- radikali, süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalitik olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgenir. Hidrojen peroksit düşük toksisiteye sahiptir, fakat kolayca hücrel membranlara penetre olabilir. Özellikle geçiş-metal iyonlarının (demir, bakır) varlığında O_2^- ve H_2O_2 yüksek derecede reaktif hidroksil radikalinin oluşumu ile ilgilidir. Bu reaksiyon "Fenton Reaksiyonu" olarak bilinir (85,86).



Şekil 3: Moleküler oksijenden reaktif araürünlerin oluşumu.

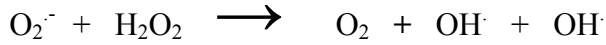
2.4.1. Süperoksit Radikali:

Aerobik organizmalarda oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit anyon radikali (O_2^-) meydana gelir.



Diğer radikallere göre reaktivitesi daha azdır ve oluşumlarına neden olduğu diğer radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır.

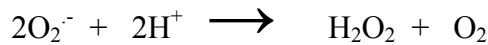
Haber-Weiss adı verilen reaksiyon sonucunda hidroksil radikalının oluşması, süperoksit anyon radikallerinin doku hasarına yol açmasında esas tehlikeli mekanizmadır.



Süperoksit radikali, ortam pH'sının düşük olduğu durumlarda bir proton alarak daha reaktif olan perhidroksil radikaline (HO_2^\cdot) dönüşebilir. Ancak ortamın pH'sı fizyolojik sınırlarda iken oluşan perhidroksil formu % 1'in altındadır (14,15,86).

2.4.2. Hidrojen Peroksit:

H_2O_2 , membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olmaktadır. İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluştururlar.



Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içinde yer alır ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere yıkılabilmesi ona bu önemi vermiştir (14,15,86).

2.4.3. Hidroksil Radikali:

Hidroksil radikali (OH \cdot), hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu da hidroksil radikali oluşabilmektedir. Yarılanma ömrü çok kısadır ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olabilmektedir.



Bu reaksiyon demir iyonlarının katalizlediği bir reaksiyondur ve Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu olarak da bilinmektedir (14,15,86).

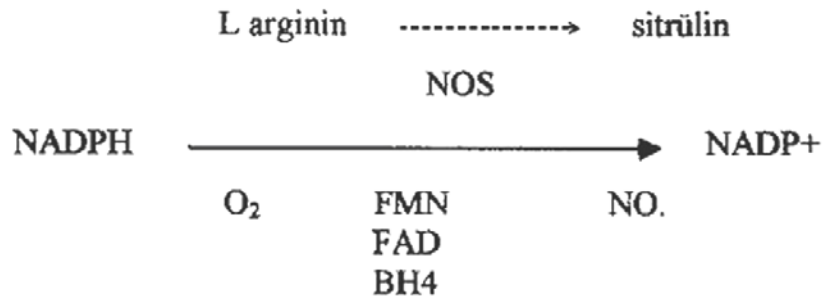
2.4.4. Singlet (Tekli) Oksijen:

Enerji absorpsiyonu ile uyarılan oksijenin paylaşılmamış dış elektronları, spinlerini değiştirerek ayrı ayrı ya da aynı orbitali işgal edebilir. Bu iki forma singlet oksijen adı verilmektedir. Gerçekte bir serbest radikal değildir, fakat serbest radikal reaksiyonları sırasında üretilmesinden dolayı serbest oksijen radikalleriyle birlikte değerlendirilen bir reaktif oksijen ürünüdür (14,15,86).

2.4.5. Nitrik Oksit (NO \cdot):

Tek sayıda elektron içeren ve renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir.

NO, vertebralılarda sitokrom P-450 redüktaz homoloğu olan ve nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik olarak oluşturulur. NO, NOS tarafından L-argininin L-sitrüline dönüşümü esnasında üretilir.



Şekil 4: NOS aracılı NO oluşumu.

Nitrik oksit beyinde nörotransmitter olarak etki gösteren çok önemli bir moleküldür. Sinaptik plastisite, öğrenme, bellek oluşumu, görme, koklama ve ağrı algılanmasında rolü vardır. Aşırı NO sentezi sonucunda nöronlarda hasar meydana gelir. NO kaynaklı toksisitede asıl sorumlu, $O_2^{\cdot-}$ nin NO ile reaksiyonu sonucu oluşan $ONOO^-$ olabilir.



Son derece hızlı gerçekleşen bu reaksiyonda $ONOO^-$ oluşum hızı 6.7×10^9 L. mol⁻¹.s⁻¹ olup, diffüzyonu sınırlıdır (87). Fizyolojik pH'da $ONOO^-$ derhal $\cdot OH$ ve nitrojen diokside (NO_2) parçalanır. Çok güçlü bir prooksidan olan $ONOO^-$, SOD ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Sonuçta hücrel proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması, hücrel disfonksiyon ve ölüme yol açabilir (88,89). $ONOO^-$ 'in iskemik beyin hasarındaki rolü son beş yıl içinde araştırılmaya başlanmıştır. Diğer yandan NO'nin hem serebral kan akımını artırıcı vazodilatatör rolü, hem de nöronal hasar yapıcı serbest radikal özelliği nedeniyle, iskemik nöron hasarındaki yeri konusunda çelişkili görüşler bulunmaktadır (90). NO'nin nöronal koruyucu şeklinde mi yoksa N-metil-D-aspartat reseptör aktivasyonu ardından hasar verici mediatör olarak mı rol oynayacağını, radikalın redoks durumu tarafından belirleneceği öne sürülmektedir. Ayrıca PC 12 hücre dizeleri ile yapılan çalışmalarda Cu/Zn-SOD aktivitelerindeki azalmanın NO- $ONOO^-$ yolu aracılığı ile apoptotik hücre ölümüne neden olduğu ortaya konmuştur (91).

2.4.6. Serbest Radikallerin Etkileri:

2.4.6.1. Proteinlere Etkileri:

Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metyonin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Glutatyon redüktaz ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz gibi reaktiviteleri için yukarıdaki aminoasitlere bağımlı olan enzimler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenerek inhibe edilirler (92-94). Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalar meydana gelebilir. Bunlar da protein fonksiyonlarında bozulmalara yol açabileceği gibi, immun sistemi uyarabilecek antijenik değişiklikler de oluşturabilirler.

2.4.6.2. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri:

DNA yapısında oksidatif hasara yol açan birçok faktör vardır. Bunlar (iyonize radyasyon, çeşitli kimyasallar) aşırı derecede serbest radikaller meydana getirip direkt olarak DNA'da hasara yol açabilirler. Direkt etkinin yanında DNA'da tamir defektleri oluşturup da hasara yol açabilirler. Oluşan bu serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonlara ve ölüme yol açarlar. Sitotoksiste büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozomal değişikliklere, ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır (95,96).

2.4.6.3. Membran Lipidlerine Etkileri:

Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar.

Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin en önemli etkilerindendir. Lipid peroksidasyonu kuvvetli yükseltgeyici bir radikalın etkisiyle başlayan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin yıkımıyla sonuçlanan kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden başlıcaları olan malonildialdehit ve hidroksinonenal, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak kalıcı değişiklikler oluştururlar (95).

2.4.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için canlılarda antioksidan savunma sistemleri geliştirilmiştir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar, doğal (endojen kaynaklı) ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirler. Antioksidanların değişik şekillerde sınıflandırılması mümkündür. Serbest radikalın meydana gelişini engelleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde bir sınıflama olabileceği gibi, enzim yapısında olanlar ve olmayanlar şeklinde de bir sınıflandırma yapılması mümkündür (97,98).

Antioksidan Etki Tipleri:

- a. Toplayıcı etki
- b. Bastırıcı etki
- c. Onarıcı etki
- d. Zincir kırıcı etki

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denir. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya “bastırıcı etki” denir. Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak (hemoglobin gibi) zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denmektedir (98).

A) Doğal Antioksidanlar (Endojen):

1. Enzimler:

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Glutasyon-S-transferaz

2. Enzim Olmayanlar:

Lipid fazda bulunanlar: α -tokoferol, β - karoten

Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asit, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin, glutatyon

Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar: Melatonin

B) Ekzojen Antioksidanlar:

Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin aldehit.

Soya Fasüyesi İnhibitörleri: Ksantin dehidrogenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.

NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar.

C) Gıda Antioksidanları:

Butylated hidroksitoluen (BHT)

Butylated hidroksiyanisol (BHA)

Sodyum benzoat

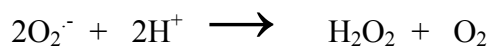
Ethoksikuin

Propil galat

Fe-süperoksit dismutaz

2.4.7.1. Süperoksit Dismutaz:

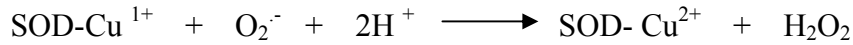
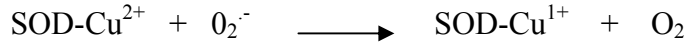
Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir. SOD enzimi, süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol üstlenmektedir (14,15). Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



Bu reaksiyon spontan olarak meydana gelebilir, fakat SOD tarafından katalizlendiğinde reaksiyon hızı yaklaşık 4000 kat artabilmektedir. İnsanda SOD'nin üç tipi bulunmaktadır. Bunlardan ikisi sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn içeren izomer (Cu/Zn-SOD) ile mitokondride bulunan tetramerik, Mn ihipertansiyoniva eden izomerdir (Mn-SOD). Üçüncü tip ise ekstraselüler SOD'dir. SOD'nin ekstraselüler aktivitesi çok düşüktür. Genel olarak, hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu/Zn-SOD'dir (14,15).

Enzimin primer fonksiyonu, hücreleri süperoksit radikalinin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu şekilde hücrelerdeki lipid peroksidasyonu da inhibe edilmiş olur (134).

Süperoksit dismutazın süperoksit anyon radikaline etkisi şu şekildedir. Süperoksit anyonu, Cu^{2+} ve bir arginin rezidüsü'nün guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda süperoksitten bir elektron Cu^{2+} 'a transfer olurken Cu^{1+} ve moleküler oksijen meydana gelir. İkinci bir süperoksit anyonu Cu^{1+} 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak hidrojen peroksidi oluştururken, enzim tekrar Cu^{2+} formuna dönmüş olur (14,15).



SOD, fagosite edilen bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynamaktadır. Bu nedenle, SOD granülosit fonksiyonu için çok önemlidir.

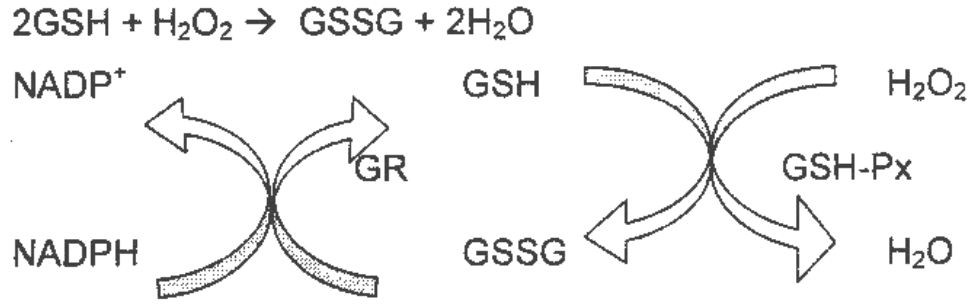
2.4.7.2. Glutasyon Peroksidaz:

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Tetramerik yapıdadır ve 4 selenyum atomu ihtiva etmektedir.

Diyetteki selenyum desteği enzim aktivitesini modüle etmektedir. Enzim aktivitesi heksoz monofosfat yolunda üretilen NADPH'a bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 , öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. Bu enzim, redükte glutasyonun okside glutatyonla çevrildiği ortamda hidrojen peroksidi yüksek spesifite ile detoksifiye

etmektedir. Redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) haline dönüştüğü reaksiyonda GSH-Px enzimiyle hidrojen peroksit suya indirgenmiş olur. Daha sonra glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile NADPH harcanarak, okside glutatyon redükte hale dönüştürülür.

Oluşan reaksiyonlar şu şekildedir:



Şekil 5: Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü. (GSH: Redükte Glutatyon, GSSG: Okside Glutatyon, GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz, GR: Glutatyon Redüktaz, H_2O_2 : Hidrojen Peroksit)

GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (14,15).

2.4.7.3. Katalaz:

Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Enzimin molekül ağırlığı 240.000 daltondur. Her biri ferriprotoporfirin grubu içeren dört adet alt üniteden oluşmuştur. Ferriprotoporfirin, prostetik grubunda +3 değerlikli Fe atomu bulunan protoporfirin IX halkasıdır.

Eritrositler yüksek oranda CAT içermekte olup, CAT aktivitesinin %98'den fazlasını sağlarlar. CAT enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular karaciğer ve böbrek dokularıdır. Enzim dokularda başlıca mitokondri ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bundan başka endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir. CAT, okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksidi direkt olarak suya dönüştürür. Ortamdaki hidrojen peroksit konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda hidrojen peroksidi substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px) devreye girerek hidrojen peroksidi ortamdaki uzaklaştırırlar. Aynı etkileri gösteren CAT ve GSH-Px enzimleri, hücre içi yerleşimleri ve etki yerleri bakımından farklılıklar gösterirler. CAT enzimi peroksizomlarda daha etkin iken, GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondride etkindir.

Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



CAT'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil-etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (14,15).

2.4.8. Beyin Ve Oksidatif Stress

Oksidatif stres ve antioksidan olaylar hemen hemen vücutta her hastalığın patofizyolojisinde çalışıldığı gibi sinir sistemi hastalıklarında da klinik ve deneysel çalışmalarla incelenmiştir. Her şeye rağmen çoğu hastalıkta serbest radikaller hasarın tek başına nedeni midir yoksa hastalığın bir sonucu olarak mı oluşmuştur henüz net değildir.

İnmenin fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol aldığı, oluşan serbest radikallerin kan beyin bariyerini (KBB) yıkarak beyin ödemeine, iskemik bölgeye enflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (8). Oksijen serbest radikallerinden olan hidroksil radikali ve süperoksit iyonları reaktiftir ve nörondaki nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratlara proteinlere bağlanarak onları zedeler (8). Mitokondri DNA tamir enzimleri ve bazı transkripsiyon faktörleri serbest

radikallerin oluşturduğu hasar için hedef oluşturabilir. Endolele yapışan veya beyin dokusuna giren enflamatuar hücreler de oksijen radikalleri açısından zengin bir kaynaktır. Serebral iskemi/reperfüzyon sonrası ortaya çıkan NO ile süperoksitin ve bunların reaksiyona girmesiyle oluşan peroksinitritin KBB yıkınındaki esas faktörlerden olduğu gösterilmiştir (10). Oluşan serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız hale getirilirler. Artmış SOD ekspresyonu gösteren farelerin, geçici serebral iskemi ve reperfüzyon hasarlarına karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (9). SOD ekspresyonu göstermeyen farelerde daha geniş infarktın geliştiği bulunmuştur (8). Reperfüzyon yapılmış hayvan modellerinde polietilen glikolle birleştirilmiş SOD (PI SOD) inme boyutunu azaltmıştır (9). NADPH oksijenaz silinmiş fareler veya artmış glutatyon peroksidaz ekspresyonu gösteren farelerin de iskemik beyin hasarına dirençli oldukları saptanmıştır (8).

Aynı şekilde PH ve AH gibi nörodejeneratif hastalıkların fizyopatolojisinde ve hastalıkların progresyonunda oksidatif hasarın rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. PH'de selektif nigrostriatal sebebine yönelik spekülasyonlar çok çeşitli olup, sporadik vakaların çoğunluğunda altta yatan sebep genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin karşılıklı kompleks etkileşimi tarzında yorumlanmaktadır. Nigral patolojinin oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, ekzotoksisite ve enflamasyonla ilişkisi gösterilmiştir. Parkinson hastalığında özellikle nigral dopaminerjik nöronların hasara uğraması dopaminin enzimatik yıkımı ve otooksidasyonu ile beynin bu bölgesinde bazal protein oksidasyonunun daha yüksek oranda seyretmesi, bununla beraber proteazomal aktivitenin ise daha düşük olması ile açıklanmaktadır. Ayrıca ilerleyen yaş ile birlikte oksidatif hasara uğramış protein seviyesinin arttığı ve beyindeki proteazomal fonksiyonun daha da kayba uğradığı düşünülmektedir (17-19).

AH da temel patolojik tablo beynin özellikle korteks ve hipokampus olmak üzere belirli bölgelerinde nörofibriler yumakları içeren sinir hücreleri ile çevrili amiloid plaklar bulunmaktadır. Senil plak olarak adlandırılan bu plakların yapısında yer alan Amiloid β proteinlerinin (A β P) hastalığın oluşmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. A β P nöronal hücre ölümüne ve sinaptik kayba neden olduğu için

hastalığın patogeneğinde primer sorumlu tutulmaktadır. A β P birikimi inflamatuvar, oksidatif ve nörotoksik kastat mekanizmalarını tetikleyerek hasara yol açar. A β P aracılı nörotoksisite mekanizmasında; oksidatif stres, serbest radikal oluşumu, Ca homeostazının bozulması, apopitozisin indüklenmesi, yapısal hasar, kronik inflamasyon ve nöronlarda amiloid por oluşumu faktörlerinin hepsinin de rol oynadığını savunan görüşler vardır (22, 23).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hayvan Laboratuvarı ve Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarıyla iş birliği içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları:

Bu çalışmada ağırlıkları ortalama 205 ± 15 gr olan 8 haftalık Sprague Dawley cinsi toplam 32 Adet erkek rat kullanıldı. Deneyde kullanılan ratlar, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarından temin edildi. Ratlar standart ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık), ısı (25° C)'da yeteri kadar (ad libitum) su ve yem (Yem Kurumu Standart Sıçan Yemi) ile toplam 6 hafta süreyle beslendiler.

Ratlar 1.Grup (kontrol grubu n=8), 2. Grup (L-NAME grubu n=8), 3. Grup (L-NAME+Lisinopril grubu n=8) ve 4. Grup (Lisinopril grubu n=8) olmak üzere toplam dört gruba ayrılarak, özel olarak hazırlanmış kafeslerde dörderli gruplar halinde tutuldular. Gruplar arasında homojen dağılım sağlandı. Kontrol grubuna normal içme suyu verildi. 2. grup çalışmamızın deneysel hipertansif grubunu oluşturmaktaydı. Bu amaçla bir nitrik oksit sentetaz enzim inhibitörü olan L-NAME 75mg/kg/gün dozunda verildi. 3.gruptaki ratlara 75mg/kg/gün L-NAME + 10mg/kg/gün lisinopril, 4. gruptaki ratlara ise sadece 10mg/kg/gün Lisinopril verildi.

1. 3. ve 6. haftalarda ratların kuyruklarından tail cuff metoduyla tansiyon ölçümleri yapıldı. 6. haftanın sonunda uygulanan % 10'luk ketamin (Alfamin, Alfasan IBV.)-% 2'lik ksilazin (Alfazin, Alfasan IBV.) anestezisi altında dekapite edilerek deney sonlandırıldı. Sakrifiye edildikten sonra beyinleri alındı. Çıkarılan beyinler önceden hazırlanmış içi 50 mM fosfat tamponu dolu ependorf tüplerine konuldu ve toplanan tüm numuneler analiz yapıldığı tarihe kadar -20° C'de muhafaza edildi.

3.2. Metod

3.2.1 Beyin Dokusunun Homojenizasyonu:

Beyin doku örnekleri önce kanı uzaklaştırmak için soğuk distile suyla yıkandı. Dokular hassas terazide tartılıp, 1/10 oranında fosfat tamponu ile dilüe edildi. Daha sonra homojenizatörle 9600 devir/dk'da 30 saniye süreyle mekanik olarak homojenize edildi. Burada parçalanmış numuneler 30 saniye süreyle sonifikasyon işlemine tabi tutuldular. Bu süre sonunda elde edilen % 10'luk homojenatlar, +4°C'de 10 dakika süreyle 5000 g'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Bu süpernatantlarda protein, MDA düzeyleri ile GSH-Px, SOD ve CAT aktiviteleri çalışıldı.

3.2.2. Beyinde Lipid Peroksidasyonunun Tayini:

Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA, Draper ve Hadley'in çift kaynatmalı tiyobarbitürik asit reaktivitesi metodu kullanarak ölçüldü (100).

Deneyin prensibi: Yağ asidi peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, TBA ile reaksiyona girerek, 532 nm'de maksimum absorbanı veren renkli bir kompleks oluşturur.

Deneyin yapılışı: 0.5 ml serum, üzerine 2.5 ml % 10'luk TCA eklenerek karıştırıldı. 15 dakika kaynatılıp soğutuldu. 5000 devir/dk'da 10 dakika santrifüj edildi. 2 ml süpernatant alınıp, üzerine 1ml % 0.67'lik TBA eklendi. Tüpler karıştırıldıktan sonra 15 dakika kaynatıldı ve hemen soğutuldu. 532 nm'de absorbanları, numune yerine distile su konularak hazırlanan köre karşı okundu.

Sonuçlar, MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki ekstinsiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$) yararlanılarak nanomol/mg protein olarak hesaplanıp, $\mu\text{mol/gr}$ protein olarak ifade edildi.

Sonuçlar aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$A = a \times b \times c$$

$$c = A / a \times b$$

$$c = \frac{A \text{ mol cm} \times 1 \times 10^9 \text{ nmol} \times L}{1.56 \times 10^5 \text{ L cm mol } 10^3 \text{ ml}}$$

A = absorbans

a = ekstinksiyon katsayısı

b = ışık yolu

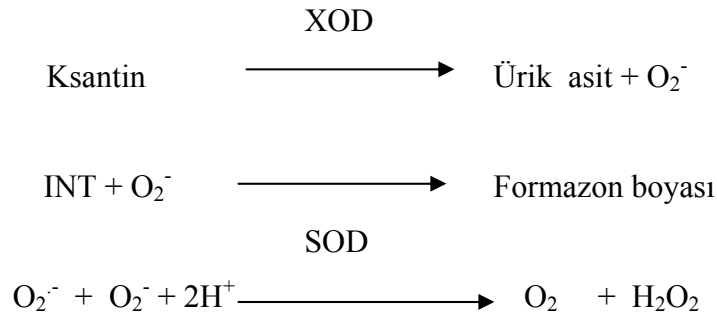
c = konsantrasyon

$$c \text{ (nmol/ml)} = A \times 57.69$$

3.2.3. SOD Aktivitesinin Ölçümü:

Deneyin prensibi Sun ve arkadaşlarının metoduna dayanmaktadır (101).

SOD çeşitli yollarla ortaya çıkan süperoksit (O_2^-) radikalinin H_2O_2 'ye dismutasyonu reaksiyonunu katalizler. Ksantin-ksantin oksidaz (XOD) sistemi tarafından üretilen O_2^- radikallerinin (reaksiyon 1), 2-(4-iyodofenil)-3-(4-(4-nitrofenol)-5-fenil tetrazolyum klorit (INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazon boyasının (reaksiyon 2), 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır. Bu reaksiyona dayanan optik dansitedeki azalmadan yararlanarak, reaksiyonun % inhibisyonu belirlendi.



Deneyin Yapılışı: 25 µl homojenattan alındı ve % inhibisyonun % 30-60 arasında olması için örnekler dilüe edilmedi. 0.025 ml homojenata, 0.850 ml 0.05 mM ksantin çözeltisi (0.025 mM INT içeren) ve 40 mM'lık CAPS (0.94 mM'lık EDTA içeren) ilave edildi.

0.125 ml ksantin oksidaz (80 U/L) ilave edildikten hemen sonra 505 nm'de 37 °C'de 30 saniyelik gecikme fazının ardından, havaya karşı başlangıç absorbansı (A_1) ve 3 dakika sonra da son absorbans (A_2) okundu. Aynı işlemler köre karşı denemeyle de tekrarlandı.

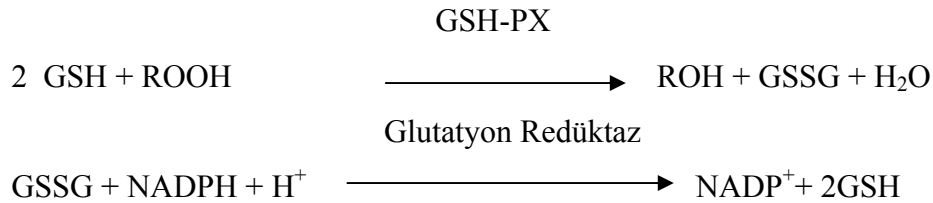
$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - \frac{\Delta A(\text{numune})/\text{dk}}{\Delta A(\text{kör})/\text{dk}} \times 100$$

Standart (5.2 U/mL) çalışılarak hazırlanan % inhibisyon-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak konsantrasyonlar saptandı. Enzim aktivitesi U/ml olarak bulundu. Bu değerler homojenizasyon sırasındaki dilüsyon katsayısı ile çarpılıp dokunun protein değerine bölünerek U/gr birimi şeklinde sonuçlar verildi.

3.2.4. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü:

Deneyin prensibi Paglia ve Valentine'nin metoduna dayanmaktadır (102).

Glutasyon peroksidaz, kümen hidroperoksid ile glutasyonun oksidasyonunu katalizler. Okside glutasyon, NADPH varlığında glutasyon redüktaz tarafından indirgenir. Bu arada NADPH, NADP^{+} ye oksitlenir.



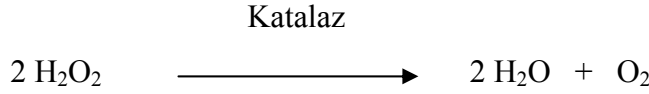
NADPH'nin azalmasına bağlı olarak 340 nm'de meydana gelen absorbans değişimi ölçülerek enzim aktivitesi hesaplandı.

Deneyin yapılışı: Bir deney tüpünde 1 ml; glutasyon (4 mM), glutasyon redüktaz (≥ 0.5 U/L) ve β -NADPH (0.34 mM) çözeltilerini içeren reaktif ile 20 μ l numune karıştırılıp, ölçümden hemen önce 40 μ l kümen hidroperoksit (0.18 mM) ilave edildi.

Enzim aktivitesini ölçmek için 340 nm'deki absorbans değişimi hesaplandı. U/L cinsinden bulunan enzim aktivitesi, homojenizasyon esnasındaki dilüsyon katsayısı ile çarpıldıktan sonra doku protein değerine bölünerek sonuçlar U/gr birimi olarak ifade edildi.

3.2.5. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü:

Deneyin prensibi Aebi metoduna dayalı olarak yapıldı (103).



Hidrojen peroksidin CAT tarafından parçalanması temeline dayalı UV spektrofotometrik yöntem ile CAT aktiviteleri tayin edilmiştir.

Hazırlanan homojenat, fosfat tamponuyla 10 kat dilüe (0.2 ml homojenat + 1.8 ml fosfat tamponu) edildi. 2 ml'lik bu dilüe homojenat üzerine taze hazırlanan ve 30 mM H₂O₂ içeren fosfat tampon çözeltisinden 1 ml eklendi. 240 nm'de ilk 30 saniye içinde 15'er saniyelik absorbans azalması bulunarak, k değeri aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$k = 2.3 / \Delta t \times (\log A_1/A_2) \times (a / b)$$

A₁: 240 nm deki başlangıç absorbansı (t₁=0)

A₂: 240 nm deki 15. sn'deki absorbansı (t₂=15)

a: dilüsyon faktörü

b: homojenatın protein miktarı

3.2.6. İstatiksel Analiz:

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS 11.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analiziyle değerlendirildi. Grupların ikişerli karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Deney süreci boyunca hayvanların davranış ve genel durumları gözlemlendi. L-NAME'li grupta yorgunluk, huzursuzluk, yemlerini az tükettikleri görüldü. Deney süresi boyunca hipertansif gruptaki sıçanlardan biri deneyin 4. haftasında sağ ön ve arka ayaklarını yeterince hareket ettiremediği gözlemlendi. Ayrı bir kafese alınarak içme suyu verildi. Deneyin sonunda sağ tarafındaki güçsüzlüğün tama yakın düzeldiği görüldü. L-NAME+Lisinopril ve lisinopril grubundan birer hayvan deneyin sırasıyla 4. ve 5. haftasında öldü. Bu sıçanlar ağırlıkları en düşük olanlardı.

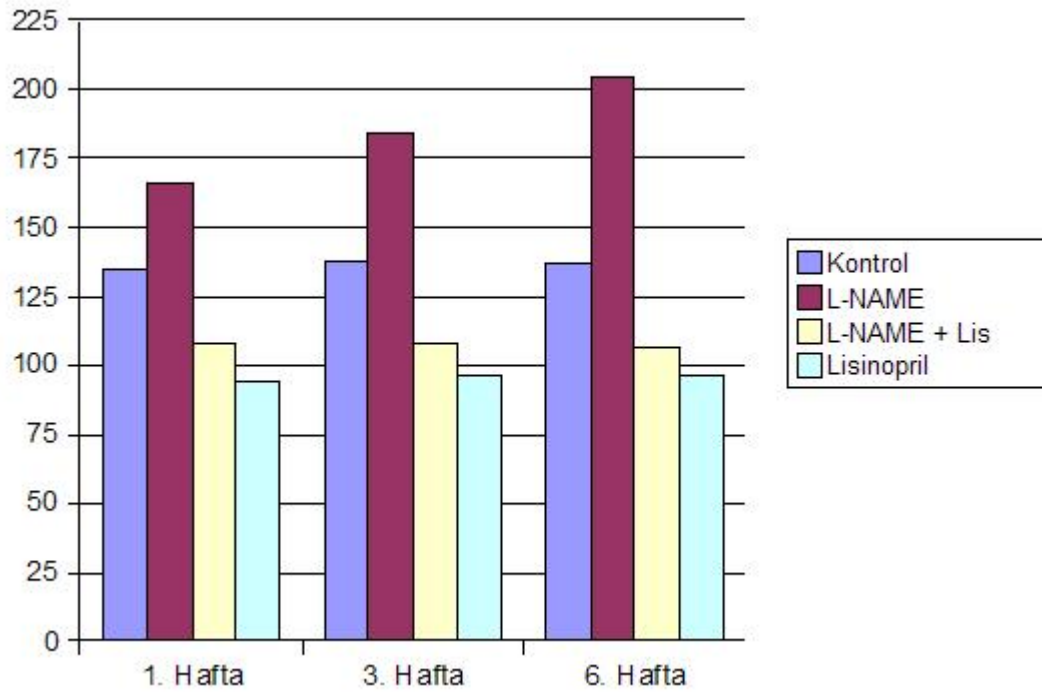
4.1. Kan basınç değerleri

Ratlara ait sistolik kan basınç (SKB) ölçüm değerleri Tablo 9 ve şekil 6 da gösterilmiştir. Tansiyon ortalamaları ve standart sapmaları verilen gruplar arasında anlamlı fark bulundu. (Kruskal Wallis Anova Test $p=0.00017$)

Birinci haftada, L-NAME grubunun kuyruktan ölçülen ortalama kan basıncı değerleri, kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksekti ve bu durum, üçüncü ve altıncı haftalarda da devam etti ($p < 0.0001$). Sadece L-NAME verilen grupta L-NAME ve lisinoprilin birlikte verildiği grup arasında, ortalama kan basıncı yönünden birinci, üçüncü ve altıncı haftalar boyunca devam eden ve istatistik yönünden anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p < 0.0001$). Ortalama kan basıncı değerleri, lisinopril verilen grupta kontrollere göre belirgin şekilde daha düşüktü ($p < 0.0001$).

Tablo 9: Grupların tansiyon ölçüm değerleri(mmHg) ve standart sapmaları verilmiştir.

Gruplar	1.Hafta (mmHg±SS)	3.Hafta (mmHg±SS)	6.Hafta (mmHg±SS)
Kontrol	135.5 ± 7.15	137.5 ± 4.63	137.25 ± 6.12
L-NAME	166.5 ± 3.66	184 ± 8.88	204.75 ± 7.32
L-NAME+Lisinopril	108 ± 10.02	107.5 ± 8.66	107 ± 7.48
Lisinopril	94.62 ± 6.98	95.75 ± 4.20	96.125 ± 7.10

**Şekil 6:** Ratların tail-cuff metoduyla haftalara göre ölçülen sistolik kan basıncı değerleri(mmHg)

4.2. Beyin Dokusunda Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi

Beyin dokusunda çalışılan MDA ya ait parametreler tablo 10 ve şekil 7 de gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistik verileri ise tablo 11 de gösterilmiştir.

Oksidatif hasarın göstergesi olan MDA düzeylerine bakıldığında, gruplar arasında anlamlılık tesbit edildi ($p=0.0001$). L-NAME hipertansif gruba, kontrol grubu karşılaştırıldığında L-NAME grubunda anlamlı bir artış saptandı ($p=0.00001$). Aynı şekilde L-NAME grubuyla, L-NAME+Lisinopril ve Lisinopril grupları karşılaştırıldığında MDA düzeylerinde anlamlı azalma saptandı (sırasıyla $p=0.00002$ ve $p=0.00005$). Lisinopril verilen grupta MDA değerlerinde hafif artış görülmesine rağmen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlılık tesbit edilmedi ($p=0.342$). Bu bulgular L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonun beyinde oksidatif strese yol açtığını göstermektedir.

4.3. Antioksidan Enzim Parametreleri:

Beyin dokusunda çalışılan antioksidan enzimlere ait parametreler tablo 10 ve şekil 8-10 da gösterilmiştir. Gruplar arasındaki istatistik farklılığı yansıtan değerler ise tablo 11 de gösterilmiştir.

Katalaz düzeylerine bakıldığında gruplar arasında belirgin farklılık tesbit edildi ($p=0.000$). L-NAME hipertansif gruba, kontrol grubu karşılaştırıldığında L-NAME grubunda anlamlı bir artış saptandı ($p=0,0013$). L-NAME hipertansif gruba, L-NAME+Lisinopril ve lisinopril grubu karşılaştırıldığında ise normotansif grupta anlamlı azalma görüldü (sırasıyla $p=0,0008$ ve $p=0,0012$). Kontrol grubuyla lisinopril grubu arasında ise anlamlılık bulunmadı ($p=0,3429$).

GSH-Px düzeylerine bakıldığında gruplar arasında farklılık tesbit edildi.($p=0.027$). Kontrollerle karşılaştırıldığında, L-NAME+Lisinopril ve lisinopril gruplarında anlamlı azalma tesbit edildi. (sırasıyla $p=0,0431$ ve $p=0,1280$).GSH-Px düzeylerinde L-NAME hipertansif grupta, L-NAME+Lisinopril ve Lisinopril gruplara göre anlamlı azalma tesbit edilmesine rağmen (sırasıyla $p=0,0091$ ve $p=0,0167$) kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmadı ($p=0,6402$).

SOD düzeylerine bakıldığında gruplar arasında belirgin anlamlılık tesbit edildi ($p=0.0000$). Kontrol grubuyla L-NAME grubu karşılaştırıldığında L-NAME hipertansif grupta anlamlı artış bulunmuştur ($p=0,0062$). Kontrol grubuyla, L-NAME+Lisinopril normotansif grup karşılaştırıldığında anlamlı azalma tesbit edildi ($p=0,0005$). L-NAME hipertansif grupta, L-NAME+Lisinopril ve lisinopril grubu karşılaştırıldığında ise L-NAME grubunda anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,0059$). Yine lisinopril grubuyla L-NAME+Lisinopril grubu arasında lisinopril grubunda anlamlı artış olmasına rağmen ($p=0,0004$), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistik açıdan anlamlılık bulunmadı ($p=0,9651$).

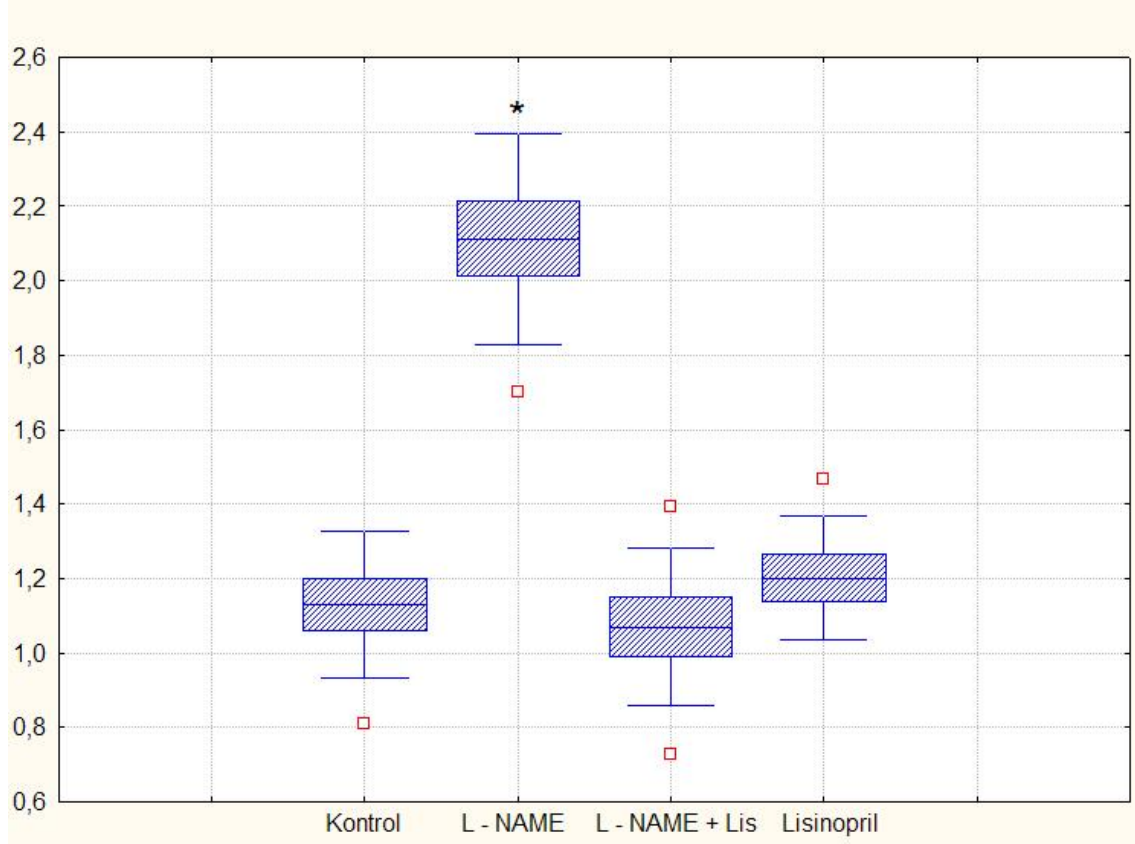
Tablo 10: Tüm grupların beyin dokusu MDA, Katalaz, GSH-Px ve SOD değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları (SS) görülmektedir.

GRUPLAR	MDA (nmol/mg prot ± SS)	Katalaz (U/mg prot ± SS)	GSH-Px (U/mg prot ± SS)	SOD (U/mg prot ± SS)
Kontrol	1,13 ± 0.19	12,8 ± 2.1	0,13 ± 0.02	7,6 ± 0.19
L-NAME	2,11 ± 0.28	24,9 ± 8.2	0,14 ± 0.01	9,2 ± 1.08
L-NAME+Lis	1,07 ± 0.21	10,8 ± 2.6	0,09 ± 0.03	5,1 ± 0.72
Lisinopril	1,20 ± 0.16	11,8 ± 1.8	0,11 ± 0.01	7,6 ± 0.75

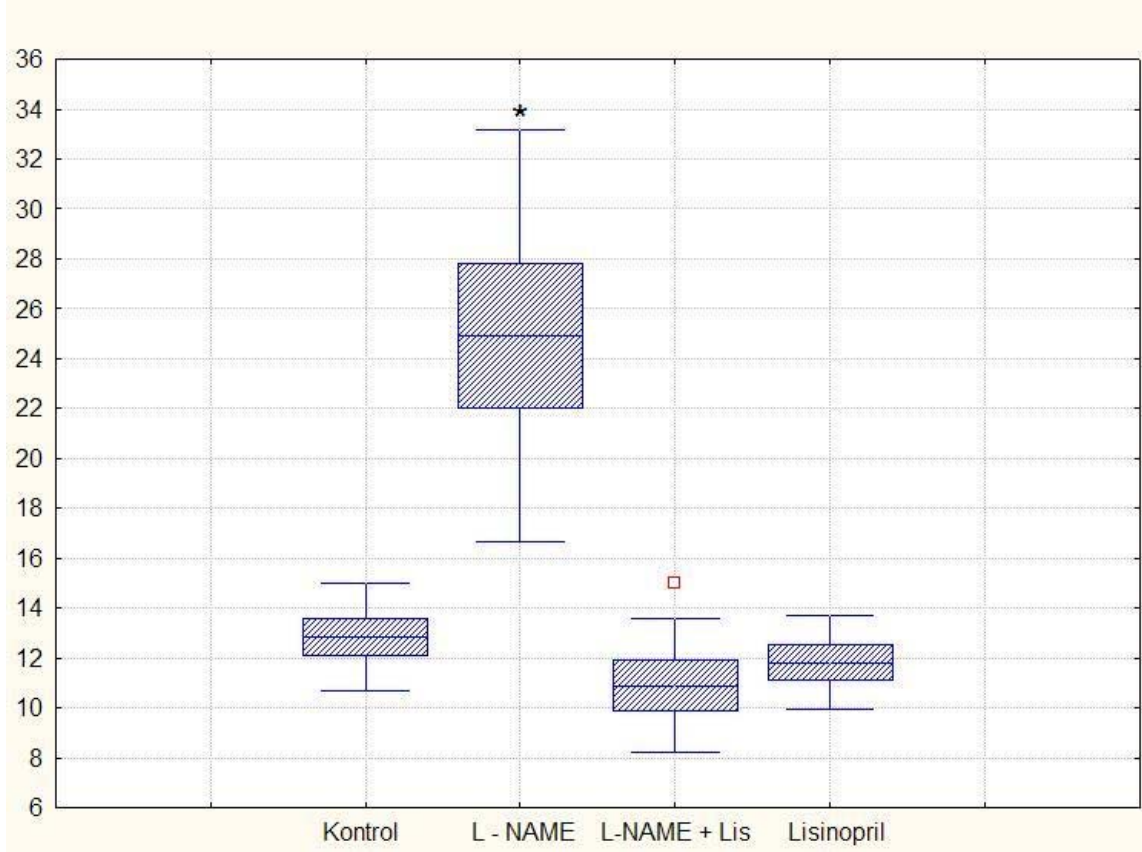
Tablo 11: Tüm grupların beyin dokusundaki değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

GRUPLAR	MDA	Katalaz	GSH-Px	SOD
Kontrol - L-NAME	p= 0,0001*	p= 0,0013*	p= 0,6402	p=0,0062*
Kontrol - L-NAME+Lis	p= 0,5698	p= 0,1390	p= 0,0431*	p= 0,0005*
Kontrol - Lis	p= 0,4747	p= 0,3429	p= 0,1280	p= 0,9651
L-NAME -LNAME+Lis	p= 0,0002*	p= 0,0008*	p= 0,0091*	p= 0,0001*
L-NAME - Lis	p= 0,0005*	p= 0,0012*	p=0,0167*	p=0,0059*
LNAME+Lis - Lis	p= 0,2206	p= 0,4705	p=0,3242	p=0,0004*

Lis: Lisinopril, * p<0.05

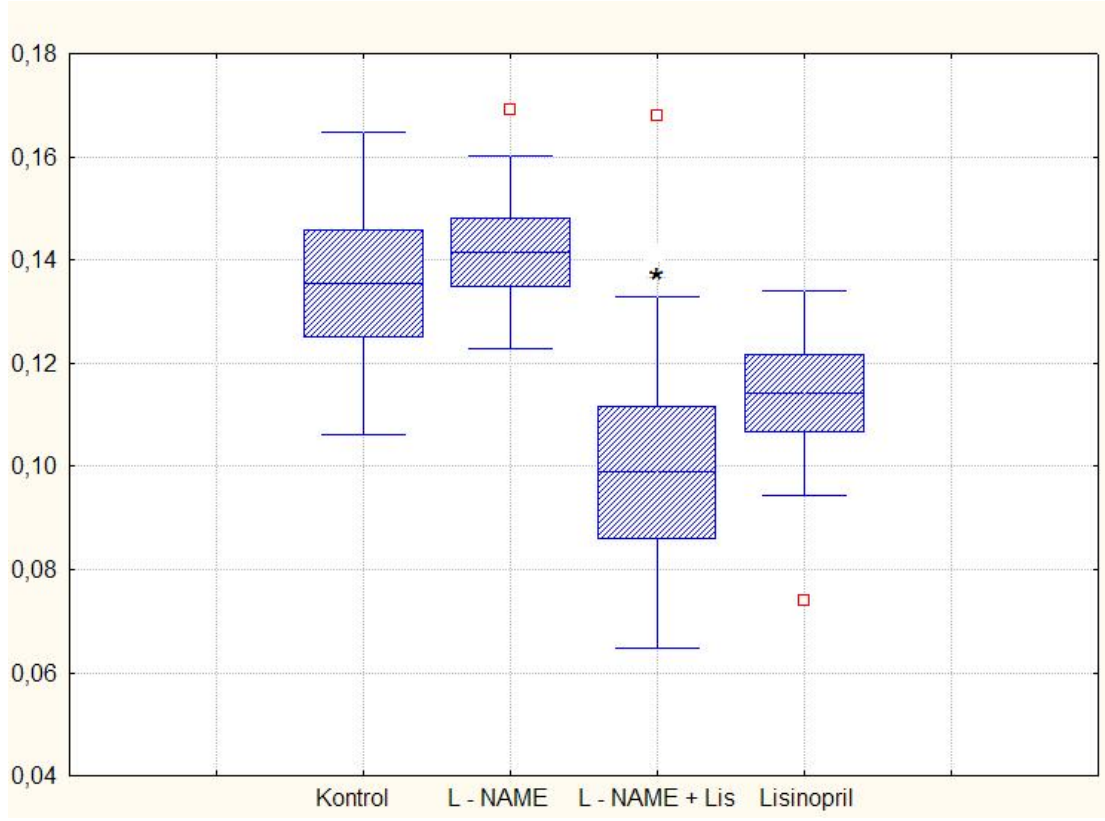


Şekil 7: Beyin dokusundan elde edilen Malonildialdehit (MDA, nmol/mg prot) aktiviteleri.
*: $p < 0.05$

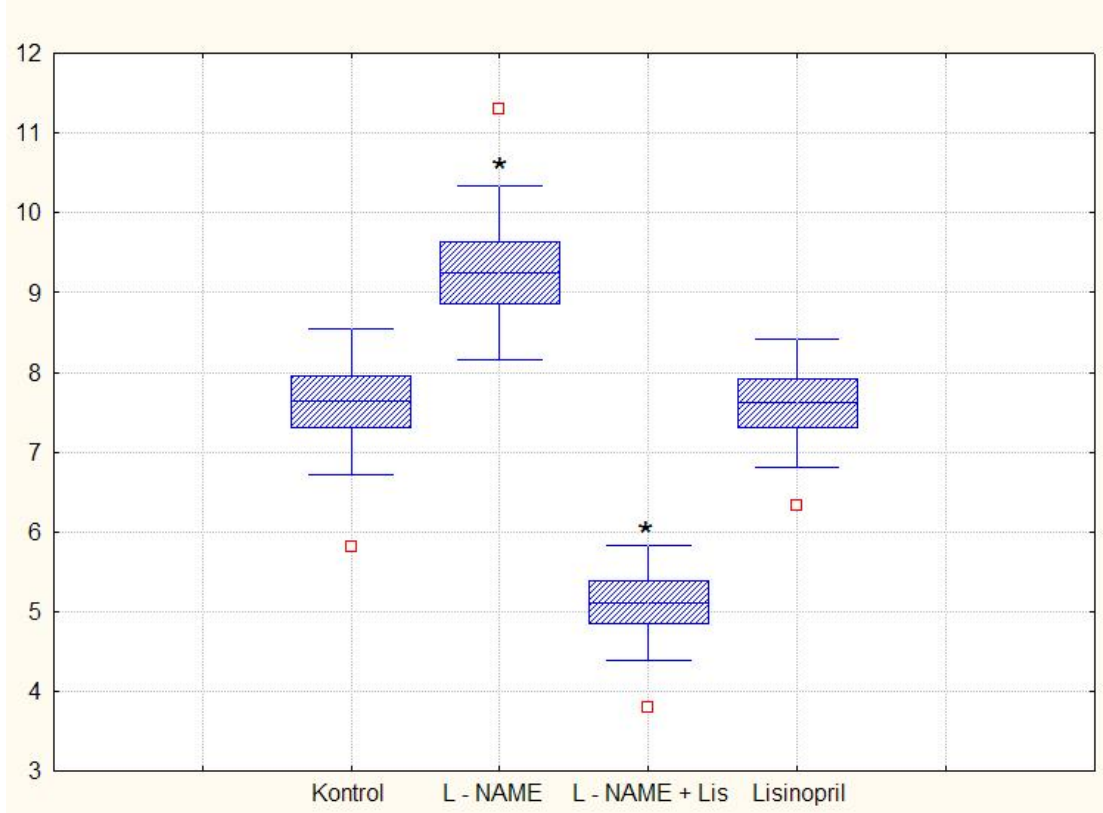


Şekil 8: Beyin dokusundan ölçülen Katalaz (CAT, U/mg prot) aktiviteleri.

*: $p < 0.05$



Şekil 9: Beyin dokusundan ölçülen Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px, U/mg prot) aktiviteleri.
*: $p < 0,05$



Şekil 10: Beyin dokusundan ölçülen süperoksit dismutaz (SOD, U/mg prot) aktiviteleri.
*: $p < 0.05$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda ratlarda hipertansiyon oluşturmak için 75mg/kg/gün L-NAME ve antihipertansif olarak kullanılan lisinopril ise 10mg/kg/gün dozlarında oral yolla verildi. Literatürlerde erişkin sıçanlar için L-NAME ile oluşturulan kronik deneysel hipertansiyon modellerinde kullanılan L-NAME dozu 50-100mg/kg/gün olup, 4 hafta verilmesi erken hipertansiyon, 8 haftaya kadar verilmesi de kronik hipertansiyon olarak belirtilmiştir. Antihipertansif olarak kullanılan lisinoprilin dozu ise 5-10mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. Böylece L-NAME'nin sıçanlara 6 hafta gibi uzun bir dönem boyunca verilmesi, daha önce tariflendiği üzere yüksek tansiyona yol açmıştır (99,109,110). L-NAME nitrik oksit sentaz etkinliğini engellediği için, nitrik oksidin (NO) endotel hücreleri tarafından sabit şekilde salınması, arterlerin normal tonüsünün ve kan basıncının ayarlanmasında önemli bir role sahip gibi görünmektedir. Nitrik oksit üretiminin engellenmesi, yüksek tansiyona katkıda bulunan başka bir mekanizmaya da sahip olabilir. Dış kaynaklı olarak verilen bradikininin, L-NAME verilen hipertansif sıçanlardaki kan basıncını, kontrollerle karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (99). Dolayısıyla, bradikinin tarafından yönetilen vazodilatasyon etkisi, NO'nun yokluğunda azalmış gibi görülmektedir. Hipertansiyonun lisinopril tarafından tamamen önlenmesi, bu deneysel modelde RAS'ın yer almış olabileceğine işaret eder. Nitekim Melarango ve ark. NOS'un işlevinin engellenmesinin A-II'ye karşı olan damar cevabı artırdığını ve böylece A-II'nin normal miktarlarının bile L-NAME verilen sıçanlarda vazokonstriksiyonu uyurabileceğini ve dolayısıyla kan basıncını artırabileceğini öne sürmüşlerdir (109). Buna ek olarak Riberio ve ark. ile diğer araştırmacılar, özgün bir ATI reseptör antagonisti olan losartanın sıçanlarda L-NAME aracılı yüksek tansiyon gelişimini belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir (110).

Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda hipertansiyonun oksidatif strese yol açtığı ve antioksidan enzimlerin oksidatif hasara karşı kompanseuar olarak arttığı gösterildi (1-7). ACE inhibitörleri günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır (1).

Yapılan birçok kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi mevcuttur. Bu hastalıkların tedavisinde, beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (24). ACE inhibitörlerinin renoprotektif, kardiyoprotektif ve vasküloprotektif olmasının altında yatan neden antihipertansif etkisinden bağımsız olarak A-II uyarımlı enflamasyonun azaltılması ve bu ajanlar aynı zamanda hücrel apoptozu engellediği ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (1). ACE inhibitörlerinin oksidatif stres üzerinden antioksidan ve apoptozu önleyici etkileri çeşitli nörolojik hastalıklarda da gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar beyinde lokalize bölgelerle sınırlıydı. Bununla birlikte ACE inhibisyonu ile nöronal koruma arasındaki ilişki az bilinmektedir. ACE inhibitörlerinin kan-beyin bariyerini geçtiği bildirilmiştir (16-19).

Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inmenin major risk faktörüdür. İnmenin fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol aldığı, oluşan serbest radikallerin kan beyin bariyerini (KBB) yıkarak beyin ödemine, iskemik bölgeye inflamatuvar hücrelerin girmesine ve kan akımında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (8). Bulguları 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı öyküsü olan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan ramiprilin inme riskini %33 oranında azalttığı bulunmuştur. Ramipril ile gözlenen olumlu etkinin yaklaşık 2/3'ünün antihipertansif etkisi ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. İnme riskinde görülen azalmanın esas nedeninin ACE inhibisyonunun vasküloprotektif etkilerinden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (38,51). Perindopril ile yapılan PROGRESS çalışması bunu desteklemiştir (52).

Oksidatif stres ve ACE bir çok nörodejeneratif hastalığın patogenezinde rol oynar. Normal yaşlanma sürecinde hem sistematik olarak hem de santral sinir sisteminde oksidatif hasarda artma meydana gelmektedir. Yapılan bir çok çalışmada AH ve PH gibi nörodejeneratif hastalıkların altında oksidatif stresin ve inflamasyonun yattığı görülmüştür (16-19). AH'de inflamatuvar mikrogial ve astroglial aktivasyonun tüm işaretleri, amiloid depositlerin içinde ve dışında, ayrıca

nörofibriler yumakların birlikte bulunduğu nöronların aksonları boyunca mevcuttur. Hücre kültürü ve hayvan modellerinde glial hücrelerin inflamatuvar aktivasyonu ile amiloid birikiminin korele olduğu görülmüştür. AH'de hangi farklı patofizyolojik olayların özgün semptomların gelişmesine neden olduğu bilinmemektedir. Oksidatif stresin ve ACE'nin kognitif bozulmanın hızını arttırdığı düşünülmektedir (22,23).

Yapılan *invivo* ve *invitro* epidemiyolojik çalışmalarda PH'deki patolojik bulgular ile ilişkili olduğu görülen oksidatif hasarın, ACE inhibitörlerinin kullanımı ile azaldığı, hastalığın ilerlemesinin yavaşladığı veya başlangıcının geciktiği görülmüştür. Anderson ve ark. ile Berg ve ark. parkinson hastalarının post mortem beyin dokusu incelemelerinde patogenez ve progresyonunda oksidatif hasarın ana rol oynadığını kanıtlamışlardır (107,108). Munoz ve ark. MPTP ile oluşturdukları deneysel parkinsonizm modelinde bir ACE inhibitörü olan kaptoprilin dopaminerjik dejenerasyondaki etkisini incelemişler. MPTP ile oluşturulan parkinsonizm grubunda ventral midbrainde ve striatumda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'nın ve protein oksidasyon göstergesi guanidinin kontrol grubuna göre arttığını ve kaptoprilin bu oksidatif hasar üzerinde antioksidanlar enzimler (süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz, glutasyon redüktaz) aracılığı ile olumlu etkiler yaptığını bulmuşlardır (104). Kaptoprille yapılan benzer bir çalışmada Lopez ve arkadaşları 6-hidroksidopamin rat modeliyle oluşturdukları parkinsonizmde beyin lokal renin-anjiyotensin sistemine sahip olduğunu ve anjiyotensinin ATII reseptörler üzerinden striatal dopamin salınımında rol oynadığını saptamışlardır. Kaptoprilin substansia nigra ve striatumdaki NADPH ya bağımlı major oksidatif stres belirteçlerini azalttığını göstermişlerdir (17). Yine Kurosaki ve ark. intraperitoneal MPTP ile oluşturulan deneysel parkinson modelinde, başka bir ACE inhibitörü olan perindopril'in substansia nigra ve striatumdaki dopaminerjik nöronlar ve internöronlar üzerinde yaptıkları incelemede, intraperitoneal MPTP verildikten 3 gün sonra oksidatif stres belirteçi olarak HVA (Homovanilic asit) ve DOPAC (3,4 Dihidro phenylacetic acid)' in arttığını, perindoprilin ise doza bağımlı olarak nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermişlerdir (16). Böylece her 3 araştırmacıda ACE inhibitörlerinin PH tedavisinde yardımcı yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini vurgulamışlardır. Nitekim Reardon ve ark. motor fluktuasyonları ve diskinezileri olan toplam 7 Parkinson hastasına perindopril vermişler ve L-Dopa

dozuyla ilişkisiz, hastaların bu komplikasyonlarında belirgin düzelmeler görmüşlerdir (18).

Hipertansiyon, renin-anjiotensin, ACE'nin ve oksidatif mekanizmaların etkilerinin incelendiği bir diğer nörodejeneratif hastalık AH'dır (22,23). Vasküler demanstaki etyolojik rolü iyi bilinen hipertansiyonun, AH ile bağlantısı değişik şekilde olabilir. Birincisi nöropatolojik çalışmalar yüksek kan basıncının nörotik plaklar ve nörofibriler yumaklarla bağlantılandırmıştır. İkincisi uzun süreli hipertansiyon, arteroskleroz, oksidatif stres, beyaz cevher lezyonları, kan-beyin bariyeri bozukluğu ve beyin atrofisi vasıtasıyla AH ile ilişkili olabilir. Üçüncüsü hipertansiyona bağlı serebrovasküler hastalık, beyinde AH'nın patolojik değişiklikleriyle birlikte bulunduğu hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırabilir AH'lı hastalarda frontal korteks, talamus ve hipokampal alanlardaki büyük nöron gruplarında ACE ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu sistemim aşırı çalışmasının AH patogenizinde etkili olabildiğine dair deliller mevcuttur. Kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer'li hastaların beyinlerinin immunohistokimyasal analizlerinde, renin-angiotensin aktivitesinin arttığı telkin eden, membranda ACE, A-II ve ATI reseptör boyanmasında artma gösterilmiştir. Bu antijenlerin en çok boyanması, AH'da en fazla tutulan korteks piramidal nöronlarında olmaktadır. Renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu, kortikal nöronlardan asetilkolin salınımı inhibe ederek veya beyin parenkimasında inflamatuvar cevabı artırarak AH patolojisine yol açabilir. A-II ve anjiotensin IV hipokampal nöronal aktivitede, öğrenme ve hafızayla, ayrıca AH'daki depresyon ve anksiyeteye ilişkilendirilmiştir. Ancak ACE inhibitörlerinin bu hastalıktaki etkinliği tartışmalıdır. Farelerde ACE inhibitörlerinin ve ATI reseptör antagonistlerinin uzun süreli verilmesinin hafıza fonksiyonunda iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (70-72). Bu hipoteze aykırı yapılan in-vitro çalışmalarda ACE'nin AH'nın patolojisinde önemli yeri olan A β (1-40) agregasyonunu ve sitotoksik etkili olan A β (1-7) ve A β (8-40) peptidlerinin kümeleşmesini önleyerek amiloid plakların oluşumunu engelledikleri ve ACE inhibitörleri bu etkiyi bloke ettiği tesbit edilmiştir (22,23).

Yine invivo olarak Jianguo ve arkadaşlarının 133 Japon Alzheimer hastasıyla 257 kontrol grubu arasında ACE gen polimorfizmini incelemişler ve AH'larda artmış oranda ACE gen polimorfizmi tesbit etmişlerdir. Bunun neticesinde ACE'nin

nörotoksik etkili A β depolanmasında koruyucu olduğu fikrine varmışlardır (106). Gard ve ark. AH'larda ACE inhibitörleriyle ve bir anjiotensin reseptör blokeri olan losartanın kognitif fonksiyonlar ve duygu-durum üzerindeki etkisini klinik olarak gözlemlemişler. ACE inhibitörlerinin AH'lardaki kognitif yıkım, depresyon ve anksiyete üzerinde olumsuz etkili olduğunu, oysa losartanın daha yararlı klinik iyileşmeler gösterdiklerinin bildirmişlerdir (105). Aksi bir görüş olarak Posner ve ark. 45-50 yaşlardaki hipertansiyon daha sonraları AH'ya önceden zemin hazırlayabildiğini, fakat yaptıkları araştırmada, 65 yaşından sonraki tedavi edilen veya edilmeyen hipertansiyonun AH ile ilişkisinin olmadığını ve hafıza, lisan veya genel kognitif fonksiyonları zamanla etkilemediğini ileri sürdüler. 1259 kişinin 7 yıl süre ile izlendiği prospektif çalışmada hipertansiyon varlığı ile AH gelişmesi arasında bir ilişki bulunmadığını belirttiler (72).

A-II'nin beyinde ATI resöptörler aracılığıyla nigrostriatal dopaminerjik salınımda etkili olmasının yanında sempatik fonksiyonları etkilemesi, serbest radikal aktivitesini inhibe etmesi, bradikinin, enkefalin ve substans P gibi nöromediatörlerin metabolizmasını düzenlemesi nedeniyle ACE inhibitörlerinin migren profilaksisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Nitekim migrenli hastalarda yapılan çalışmalarda atak sırasında BOS'taki ACE aktivitesinde ve oksidasyon ürünlerinde artış bulunmuştur. Lisinoprille 60 migren hastası üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrolü çalışmada 20mg/gün lisinoprilin ağrının süresinde, sıklığında ve şiddetinde belirgin azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu hastaların bir kısmının takiplerinde BOS ta ACE aktiviteinin azalmasıyla birlikte antioksidan enzimlerde belirgin düşüş görülmüştür. Paterna ve ark. ACE gen polimorfizmi buldukları aurasız migren hastalarının atak sıklıklarının, ACE gen polimorfizm göstermeyenlere göre fazla olduğunu bildirmişlerdir (20,21).

Constantinescu ve ark. oluşturdukları deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde ACE'nin oksidatif stres üzerinden kan beyin bariyerinin geçişini artırarak inflamatuvar T hücrelerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin artışına, beraberinde bir ACE inhibitörü olan kaptopril verilen grupta ise bunlar da azalma olduğunu bildirmişlerdir (25).

Iwasaki ve arkadaşlarının glutamatın indüklediği nörotoksisite zemininde oluşturdukları deneysel motor nöron hastalığında, glutamat verilen grupta notor

nöron kaybı ve asetil kolin transferaz aktivitesinde azalma görmüşlerdir. Glutamat ve bir ACE inhibitörü olan temokaprilin beraber verildiği grupta ise motor nöron kaybı ve asetil kolin transferaz aktivitesinde belirgin düzelme görmüşlerdir. Yapılan bu çalışma etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen motor nöron hastalıklarında ACE inhibitörlerinin nöroprotektif olabileceklerini önermişlerdir (26).

Bu tez çalışmasında hipertansiyonun beyin tüm bölgelerini etkilediğini düşünerek kardiyoprotektif, nefroprotektif ve vasküloprotektif olduğu bilinen ACE inhibitörlerinin beyindeki oksidatif stres ve antioksidan enzimler üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı. Sekiz haftalık ratlara 6 hafta süre ile L-NAME, L-NAME+Lisinopril ve lisinopril, kontrol grubuna ise içme suyu oral yolla verildi. L-NAME, bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü vasokonstrüktör moleküldü. Lisinopril ise anjiotensin converting enzim inhibitörüydü. L-NAME verilen grupta oksidatif hasarın göstergesi olarak MDA düzeylerinde anlamlı artış saptandı. L-NAME+Lisinopril ve yalnızca lisinopril verilen gruplarda ise anlamlı azalma görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($P<0.05$). Bu bulgular hipertansiyonun beyinde oksidatif strese yol açtığını, L-NAME ve lisinoprilin beyinde toksik etkisinin olmadığını gösterdi. Antioksidan enzimlerden CAT ve SOD, L-NAME hipertansif grupta istatistiksel olarak belirgin yüksek bulundu. Bu durum beyinde hipertansiyonun yol açtığı oksidatif strese karşı antioksidan savunma mekanizmalarının artışıyla ilişkiliydi. Aynı enzim aktivitelerinin L-NAME+Lisinopril grubunda düşüş göstermesi lisinoprilin antihipertansif etkinliğini gösterdi. Ancak lisinoprille kontrol grubu karşılaştırıldığında antioksidan enzim aktivitesi açısından belirgin bir farklılığın görülmemesi, lisinoprilin verilen doz ve sürede yüksek kan basıncını düşürme yoluyla antioksidan özellik gösterdiğini düşündürdü. Daha önceki çalışmalar beyin belirli bölgelerine yönelikti ve onlarda ACE inhibitörlerinin antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştu (1,17,22). Ancak bizim çalışmamızın sonuçları tüm beyin dokusunu içermekteydi.

Sonuç olarak; NO'nun uzun süreli inhibisyonu sonucu oluşan hipertansiyon beyinde oksidatif stresi artırmaktadır. Bir ACE inhibitörü olan lisinopril, kan basıncını düzenleme yoluyla beyin dokusunda antioksidan etki göstermektedir.

ÖZET

L-NAME Hipertansif Ratlarda Lisinoprilin Beyinde Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi

Hipertansiyon dünya çapında önemli bir sağlık problemini teşkil etmektedir ve beyin, kalp ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkileri dolayısıyla, mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür. Mikrodolaşımdaki yapısal değişiklikler, hipertansiyonla hedef organ hasarlanması arasındaki esas bağlantıyı teşkil eder. Oksidatif stres, hedef organ hasarlanmasının patogenezinde anahtar bir role sahip gibi görünmektedir. Hipertansiyon ve onunla ilişkili oksidatif stres, birçok santral sinir sistemi hastalığının patofizyolojisinde yer almaktadır. Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörleri, hipertansiyon tedavisinde kullanılan etkili ve güvenilir ajanlardır. ACE inhibitörlerinin, vasküloprotektif ve antioksidan mekanizmalar aracılığıyla apoptozu önlediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, bir ACE inhibitörü olan lisinoprilin L-NAME aracılı hipertansif ratların beyinlerindeki oksidatif stres ve antioksidan enzim etkinlikleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Sprague-Dawley cinsi, sekiz haftalık ve ağırlıkları 190 – 220 gram arası gelen 32 adet sıçan, bu çalışmaya dahil edildi ve dört eşit gruba ayrıldı: 1) Kontrol grubu, 2) L-NAME verilen grup (75mg/kg/gün) 3) L-NAME ve Lisinopril verilen grup ve 4) Lisinopril verilen grup (10mg/kg/gün). İlaçlar içme suyu ile verildi. Deney süresince ratların 1. haftada, 3. haftada ve 6.haftada "tail-cuff" metoduyla kuyruklarından sistolik kan basınçları ölçüldü. Uygulama 6 hafta devam etti ve deney dekapitasyonla sonlandırıldı. Biyokimyasal analizde, beyin dokusundaki MDA, SOD, GSH-Px ve CAT düzeyleri ölçüldü.

L-NAME verilen grupta, MDA, SOD ve CAT etkinlik seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksekti ($p < 0.05$). L-NAME ve lisinoprilin bir arada verildiği grupta, GSH-Px ve SOD seviyeleri kontrol grubundakilere göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Fakat, sadece lisinopril verilen grupla kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarda, hipertansiyonun da merkezi sinir sisteminde oksidatif strese yol açabileceği ve ACE inhibitörlerinin bu çerçevede lokal bir antioksidatif etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Bu çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, lisinoprilin hipertansiyonun beyin dokusunda yol açabileceği oksidatif hasarlanma etkisini önleyebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: L-NAME (N^e-nitro L-Arjinin Metil Ester), hipertansiyon, lisinopril, oksidatif stres, antioksidan enzimler

SUMMARY

Effects of Lisinopril on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activities in the Brain Tissues of Rats With L-NAME Induced Hypertension

Hypertension constitutes an important health problem worldwide and it is a major risk factor for mortality and morbidity because of its effects on target organs like the brain, heart, and kidney. Structural alterations in the microcirculation form a major link between hypertension and target organ damage. It seems that oxidative stress has a key role in the pathogenesis of target organ damage. Hypertension and related oxidative stress are involved in the pathogenesis of many central nervous system (CNS) diseases. Angiotensin Converting Enzymes (ACE) inhibitors are effective and reliable agents, which are used in hypertension treatment. It has been reported that ACE inhibitors could prevent apoptosis via vasculoprotective and antioxidant mechanisms.

In this study, we aimed to investigate the effects of lisinopril, an ACE inhibitor on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in brain tissues of L-NAME induced hypertensive rats.

Thirty two Sprague-Dawley rats, which were eight weeks old and weighing between 190 – 220 grams, were included in this study and divided into four equal groups: 1) Control group (n=8); 2) L-NAME given group (75 mg/kg/day, n=8); 3) L-NAME plus lisinopril given group (n=8) and 4) only lisinopril given group (10 mg/kg/day, n=8). Drugs were given orally via drinking water. Treatments were continued for 6 weeks. Systolic blood pressures (SBP) were measured at the first, third and sixth weeks by using tail cuff method. All animals were sacrificed after six weeks of treatment.

In biochemical analysis, MDA, SOD, CAT and GSH-Px activity levels were measured from the brain tissue. MDA, SOD and CAT activity levels were significantly higher in L-NAME given group, in comparison to the when control group ($p < 0.05$). In L-NAME plus lisinopril given group, GSH-Px and SOD levels were higher than the controls ($p < 0.05$). However, there was no statistically significant difference between the lisinopril given and control groups ($p > 0.05$).

In previous studies, it has been reported that hypertension can also lead to oxidative stress in CNS and ACE inhibitors have a local antioxidative effect in this context. Data from the current study suggests that lisinopril can prevent the oxidative damage effect of hypertension in brain tissue.

Key Words: L-NAME (N^e-nitro-L-arginine Methyl Ester), hypertension, lisinopril, oxidative stress, antioxidant enzymes

KAYNAKLAR

1. Cohuet G, Struijker-Bouder H. Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. **Pharmacology & Therapeutics** 111:81-98, 2006
2. Sainz J, Wangensten R, Gomez IR, Moreno JM, Chamorro V, Osuna A, Bueno P, Vargas F. Antioxidant Enzymes and Effects of Tempol on the Development of Hypertension Induced by Nitric Oxide Inhibition. **American Journal of Hypertension** . 18: 871-877, 2005
3. Özaras R, Tahan V, Aydin S, Uzun H, Oztekin G, Tunckale A, Dondurmaci S. A non-sulphydryl ACE inhibitor, fosinopril, attenuates oxidative stress in essential hypertension, **Free Radical Biology and Medicine**, 25(1): 951, 1998
4. Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, Graham D, Dominiczak AF. Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction. **Hypertension**. 37, 529-534, 2001
5. Hamilton CA, Brosnan MJ, McIntyre M, Al-Benna S, Berg G, Dominiczak AF. NAD(P)H oxidase inhibition improves endothelial function in rat and human blood vessels. **Hypertension**. 40, 755-762, 2002
6. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, Bai A, Doni M, Salio M, Angelis N, Ghezzi P, Latini R, Mason S. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in rat model of streptozocin-induced diabetes. **LIFE Sciences** 79:121-129, 2006
7. Chan S.H.H, Tai MH, Li CY, Chan J.Y.H. Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Free Radical Biology & Medicine**. 40: 2028-2039, 2006
8. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. **J Blood Flow Metab** 21: 2-14, 2001
9. Yang G, Chan PH, Chen J, Carlson E, Chen SF, Weinstein P, Epstein CI, Kamii H. Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia. **Stroke**; 25:165-70, 1994
10. Gürsoy-Özdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. The role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. **Stroke**. 31: 1974-81, 2000
11. Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji, Hacettepe taş kitabevi. 38.Bölüm 372-377, 2000
12. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Hamulyak K, Kroon AA, ten Cate H, de Leeuw PW. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. **Hypertension**. 46(6) :1236-1242, 2005
13. Magy L, Vincent F, Faure S, Messerli FH, Wang JG, Achard JM, Fournier A. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. **Curr Pharm Des**. 11(25):3275-91, 2005
14. Gürdal F, Ademoğlu E. Biyokimya. Nobel Kitap Evi. 746-747, 2005
15. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. İnsan biyokimyası. Palma yayıncılık Ankara 487-488, 2002
16. Kurusaki R, Muramatsu Y, Kato H, Watanabe Y, Imai Y, Itoyama Y, Araki T. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on interneurons in MPTP-treated mice. **European Neuropsychopharmacology**. 15: 57-67, 2005
17. Lopez-Real A, Rey P, Soto-Otero R, Mendez-Alvarez E, Labandeira-Garcia JL. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces oxidative stress and protects

- dopaminergic neurons in a 6-hydroxydopamine rat model of Parkinsonism. **J Neurosci Res.** 81(6): 865-73, 2005
18. Reardon KA, Mendelsohn FA, Chai SY, Horne MK. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. **Aust N Z J Med.** 30(1): 48-53, 2000
 19. Jenkins TA, Wong JY, Howells DW, Mendelsohn FA, Chai SY. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on striatal dopamine content in the MPTP-treated mouse. **J Neurochem.** 73(1): 214-9, 1999
 20. Tronvik E, Stovner LJ, SchrACEr H, Bovim G. Involvement of the renin-angiotensin system in migraine. **J Hypertens Suppl.** 24(1): 139-43, 2006
 21. Modi S, Lowder DM. Medications for migraine prophylaxis. **Am Fam Physician.** 73(1):72-8, 2006
 22. Oba R, Igarashi A, Kamata M, Nagata K, Takano S, Nakagawa H. The N-terminal active centre of human angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide. **Eur J Neurosci.** 21(3): 733-40, 2005
 23. Gard PR. Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression. **Expert Opin Ther Targets.** 8(1):7-14, 2004
 24. Wright JR, Bakris G, Grene T, Agodoa LY, Apel LJ, Charleston J. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. **JAMA.** 288:2421-2431, 2002
 25. Constantinescu CS, Ventura E, Hilliard B, Rostami A. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on experimental autoimmune encephalomyelitis. **Immunopharmacol Immunotoxicol.** 17(3): 471-91, 1995
 26. Iwasaki Y, Ichikawa Y, Igarashi O, Ikeda K, Konno S, Aoyagi J, Kinoshita M. Temocapril prevents motor neuron damage and upregulation of cyclooxygenase-II in glutamate-induced neurotoxicity. **Neurol Res.** 25(3): 301-4, 2003
 27. Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. Epidemiology of Hypertension in Germany and Worldwide. **Herz.** 31(4): 287-293, 2006
 28. Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Çalışma Grubu Ulusal Hipertansiyon Takip ve Tedavi Kılavuzu 2000
 29. Yusuf S, Lonn E. Antiischemic effects of ACE inhibitors: a review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. **Eur Heart J.** 19:36-44, 1998
 30. Kaplan NM. Systemic hypertension. Mechanisms and diagnosis. Braunwald E. Heart disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 811-816, 1997
 31. Kaplan NM. Primer hypertension: Pathogenesis, in Clinical Hypertension; Williams&Wilkins, 7 th, 41-99, 1998
 32. Kornitzer M, Dramaix M, De Backer Guy: Epidemiology of risk factors for hypertension-Implication for prevention and therapy; **Drugs,** 57(5): 695-712,1999.
 33. DeArtinano AA, Gonzalez LM: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction; **Pharmacological Research.** 2: 113-124, 1999
 34. Ross J Jr: Cardiovascular System: Heart failure, hypertrophy, and other abnormal cardiovascular states, in Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, **Williams & Wilkins,** 315-318, 1990
 35. DeArtinano AA, Gonzalez LM: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction; **Pharmacological Research.** 2: 113-124, 1999
 36. Qiu CC, Zhou WY. Susceptible genes of essential hypertension. **Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.** 28(2): 284-8, 2006
 37. Unger N, Petersenn S, Mann K. Diagnosis and therapy of endocrine hypertension. **MedKlin (Munich).** 22;101, 2006
 38. Robert W.S hrier. **Nefroloji El Kitabı** (çeviri editörü Gültekin Süleymanlar). Güneş kitap evi. 231-264, 2000

39. Benatru I, Cantegal F, Rouaud O, Caillier M, Menasso M, Osseby GU, Vernet B, Durier J, Fromant A, Moreau T, Giraud M. Consultation after cerebral infarction or intracerebral hematoma. **Presse Med.** 35: 97-104, 2006
40. Burrell LM, Johnston Cl. Beyond ACE inhibition: new developments in drug therapy for hypertension. **Med J Aust.** 162:659-61, 1995
41. Feldkamp M, Jones KL, Omoy A et al. Post-marketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy. **MMWR.** 46:240-2, 1997
42. GISEN Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of Ramipril on decline in GFR and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. **Lancet.** 349:1857-63, 1997
43. Haenni A, Berglund L, Reneland R et al. The alterations in insulin sensitivity during angiotensin converting enzyme inhibitor treatment are related to changes in the calcium/magnesium balance. **Am J Hypertens.** 10:144-51, 1997
44. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). **Arch Intern Med.** 158, 1997
45. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. **Drugs.** 49:516-30, 1995
46. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. **Biochemistry.** 10:4033-39, 1971
47. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. **JAMA.** 275:1507-13, 1996
48. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. **Br J Clin Pharmacol.** 39:264-70, 1995
49. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. **Lancet.** 359: 995-1003, 2002
50. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **JAMA.** 288: 2981-97, 2002
51. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention. PROGRESS and HOPE. **Lancet Neurol.** 1: 149-56. 2002
52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. **Lancet.**; 358: 1033-41, 2001
53. Scheen AJ. VALUE: analysis of results. **Lancet.** 11-17;364(9438):932-3, 2004
54. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. **Diabetes Metab.** 30(6):498-505. Review, 2004
55. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. **Diabetes Metab.** Dec;30(6):487-96. Review, 2004
56. Kjeldsen SE, Lyle PA, Tereshakovec AM, Devereux RB, Oparil S, Dahlof B, Targeting the renin-angiotensin system for the reduction of cardiovascular outcomes

- in hypertension: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. **Expert Opin Emerg Drugs**. 10(4):729-45, 2005
57. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. **Hypertension**. 15(3):327-31,1990
 58. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL 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** 289:2560-2572,2003
 59. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. **Lancet**. 355: 865-72, 2000
 60. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**. 360: 1903-2191, 2002
 61. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. **Lancet** 356: 1955-64, 2000
 62. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line anti-hypertensive therapies. A meta-analysis of randomized controlled trials. **Lancet**. 356: 1949-54, 2000
 63. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. **Stroke**. 35: 776-85, 2004
 64. Gueyffier F, Boissel J-P, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. for the INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trial) Project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: gathering the evidence. **Stroke**. 28: 2557-62, 1997
 65. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. **Stroke** . 34:2741-9, 2003
 66. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais O: Effects of an angiotensin-converting- enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. **N Engl J Med**; **342**: 145-53, 2000
 67. Hankey OJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for stroke prevention. IS there HOPE for PROGRESS after LIFE?. **Stroke**. 34: 354-6, 2003
 68. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren I. ComparA-IIye effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. **Hypertension** 38: 28-32, 2001
 69. Iadecola C, O'Rourke PB. Hypertension, angiotensin, and stroke: Beyond blood pressure. **Stroke**. 35: 348-50, 2004
 70. Qui C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kumsholmen project: A 6- year follow-up study. **Arch Neurol**. 60:223-229, 2003
 71. Casserly i, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol. **The Lancet**, 363: 1139-1146, 2004
 72. Posner HB, Tang M-X, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. **Neurology**. 58: 1175-1181, 2002

73. Bruhwylter J, Cnleide E, Liegeois JF, Carreer F: Nitric oxide: A new messenger in the brain; **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 17:373-384, 1993
74. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, patophysiology, and pharmacology; **Pharmacor Rev**.43(2):109-142,1991
75. Cooke JP, Dzau V: Nitric oxide synthase: Röle in the genesis of vascular disease. **Annu Rev Med**, 48: 489-509, 1997
76. DeArtinano AA, Gonzalez LM: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. **Pharmacological Research**. 40(2): 113-124,1999
77. Kulics JM, Collins HL, DİCario SE: Postexercise hypotension is mediated by reductions in sympathetic nerve activity. **Am J Physiol**. 276: H27-H32, 1999
78. Fujita K, Matsumura Y, Kita S, Miyazaki Y, Hisaki K, Takaoka M, Morimoto S: Röle of endothelin-1 and the ETA receptor in the maintenance of deoxicorticosterone acetate-salt-induced hypertension. **Br J Pharmacol**.114: 925-931,1995
79. Volpe M, Sosa E, Müller FB, Camargo MJF, Glorioso N, Laragh JH, Maack T, Atlas SA: Differing hemodynamic responses to atrial natriuretic factor in two modeis of hypertension, **Am J Physiol**, 250: H871-H878, 1986
80. Yu H, Rkugi H, Higaki J, Morishita R, Mikami Y, Ogihara T: The röle of activated vascular angiotensin II generation in vascular hypertrophy in one-kidney, one-clip hypertensive rats. **J Hypertens**. 11: 1347-1355, 1993
81. Chandler M, DİCario SD: Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tonus differentiy in hypertensive and normotensive rats; **Am J Physiol**. 274: R510-R516,1998.
82. Roberto Z, Baylis C: Chronic nitric oxide inhibition model six years on. **Hypertension**. 32(6): 958-964, 1998
83. Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, Palmer RMJ, Moncada S: Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquartes vasoconstriction in Brattieboro rats. **Eur J Pharmacol**. 213:449-451, 1992
84. Sakuma I, Shundo H, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Nakamura T, Fujioka Y, Kitabatake A, Levi R: A chronic model of hypertension with increased sympathetic drive in the rat by inhibition of nitric oxide synthase, in *Biology of Nitric Oxide-3 Physiological and clinical aspects*. **Portland Pres**. pp.245-247, 1994
85. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. **European Journal of Endocrinology**. 134: 412-420, 1996.
86. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, 1995
87. Hue RT, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. **Free Radic. Res. Commun**. 18: 1620-1624, 1993.
88. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. **Nature**. 18: 195-199, 1993
89. Patel RK, McAndrew J, Sellak H, White CR; Jo H, Freeman BA, Darley-USmar. Biological aspects of reactive nitrogen series. **Biochym Biophys Acta**. 1411: 385-400, 1999.
90. Tominaga T, Sato S, Ohnishi J, Ohnishi ST. Potentiation of nitric oxide formation following bilateral carotid occlusion and focal cerebral ischemia in the rat: in vivo detection of nitric oxide radical by electron paramagnetic resonance spin trapping. **Brain Res**. 614: 342-346, 1993
91. Lipton SA Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, Loscalzo J, Singel DJ, Stamler JS. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. **Nature**. 364: 626-632, 1993.
92. Erden M, Bor NM. Changes of reduced glutathione, glutathione peroxidase after radiation in guinea pigs. **Biochemical Med**. 31: 217-227, 1984.

93. Erden M. Changes of hexose monophosphate pathway and methemoglobin reductase enzyme activity after radiation guinea pigs. **Comp Biochem Physiol.** 86: 629-633, 1987.
94. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. **Br J Cancer.** 55: 96-104, 1987
95. Blakely WF. Hydrogen peroxide induced base damage in DNA. **Radiat Res.** 121: 338-343, 1990
96. Mason RP. Free radical reactions with DNA and its nucleotids. **Basic LIFE Sci.** 52: 119, 1990
97. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. **Br. Med. Bull.** 49(3): 479-80, 1993
98. Isbir T. Antioksidan Sistemler . Endotel . İzmir Tabib Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu. 92-98, 1994.
99. Matsubara BB, Matsubara LS, Zornof AL, Franco M, Janicki JS. Left ventrikül adaptation to chronic pressure overload induced by inhibition of nitric oxide synthase in rat. **Basic res cardiol.** 93:173-181, 1998
100. Drapper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peoxidation. **Methods Enzymol.** 186: 421-431, 1990
101. Sun Y, Larry WO, Ying Li. Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. **Clin Chem.** 34(3): 497-500, 1988
102. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **J Lab Clin Med.** 70(9): 158-169, 1967
103. Aebi H. Catalase in vitro. **Enzymol.** 105: 121-126, 1984
104. Munoz A, Rey P, Guerra MJ, Alvarez EM, Otero RS, Garcia LL. Reduction of dopaminergic degeneration and oxidative stres by inhibition of angiotensin converting enzyme in a MPTP model of parkinsonism. *Neuropharmacology.* 1-9, 2006
105. Gard PR. Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression. **Expert Opin Ther Targets.** ;8(1):7-14, 2004
106. Hu J, Igarashi A, Kamata M, Nakagawa H. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta); retards A beta aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. **J Biol Chem.** 21;276(51):47863-8. 2001
107. Anderson JK. Oxidative stres in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat. Rev. Neurosciense.* 5:18-25, 2004
108. Berg D, Youdim MBH, Riederer P. Redox imbalance. **Cell Tissue Res.** 318:201-213, 2004.
109. Melanarago MG, Gorbea Obliger J, Potter GS, Fenk GD. Role of angiotensin II in hypertension caused by nitric oxide synthase inhibition. **Hypertension.** 24:386, 1996
110. Riberio MO, Antunes EA, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthezis. A new model of arteriel hypertension. **Hypertension.** 20:298-303, 1992