



**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**L-NAME HİPERTANSİF RATLARDA ACE İNHİBİTÖRÜ İLE
BİRLİKTE L-KARNİTİN VE CO-ENZİM Q₁₀ VERİLMESİNİN
TOTAL OKSİDAN DÜZEYLERİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Yeliz KOLAY
Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

2011-KARS



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**L-NAME HİPERTANSİF RATLARDA ACE İNHİBİTÖRÜ İLE
BİRLİKTE L-KARNİTİN VE CO-ENZİM Q₁₀ VERİLMESİNİN
TOTAL OKSİDAN DÜZEYLERİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Yeliz KOLAY
Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

Bu çalışma KAÜ Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2010-VF-41

2011-KARS



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı çerçevesinde Yeliz KOLAY tarafından hazırlanmış olan “**L-NAME Hipertansif Ratlarda ACE İnhibitörü ile Birlikte L-Karnitin ve Co-Enzim Q₁₀ Verilmesinin Total Oksidan Düzeyleri ve Total Antioksidan Düzeyleri Üzerine Etkileri**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonucunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca oy ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Adı Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ebru BEYTUT

.....

Üye : Doç. Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

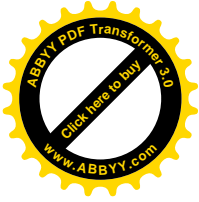
.....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nihal BOSTANCI DAŞTAN

.....

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	I
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
ÖNSÖZ	VII
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Hipertansiyon	1
1.2. Tanım ve Patogenezi	2
1.2.1. Kalp Debisi Artışı	2
1.2.2. Periferik Direnç Artışı	3
1.2.3. Sıvı Hacmi ve Kan Hacmi Artışı	3
1.2.4. Stres ve Aşırı Sempatik Aktivite	3
1.2.5. Renin-Anjiotensin Sisteminin Katkısı	4
1.2.6. Endotelyal Disfonksiyon	4
1.3. Sınıflandırılması	6
1.3.1. Kan Basıncı Düzeyine Göre Sınıflama	6
1.3.2. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma	8
1.3.2.1. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon	8
1.3.2.2. Sekonder Hipertansiyon	9
1.3.3. Hedef Organ Hasarına Göre Sınıflama	9
1.4. Hipertansiyon Komplikasyonları ve Organ Patolojisi	10



1.5. Hipertansiyon Tedavisi	11
1.5.1. Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzında Yapılacak Değişiklikler	11
1.5.2. Hipertansiyonun Farmakolojik Tedavisi	12
1.6. Hipertansiyon ve Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri	13
1.6.1. Etki Mekanizmaları	15
1.7. Hipertansiyon, Antioksidan ve Serbest Radikal ilişkisi	17
1.8. Endotel Hücrelerinde Nitrik Oksit ve Önemi	20
1.8.1. Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri	23
1.9. Nitrik Oksit ve Hipertansiyon	24
1.9.1. NOS Blokajıyla Oluşan Hipertansiyon Modeli	26
1.10. L- Karnitin	27
1.10.1. L-Karnitin Biyosentezi	28
1.10.2. L-Karnitinin Antioksidan Etkisi	30
1.10.3. L-Karnitin ve Hipertansiyon	30
1.11. Co-Enzim Q ₁₀	31
1.11.1. Co-Enzim Q ₁₀ 'nun Biyosentezi	32
1.11.2 Co-enzim Q ₁₀ 'nun Antioksidan Etkisi	33
1.11.3. Co-Enzim Q ₁₀ ve Hipertansiyon	35
2. MATERYAL VE METOT	36
2.1. MATERYAL	36
2.1.1. Hayvan Materyali	36
2.1.2. Çalışmada Kullanılan Aletler	36



2.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler	37
2.2. METOT	38
2.2.1. Kontrol ve Deney Gruplarının Oluşturulması	38
2.2.2. Biyokimyasal Analizler	39
2.2.3. İstatiksel Analizler	41
3. BULGULAR	42
3.1. L-NAME Hipertansif Ratlarda Plazma Total Oksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi	42
3.2. L -NAME Hipertansif Ratlarda Plazma Total Antioksidan Düzeylerinin Belirlene Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi	43
3.3. L-NAME Hipertansif Ratlarda Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi	44
3.4. L -NAME Hipertansif Ratlarda Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeylerinin Belirlene Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi	45
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
5. ÖZET	51
6. ABSTRACT	53
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZGEÇMİŞ	68

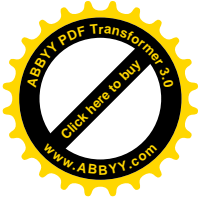


SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

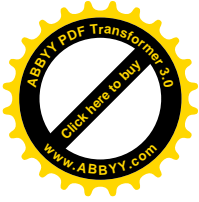
NO	: Nitrik oksit
Na	: Sodyum
NOS	: Nitrik oksit sentaz
L-NNA	: NG–nitro- L-Arjinin
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
L-NAME	: NG-nitro-L-arjinin metil ester
Ang-II	: Anjiotensin II
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
LK	: L-karnitin
XO	: Ksantin oksidaz
MDA	: Malondialdehid
NOS 3	: Nitrik oksit sentaz 3
JNC	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Komitesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
WHO-ISH	: Dünya Sağlık Örgütü – Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti
Ang-I	: Anjiotensin I
EDRF	: Endothelium-Derived Relagsing Factor
ATP	: Adenozintrifosfat
O₂	: Oksijen molekülü
1O₂	: Tekli (singlet) oksijen
O₂⁻	: Süperoksit anyon radikali
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleid fosfat



BHT	: Butylated hidroksitoluen
BHA	: Butylated hidroksiyanisol
Fe	: Demir
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarisin Factor
ADP	: Adonizin di- fosfat
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
CaM	: Kalmodulin
GTP	: Guanozin trifosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
p-LC	: Propionil-L-karnitin
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
HIV	: Human immunodefficiency virus
CO₂	: Karbon dioksit
Co-enzim Q₁₀H₂	: Ubikinol
DT Diaforaz	: NADH/NADPH oksidoredüktaz
LOO	: Lipid peroksil radikallerinin
TAS	: Total Antioksidan Durum
TOS	: Total Oksidan Durum
i.p	: İntraperitonel
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
NADH	: Sitokrom-b5 redüktaz
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α

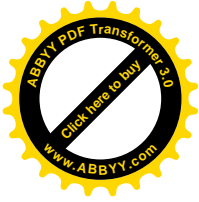


L-NMMA	: N-monometil-L-arginin
LNMA	: N-metil-L-arginin
L-NA	: N-nitroL-arginin
L-NAA	: N-amino-L-arginin
L-NAME	: N-nitroL-arginin-metil ester
L-NIO	: N-iminoetil-l-ornitin
ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
ACE İnh.	: ACE inhibitörü
FBF	: Fibroblast büyüme faktörü
TKBF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
TBF-β	: Trombosit büyüme faktörü beta
nNOS	: Nöronal NOS
iNOS	: İndüklenebilir NOS
GK	: Glukokortikoidler
DNA	: Deoksiribonükleikasit
a-LC	: Asetil-L-karnitin



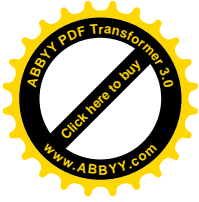
TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1.1. JNC kan basıncı kategorileri tanımı (mmHg)	7
Tablo 1.2. WHO-ISH kan basıncı düzeylerinin sınıflaması (mmHg)	7
Tablo 1.3. Nitrik oksit sentaz enzimleri arasındaki farklar	23
Tablo 2.1. Hipertansif yapılmış kontrol ve deney gruplarındaki ratlara uygulanan prosedür	38
Tablo 3.1. Plazma Total Oksidan Düzeyleri	42
Tablo 3.2. Plazma Total Antioksidan Düzeyleri	43
Tablo 3.3. Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri	44
Tablo 3.4. Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri	45



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Hipertansiyon, oksidatif hasar, ACE ve AT-II'nin vasküler patogenezdaki rolü	5
Şekil 1.2. Hipertansiyon etiyopatogenezini oluşturan öğeler	8
Şekil 1.3. RAS ve ACE çalışma sistemi	16
Şekil 1.4. Moleküler oksijenden reaktif araürünlerin oluşumu	17
Şekil 1.5. Endotelial hücrelerde NO (Nitrik oksit) üretimi	22
Şekil 1.6. NOS aracılı NO oluşumu	23
Şekil 1.7. L-karnitin biyosentezi	29
Şekil 1.8. CO-Enzim Q ₁₀ sentezi	33



GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 3.1. Plazma Total Oksidan Düzeyleri	42
Grafik 3.2. Plazma Total Antioksidan Düzeyleri	43
Grafik 3.3. Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri	44
Grafik 3.4. Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri	45



ÖNSÖZ

Yakın zamanlara kadar birbirinden tamamen farklı hastalıklar olarak görülen, patogenezi ve tedavi yaklaşımları da farklı olarak değerlendirilen hipertansiyon, 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. Tedavi de vasküler patolojiyi düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu hastalıklar içerisinde hipertansiyon; kalp, beyin ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkileri nedeniyle, kalp ve damar rahatsızlıklarına bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (Cohuet ve Struijker-Bouder - 2006).

Günümüzde yaygın bir sağlık problemi olan hipertansiyonun gelişimi ve buna katkısı olan faktörler henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Multifaktoriyel temellere dayanan patojenezinde, Na hipotezi ve endotelyum disfonksiyonu en kabul edilebilir yaklaşımlardır. Periferik damar direnci artışıyla seyreden hipertansiyon, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi endotelyum kaynaklı vazodilatör sistemlerin zaafiyetiyle ilişkilendirilmiştir (Yılmaz ve ark. - 1987). NO'nin keşfedilmesiyle birlikte, araştırmalar kan basıncı artışının NO sentezindeki azalmayla olan ilişkisine yoğunlaşmıştır. Yaşlanma, hiperkolesterolemi ve arteriyel hipertansiyonda bazal ve uyarılmış NO sentez ve/veya salınımının azalması, oldukça güçlü vazodilatör etkili NO'nin arteriyel kan basıncı ile lokal kan akımının düzenlenmesinde önemli rolü olduğuna ve bu sistemin yetersizliğinin hipertansiyon patojenezinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir (Hill ve ark. - 1997). NO, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenir. Buradan yola çıkarak, NOS enzimlerinin, NG-nitro- L-Arjinin (L-NNA), NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) gibi L-arjinin analoglarının uygulanmasıyla kronik inhibisyonu sonucu arteriyel kan basıncını artmasını sağlayan yeni bir hipertansiyon modeli geliştirilmiştir (Tuğrul ve ark. - 2003).

Başlangıçta hipertansiyon patojenezindeki önemleri nedeniyle dikkatleri üzerine çeken renin anjiyotensin 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 (Magy ve ark. - 2005). Bu sistemin 2 ana üyesi Anjiotensin II (Ang-II) ve Anjiotensin Converting Enzim (ACE) dir (Kurusaki ve ark. - 2005, Lopez-Real ve ark. - 2005). ACE inhibitörleri, günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almıştır. ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi olduğunu anlaşılmıştır. Bu ajanların, beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (Wright ve ark. - 2002).

Son yıllarda yaşam koşullarına, teknolojiye ve beslenme şekillerine bağlı olarak oluşan stres faktörlerinin, hipertansiyon oluşumu için alt yapı oluşturduğu bildirilmektedir. Hücresel dengenin sürekli değişmesine neden olan stres faktörlerinden kaynaklanan serbest radikal artışı, hücre membranlarında lipit peroksidasyon sonucu permabilite artışına ve yük dengesinde bozulmaya neden olarak hücreleri risk altına sokmaktadır (Akkuş - 1995). Serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkilere karşı antioksidanlar, hücresel savunma komponentlerinin entegrasyonunu sağlayarak hücrenin korunmasında önemli etkilere sahiptirler. Bu nedenle, doku ve hücrelerde serbest radikaller ve antioksidan maddeler arasındaki dengenin sağlanabilmesi amacıyla selenyum (Şentürk ve ark. - 2001) , α -tokoferol (Ajith ve ark - 2007), L-karnitin (Kitamura ve ark. - 2005), Co-enzim Q₁₀ (Ishrat ve ark. - 2006), propolis (Taniguchi ve ark. - 2003), nar çekirdeği (Lansky ve Newman - 2007) gibi antioksidan maddeler sıklıkla kullanılmaktadır.

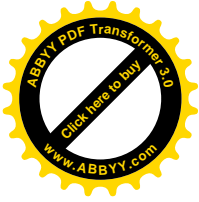
L-karnitin (LK), karaciğer ve böbrekte lizin ve metiyonin gibi amino-asitlerden sentezlenen ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matrikse taşınmasını sağlayan bir proteindir (Deng ve ark - 2006, Karadeniz ve ark. - 2008). Karnitin'in, organizmaya güçlü toksik etkileri olan, endojen veya eksojen organik asitlerin konjugasyonunda da görev yaptığı bilinmektedir. Örneğin artan glutamin ve amonyağın beyindeki düzeylerini azaltarak amonyak toksisitesinden beyni koruma görevi de görmektedir (Belli ve ark. - 1989). Eksikliğinde yangı, kilo kaybı, stres ve mikroorganizmalara karşı direncin düşmesi gibi yaşamı tehdit eden faktörler ortaya



çıkılmaktadır. Dolaşımdaki lenfositlerde çok yüksek oranlarda bulunan LK'nin, bu hücrelerin apoptozise uğramasını geciktirdiği ve mitojenik aktivitenin artmasını sağladığı bildirilmiştir (Deng ve ark. - 2006). Karnitin normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından perokside olan yağ asitlerini tersine çevirir (Jogl ve ark. - 2004). Reznick ve ark. (Platell ve ark. - 2000), karnitinin Fenton reaksiyonundaki hidroksil radikali üretimini suprese ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca, L- karnitinin ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe ederek, serbest radikal önleyici ve hücre membran stabilizatörü olarak rol oynadığı gösterilmiştir (Platell ve ark. - 2000). İskemi perfüzyonuna neden olan lipit peroksidasyonuna bağlı malondialdehid (MDA) yükselmesini önleyici etkisi olduğu da bildirilmiştir (Khosla ve ark. - 2004).

Co-enzim Q₁₀ insanlarda ve tüm hayvanlarda sentezlenebilen ubikinon ailesinden bir bileşiktir (Kubo ve ark. - 2008, Parkhideh ve Daryoush - 2008). Mitokondrinin iç membranında yer almakta ve ATP sentezindeki elektron taşıma zincirinde ko-faktör olarak rol oynamaktadır. Co-enzim Q₁₀ aynı zamanda enerji üretiminde çok önemli olan reaktif oksijen türlerine karşı da önemli bir koruyucudur (Matsuishi ve ark. - 1991). Co-Enzim Q₁₀, kuvvetli bir antioksidandır ve hücrede serbest radikallerin uyardığı lipit peroksidasyonu durdurucu bir molekül olarak, hücresel hasarı önlemektedir (Loster ve Bohm - 2001). İnsanlarda Co-enzim Q₁₀ miktarının yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak azalma gösterdiği tesbit edilmiştir. Kalp yetmezliği, kalp zayıflığı ve damar sertliği olan insanlarda Co-enzim Q₁₀ düzeyinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (Sener ve ark. - 2004).

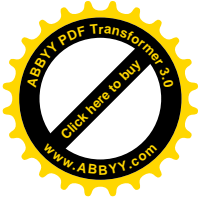
Co-enzim Q₁₀'un diyetle alımına ilaveten destek olarak kullanılması ile Co-enzim Q₁₀ son 10 yılda popüler hale gelmiştir. Metabolizma üzerinde enerji üretimini arttırıcı, kasları güçlendirici, kalp sağlığı, diş ve diş eti sağlığı, bağışıklık sistemi, yüksek tansiyon ve diyabet gibi hastalıkların tedavisinde yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu belirtilmektedir. Co-enzim Q₁₀'un çeşitli sağlık sorunlarında destek ve yardımcı kullanımı ile sağlık üzerine olan olumlu etkilerinin



görülmesinden sonra, Co-enzim Q₁₀'nun kaynakları ve biyo-yararlılığı ile ilgili çalışmalar giderek artış göstermiştir (Overvad ve ark. - 1999, Kavas - 2006).

Biz de bu çalışma ile, bir nitrik oksit sentetaz enzim inhibitörü olan L-NAME ile oluşturulan kronik deneysel hipertansif ratlarda ACE inhibitörü ile birlikte L-Karnitin ve Co-enzim Q₁₀ verilmesinin total oksidan sistem ve total antioksidan sistem üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bu tez konusunun belirlenmesinde ve tezin yürütülmesinde bana her zaman yön ve destek veren, danışman hocam Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU'na, çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Ebru BEYTUT'a, laboratuvar çalışmalarına verdiği destekler için Doç.Dr. Onur ATAKİŞİ'ye, çalışmam süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Evren KOÇ'a ve Hülya DAĞDELEN'e, çalışmama maddi destek sağlayan Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığı'na ve eğitimim boyunca maddi-manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve eşim Hasan KOLAY'a teşekkür ederim.



1.GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

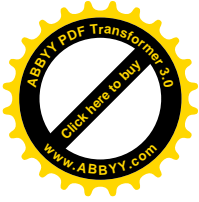
1.1. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı, sürekli yüksek arteriyel kan basıncı ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (Yılmaz ve ark. - 2003).

Dünya nüfusunun 3.5 milyarının erişkin nüfusu (20 yaş üstü) temsil ettiği ve ortalama hipertansiyon prevalansının %20 olduğu kabul edilirse, tüm dünyada yaklaşık 700 milyon insanın hipertansif olduğunu söylemek mümkündür. Ülkemizde ise yaklaşık 15 - 18 milyon insanın hipertansif olduğu tahmin edilmektedir (Arıcı ve Çağlar - 2002).

Hipertansiyonun bu denli yüksek prevalansına rağmen önemli sorun, hipertansiyon hastalarının yalnız yarısının hipertansif olduklarının farkında olmaları ve farkında olanların da yalnız yarısının düzenli tedavi ve kontrol altında olmalarıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü - 2003) Literatürde de hipertansif hastaların yaklaşık 2/3'ünde kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı belirlenmiştir (Chobanian ve ark. - 2003). Kişilerin hipertansiyon hakkındaki bilgi eksiklikleri, farkındalıklarını ve tutumlarını da etkilemekte ve bu durum hastalığın kontrolü için en önemli engeli oluşturmaktadır (Subramanian ve ark.- 2007). ABD'de kişilerin hipertansiyon hakkındaki bilgi düzeylerinin artırılması paralel olarak toplumun hipertansiyon hakkındaki farkındalıklarının, tedavilerinin ve kontrolünün de artmasını sağlamıştır (Viera ve ark. - 2008).

Arteriyel hipertansiyon, kalp ve böbrek yetmezliği gibi hedef organlarda ciddi yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olur. Bugün suplinik organ hasarının total kardiyovasküler riskin önemli bir bileşeni olduğuna inanılmaktadır. Kardiyovasküler sistemde ve böbreklerde meydana gelen asemptomatik değişiklikler, kritik ara dönemde hipertansiyon ve kardiyovasküler hasara bağlı olarak ölüme sebebiyet vermesi



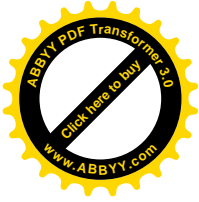
dolayısıyla oldukça önemsenir (Mancia ve ark. 2009). Bu yüzden kan basıncını düşürmek için uygulanan tedavi stratejisi ve hipertansiyonla olan ilişkili organ hasarının giderilmesi son derece önemlidir (Mate ve ark. 2010).

1.2. Tanım ve Patogenezi

Kan basıncı yani tansiyon, kalp tarafından pompalanan kan miktarı ve damarların bu akıma karşı oluşturduğu dirence bağlıdır (Kaplan – 1997). Her ikisi de birçok kompleks faktörlerden oluşur (Kaplan – 1997). Bu etkenlerde oluşan herhangi bir bozulma sonucu, sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının yükselmesi ve yüksek seyretmesi hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyon beyin, böbrek ve kalbin de içinde olduğu sistemlerle bir çok basınç mekanizmalarının doğrudan ya da dolaylı katkıları sonucu gelişen dinamik bir sendromdur (Izzo ve ark. - 2004). Sistolik kan basıncı yükselirse sistolik, diyastolik kan basıncı yükselirse diyastolik hipertansiyondan söz edilir. Olguların çoğunda her iki tür kan basıncı da yükselmektedir (Önder ve Akıllı - 1998). Sistolik kan basıncı için 140 mm Hg, diyastolik kan basıncı için ise 90 mmHg alt sınır olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon tanısı için en az iki veya daha fazla ölçümün ortalaması değerlendirilmelidir (Hansson ve ark. - 1999).

1.2.1. Kalp Debisi Artışı

Kan akımını sağlamak için gerekli olan basınç, kalbin pompalama işlevine (kalp debisine) ve arterlerin tonusuna (veya periferik dirence) bağlıdır. Kalp debisi artışının hipertansiyon gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Bu artış iki yolla olabilir. Birisi vücuttaki sıvı hacminin artması, diğeri ise kalbin kasılabilirliğinin artmasıdır (Kaplan – 1997).



1.2.2. Periferik Direnç Artışı

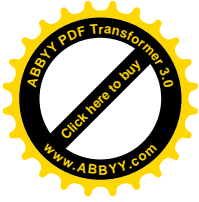
Hipertansiyon gelişiminde kan basıncını belirleyen etkenlerden biri olan periferik direnç pekçok faktörden etkilenir. Bunlardan en önemlisi damar çapıdır. Hipertansiyon gelişirken arttığı bilinen veya yerleşik hipertansiyonda artmış olan periferik damar direncin nedeni, küçük direnç arterlerindeki ve 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 ve gelişen işlevsel vazokonstriksiyon hem periferik direnç artışına yol açan bir sebep hem de hipertansiyonla ortaya çıkan bir sonuç olarak da görülebilir (Kaplan - 1998, Kornitzer ve ark. - 1999).

1.2.3. 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 azaltıp dengeyi sağlamaya çalışırlar. Böylece periferik direnç artar ve hızlı bir süreçle direnç damarlarında yapısal kalınlaşma sağlayarak kalıcı duvar direnci artışına yol açabilir (Kaplan - 1998, Kornitzer ve ark. - 1999).

1.2.4. 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 (Kaplan - 1998, Kornitzer ve ark. - 1999).

1.2.5. Renin-Anjiotensin Sisteminin Katkısı

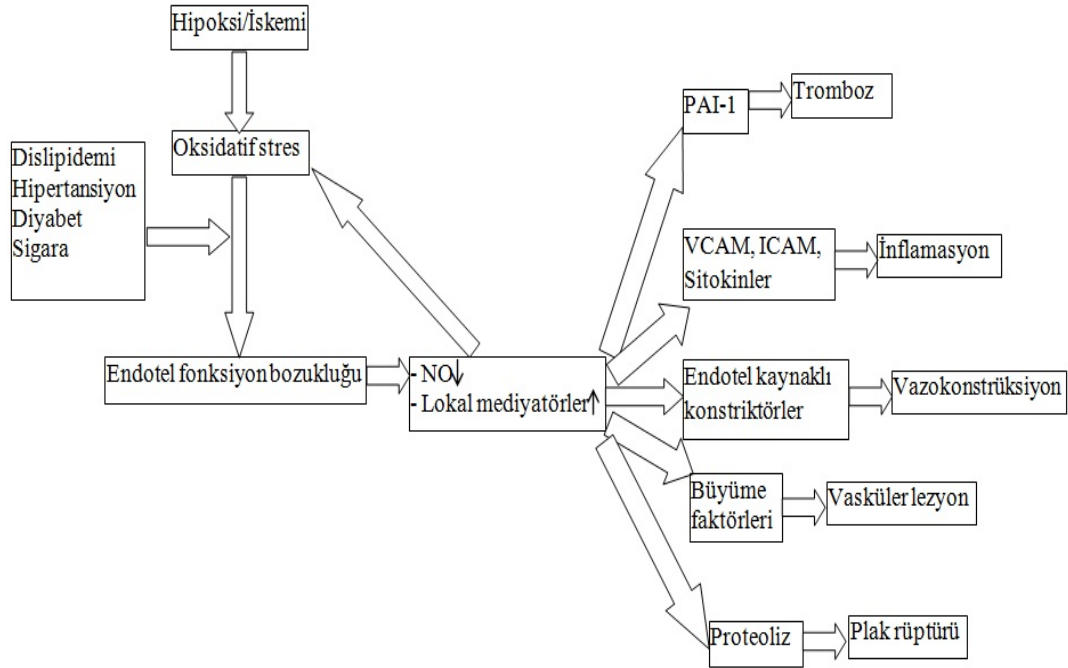
Normal ve hipertansif popülasyonlarda plazma renin seviyesi değişkendir. Plazma renin aktivitesi hipertansiyon patogeneğinde rolü olabilecek bir etken olarak görülebilir. Hipertansiyona eğilimli ve genetik predispozisyonu olan kişilerde yüksek plazma anjiotensinojen değerleri saptanmıştır. Böbrekte renin üreten jukstaklomerüler 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 anjiotensin iken, düşük reninli hastalarda sıvı hacmi artışı daha önemli olabilir (Kaplan NM - 1998, Kornitzer ve ark. - 1999, DeArtinano ve Gonzalez - 1999).

1.2.6. 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 desteklemektedir (Kaplan NM - 1998, Kornitzer ve ark. - 1999, DeArtinano ve Gonzalez - 1999).

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, geri dönüşümlü bir substrattır ve hipertansiyonda azalan NO üretiminin substrat üretimine bağlı olmadığı savunulmaktadır. Bunun yanında hipertansiyonda NO yıkımı da artar ve etkinliği azalabilir (DeArtinano ve Gonzalez - 1999). 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 (DeArtinano ve Gonzalez - 1999).



Şekil 1.1. Hipertansiyon, oksidatif hasar, ACE ve Ang-II'nin vasküler patogenezdaki rolü (Yusuf ve Lonn - 1998).



1.3. Sınıflandırılması

Hipertansiyon sınıflamasının amacı her hastanın durumuna uygun bir profil elde etmede güvenilir ve kolay bir yöntem sunmaktır. Sınıflama ile hastalığın ciddiyeti hakkında değerlendirme yapılabilir ve risk tanımlanarak sağaltım sağlanabilir. Sınıflama genel olarak üç şekilde yapılır:

1. Kan basıncı düzeyine göre
2. Etiyolojiye göre
3. Hedef organ hasarına göre

1.3.1. Kan Basıncı Düzeyine Göre Sınıflama

Uzun yıllar hipertansiyonun nasıl sınıflandırılacağı, hangi değerlerin üstünün sınır kabul edileceği, hipertansiyonun şiddetine göre nasıl değerlendirileceği tartışılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Komitesi (JNC) (World Health Organisation 1999). ve WHO – Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti (WHO-ISH) (World Health Organisation 1999) uzman kurulları ayrı ayrı yaptıkları toplantılarda kan basıncı sınır düzeylerini tanımlayarak sınıflamıştır. Sınıflamaları arasında çok küçük farklılıklar vardır. Tablo 1.1’de JNC nin sınıflaması, Tablo1.2’de de WHO-ISH uzman kurulunun sınıflaması sunulmaktadır.



Tablo 1.1. JNC kan basıncı kategorileri tanımı (mmHg)

Kategori	Kan Basıncı		
	Sistolik	Diastolik	
Optimal	<120	ve	<80
Normal	<130	ve	<85
Yüksek-normal	130-139	veya	85-89
Hipertansiyon			
Evre1	140-159	veya	90-99
Evre2	160-179	veya	100-109
Evre3	≥180	veya	≥110
İzole sistolik			
Hipertansiyon(sınırdı)	140-160		<90
İzole sistolik hipertansiyon	≥160		<90

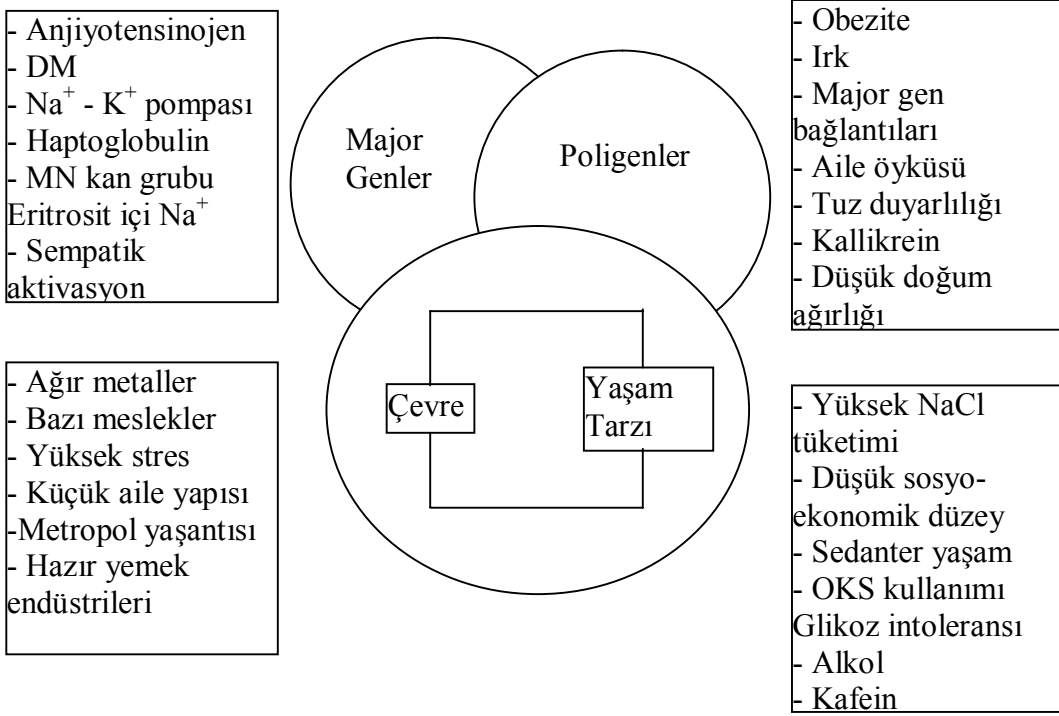
Tablo 1.2. WHO-ISH kan basıncı düzeylerinin sınıflaması (mmHg)

Grup	Sistolik		Diastolik
Optimal	<120		<80
Normal	<130		<85
Yüksek-normal	130-139		85-89
1.derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Alt grup sınırdı hipertansiyon	140-149	ve/veya	90-94
2.derece hipertansiyon (orta derecede)	160-179	ve/veya	100-109
3.derece hipertansiyon (şiddetli)	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	>140		<90
Alt grup:sınırdı hipertansiyon	140-149		<90

Bu çalışmada Dünya Sağlık Örgütü – Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (WHO-ISH) uzman kurulunun yaptığı sınıflama esas alınacaktır (1999 World Health Organisation).

1.3.2. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma

Hipertansiyonun %90-94'ünün nedeni bilinmez. Bu tip hipertansiyona esansiyel ya da idyopatik hipertansiyon denilmektedir. Hipertansiyonun nedeni biliniirse 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 basınçta düşme olursa sekonder hipertansiyondan bahsedilir (Qiu ve Zhou -. 2006, Unger ve ark. - 2006, Robert - 2000).



Şekil 1.2. Hipertansiyon etiyopatogenezini oluşturan öğeler (Yalçın ve Yalçın - 2004)

1.3.2.1. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Primer hipertansiyonun etiyopatogenezinde kabul edilen genel görüş multifaktöriyel olduğudur. Primer Hipertansiyonda sorumlu tutulan mekanizmalar şunlardır (Qiu ve Zhou -. 2006, Unger ve ark. - 2006, Robert - 2000).



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

1.3.2.2. Sekonder Hipertansiyon

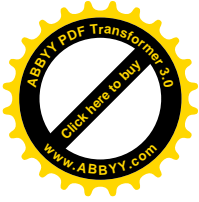
Sekonder hipertansiyon, damar sertliği veya böbrek yetmezliği gibi bilinen bir etyolojiden kaynaklanmaktadır (Gian Paolo - 2001). Neden olan hastalık tedavi edildiğinde hipertansiyon düzelebilir (Yılmaz ve ark. -2003).

1.3.3. Hedef Organ Hasarına Göre Sınıflama

Daha çok klinik uygulamada kullanılan bu sınıflamada hastalar kan basıncı düzeyine göre değil, yaşamsal önemi olan bazı organlardaki değişikliklerin varlığına ve şiddetine göre gruplanır (Önder ve Akıllı - 1998). Buna göre;

Birinci evre hipertansiyon: Organlarda herhangi bir değişiklik yoktur.

İkinci evre hipertansiyon: Kalp, göz dibi ya da böbreklerde hafif değişikliklerin olduğu gruptur. Yani kalpte myokard infarktüsü, göz dibinde arterlerde incelleme, hafif kreatinin yükselmesi ve proteinüri gibi bulgulardan herhangi birinin olduğu hastalar bu gruba girer.

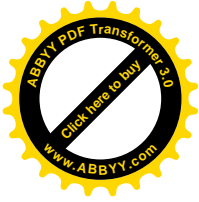


Üçüncü evre hipertansiyon: Organlarda daha ileri değişiklikler vardır. Sol ventrikül yetmezliği ya da koroner yetmezlik, göz dibi kanamaları, eksudaları hatta papilla ödemi ile intrakranial kanama, tromboz, serebrovasküler hastalık ve böbrek yetmezliği bulguları bulunabilir.

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 endotelial hücre değişiklikleri, düz kas hücrelerinin büyümesi ve yeniden yapılanmasıdır (Robert W.S Hrier - 2000). 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 (Ross J. - 1990). 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 (Qiu ve Zhou - 2006, Unger ve ark. -2006, Robert W.S Hrier - 2000).

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 (Qiu ve Zhou - 2006, Unge ve ark. - 2006, Robert W.S Hrier - 2000).

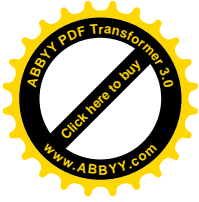
Hipertansiyonun serebral arterlerde önemli değişiklikler oluşturduğu ve bunun sonucunda da önemli komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Akut ve kronik hipertansiyonda intrakranial damarlarda aterosklerozun hızlanmasına ek olarak küçük intrakraniyal arterlerde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. 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 (Benatru ve ark. - 2006)

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 (Qiu ve Zhou - 2006, Unger ve ark. - 2006, Robert W.S Hrier - 2000).

1.5. Hipertansiyon Tedavisi

1.5.1. Hipertansiyon Tedavisinde Yaşam Tarzında Yapılacak Değişiklikler

Hipertansiyon tedavisi için geliştirilen çeşitli ilaçların yanısıra 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 diyabet 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 (Unger ve ark - 2006).

- * 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
- * Diyetle doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması
- * Alkol alımının kısıtlanması
- * Kardiyovasküler riski azaltmak için sigaranın bırakılması
- * Şişman bireylerde vücut ağırlığının düşürülmesi
- * Aerobik fiziksel aktivite artırılması (haftada birkaç kez 30-45 dakika).

1.5.2. 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 (Kaya SO. - 2000).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar şunlardır:

-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 (Kaya - 2000).

1.6. Hipertansiyon ve Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri

Anjiotensin Konverting 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 (Kaya SO - 2000, Robert - 2000). Tüm ACE inhibitörleri, Renin-anjiotensin sistemi (RAS) üzerinden etkilidirler.

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 de jukstaglomerüler hücrelere ulaşarak renin salgılanır (Onat ve ark. - 2002, Kaya SO - 2000).

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 (Onat ve ark. - 2002).

Renin salgısını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunların başlıcaları:

Uyarıcılar: Kan basıncında azalma, tuz kaybı, yatar pozisyondan ayağa kalkma, β adrenerjik ajanlar, prostoglandinler.

İnhibitörler: Kan basıncında artma, tuz artışı, postür değişiklikleri, β adrenerjik antagonistler, potasyum, Ang-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 Ang-II'ye dönüştürür. Ang-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. Ang-II, sürranellerden aldosteron salınımına yol açarak renal proksimal tubulustan belirgin sodyum ve su reabsorbsiyonu yapar, potasyum atılımını artırır. Ayrıca, sempatik aktiviteyi artırıp, sempatik sistemde gangliyonik stimülasyonu kolaylaştırır. Ve son olarak da antidiüretik hormon sekresyonunu ve dolayısıyla da vücuttaki serbest su miktarını artırır. Ang-II bu etkilerini hücre membran reseptörü yoluyla fosfalipaz C aktivasyonu yaparak sağlar. İnsanlarda Ang-I, Anjiotensin II'ye çevrilir. Ang-II aldosteron oluşumunun güçlü bir uyarıcısıdır, Ang-I düzeyi Ang-II'den 4 kat fazladır. Ang-I ve Ang-II hızlı bir şekilde anjiotensinaz ile inaktive edilir (Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. -2002).

Ang-I'in Ang-II ye dönüşümünü sağlayan enzim ACE'dir. ACE, aynı zamanda bradikinin yıkımında da etkili olan ana enzimdir. Bir çinko metalopeptidaz olan ACE'nin iki formu vardır: Endotel, epitelium 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'i 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. Kalpte en fazla sağ atriumda bulunmaktadır. Beyinde ise bazal ganglionlar, periventriküler alanlar, hipokampus, hipotalamik nörosekretuar çekirdekler ve serebellum (özellikle dentat gyrusda) da daha fazla bulunmaktadır (Kurusaki ve ark. - 2005, Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).

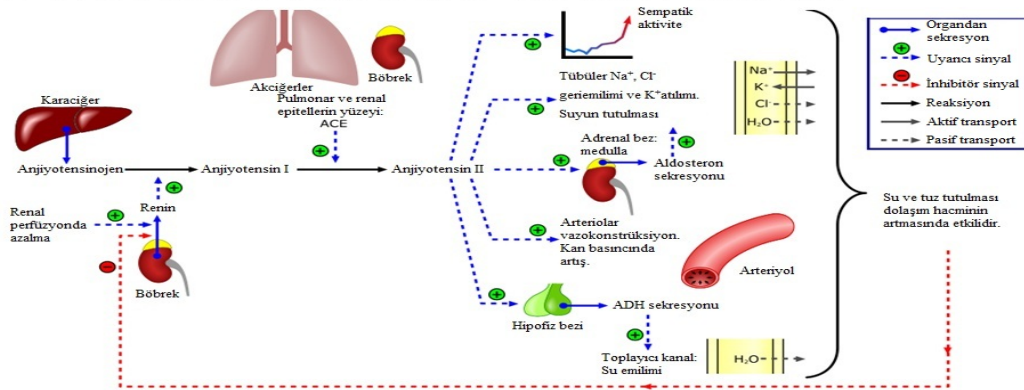
1.6.1. Etki Mekanizmaları

Anjiyotensin Converting Enzimin kronik hipotansif etkisinden sadece plazma ACE'nin değil aynı zamanda doku ACE'sinin de inhibisyonu sorumlu olması olasıdır. Ancak doku renin-anjiyotensin sisteminin fizyopatolojik rolü ve ACE inhibitörlerinin etkisi kesin olarak henüz bilinmemektedir. Ayrıca Ang-II nin oluşumunda renin-anjiyotensin dışı etkiler veya Ang-I üzerinden ACE dışı enzimlerle oluşan klasik olmayan rol oynayabilir. ACE inhibitörleri sadece klasik yoldan Ang-II üretimini bloke ettikleri için Ang-II reseptör blokerlerinin ACE inhibitörlerine göre daha farklı etkileri olabilir. ACE, Ang-I'in Ang-II'ye dönüşümünden başka güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkımından da sorumludur. Bradikinin direkt vazodilatatör etkisi yanında endotel hücrelerinden iki güçlü vazodilatatör olan Endothelium-Derived Relasing Factor (EDRF) ve prostaglandinlerin salınımına da neden olur. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisinden bradikininin yıkımının inhibe olmasının ne kadar sorumlu olduğu bilinmemektedir (Kurusaki. ve ark. - 2005, Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002). Ayrıca ACE sempatik aktiviteyi azaltır, endojen endotelin salgısını baskılar, 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 (Kurusaki ve ark. -2005, Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).

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 otoregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırarak koruyucu rol oynarlar (Kurusaki ve ark. - 2005, Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).

RENİN ANJİYOTENSİN ALDESTERON SİSTEMİ

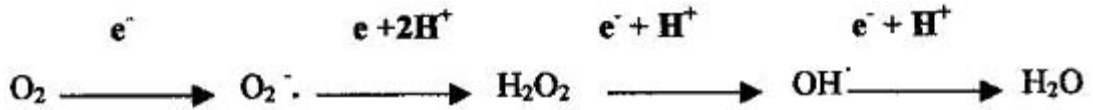


Şekil 1.3. RAS ve ACE çalışma sistemi (<http://www.ourmed.org>).

1.7. Hipertansiyon, Antioksidan ve Serbest Radikal İlişkisi

Hipertansiyon; dislipidemi, obezite, diyabet ve sigara gibi aterosklerozun major risk faktörlerinden birisidir. Yükselmiş kan basıncı, vasküler endotelde hasar oluşturarak lipoproteinlerin damar duvarına geçişini arttırabilir (Gök - 2002). Bunun yanısıra yüksek kan basıncı değerleri, arterlerin intima ve media tabakalarını kalınlaştırır. Bunun sonucunda difüzyon mesafesi artar ve damar duvarında serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan bu serbest radikaller ise oksidatif stres oluşturup ortama inflamatuvar hücre göçüne sebep olur (Çağlar ve Tulunay - 2002).

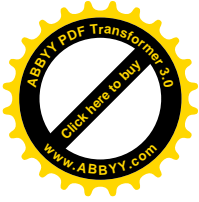
Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan atom veya moleküllerdir. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Eğer elektron çiftleşmemiş ise molekül daha reaktif duruma gelir ve kararsızlaşır. Reaktif oksijen molekülleri, tek elektronunu bir başka moleküle verebilenler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



Şekil 1.4. Moleküler oksijenden reaktif ara ürünlerin oluşumu (Akkuş İ.1995).

Canlılarda toksik olan moleküler oksijenin kendisi değildir. Oksijenin tam olmayan indirgenmesi ile oluşan oksijen radikalleri toksisiteyi oluşturmaktadırlar.

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 ($^1\text{O}_2$) molekülünü meydana getirir. Süperoksit anyon radikali ($\text{O}_2^{\cdot -}$)



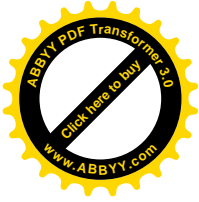
ise O_2 'ye tek bir elektronun ilavesi sonucu oluşur. O_2 .- radikali, süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalitik olarak hidrojen perokside (H_2O_2) indirgenir. Hidrojen peroksit düşük toksisiteye sahiptir, fakat kolayca hücrel membranlara penetre olabilir. Özellikle geçiş-metal iyonlarının (demir, bakır) varlığında O_2 .- ve H_2O_2 yüksek derecede reaktif hidroksil radikalinin oluşumu ile ilgilidir. Bu reaksiyon "Fenton Reaksiyonu" olarak bilinir (Akkuş - 1995, Reiter - 1996).

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 (İşbir - 1994).

Dört farklı antioksidan etki tipi vardır. Bunlar:

- a. Toplayıcı etki
- b. Bastırıcı etki
- c. Zincir kırıcı etki
- d. Onarıcı 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 (İşbir - 1994). Serbest oksijen radikallerinin yarattıkları hasarlar "onarıcı etki" sayesinde onarılırlar (Akkuş - 1995).



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, urat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin, glutasyon

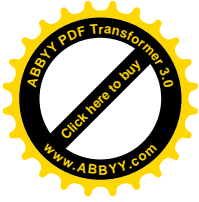
Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar: Melatonin

B) Ekzojen Antioksidanlar:

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

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

Nikotinamid adenin dinükleid fosfat (NADPH) Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar.



C) Gıda Antioksidanları:

Butylated hidroksitoluen (BHT)

Butylated hidroksiyanisol (BHA)

Sodyum benzoat

Ethoksikuin

Propil galat

Fe-superoksit dismutaz

1.8. Endotel Hücrelerinde Nitrik Oksit ve Önemi

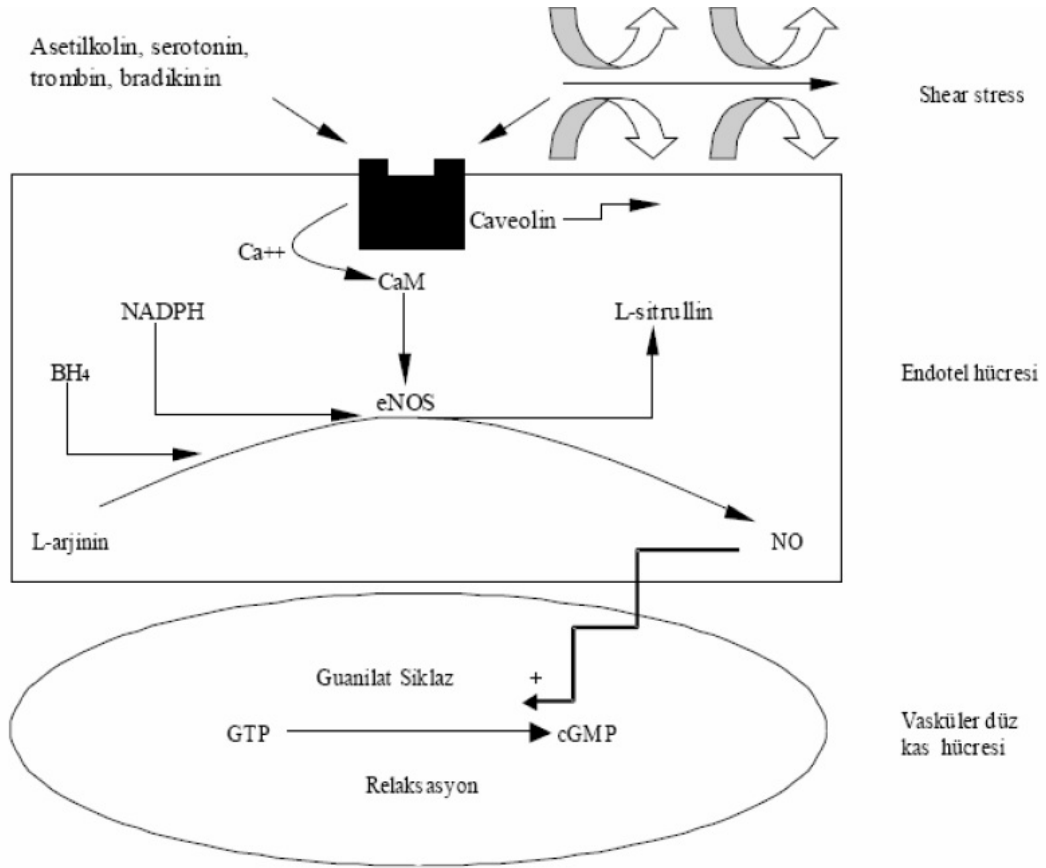
Endotel hücreleri, 10-15µm genişliğinde, 20-25 µm uzunluğunda arterler, venler, kapillerler ve lenf damarlarının iç yüzeyini kaplayan tek sıra poligonal hücrelerdir. Endotel hücreleri salgıladıkları vasoaktif maddeler, büyüme faktörleri ve büyüme inhibitörleri ile koagülasyonu, fibrinolizisi, hücre proliferasyonu, inflamasyonu ve damar tonusunu, dolayısıyla kan akışını ve kan basıncını düzenlemektedir. Endotel hücresinin korunması ve normal fonksiyonunun devam etmesi tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır. Birçok hastalıkların nedeni ve seyrinde endotel hücre fonksiyonlarında patolojik dönüşümler olmaktadır. Bu dönüşümler de aterojenik, hemorajik, protrombotik ve vazospastik olaylara neden olmaktadır (TTB - 1994).

Endotelyal hücreler, normal fonksiyon görebilen sağlıklı bir vasküler sistemin varlığı için hayati önem taşımaktadır. Endotel tabakası metabolik olarak oldukça aktif bir doku olup, sürekli humoral ve hemodinamik uyarılar ile karşılaşır. Endotelden salgılanan vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki etkileşim yada denge vasküler tonusun regülasyonunu sağlar. Yani vasküler endotel sadece kan damarlarının intimasından ibaret olmayıp, çeşitli maddeleri sentezleyip sekrete edebilen, hem kendi fonksiyonunu hem de komşu vasküler duvar ile kan hücrelerini etkileyen bir endokrin organdır (Anderson - 1999).



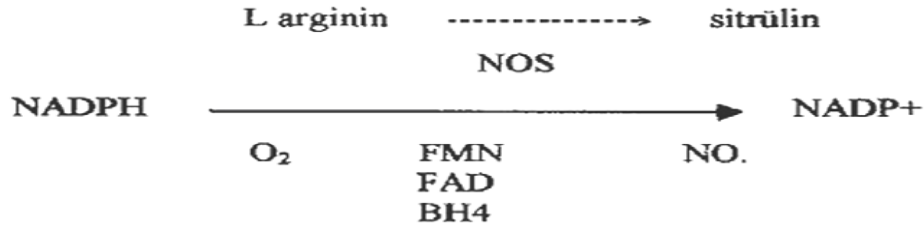
Basit bir gaz molekülü olan NO'nun doğada varlığı çok eskiden beri bilinmektedir. NO atmosferin üst tabakalarında bulunmasının yanı sıra; taşıt egzozlarında, elektrik trafolarında ve asit yağmurlarında da zehirli bir gaz olarak ortaya çıkabilmektedir. Organizmadaki rolü 1980'lerde ortaya konabilmiştir. İlk olarak Furchgott ve Zawatzki asetil kolinin yol açtığı endotele bağımlı damar gevşemelerinden Endothelium-Derived Hyperpolarisin Factor (EDHF)'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 de, EDRF içinde yer aldığına dair bulgular bulunmaktadır (Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).

NO hem bazal şartlarda salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir, hem de çeşitli egzojen ve endojen uyarılarla salgılanabilmektedir. Asetilkolin, adonizin di- fosfat (ADP), (Adenozintrifosfat)ATP, Ang-II, noradrenalin, vazoaktif intestinal polipeptid (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. Vasodilatör, venodilatör, (-) inotrop, antiagregan, hücre koruyucu, düz kas proliferasyonunun engelleyici, nörotransmitter, nöromodülatör, immün modülatör, mikroorganizma ve tümör hücresi öldürücü etkileri ortaya konmuştur (Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).



Şekil 1.5. Endotelial hücrelerde NO (Nitrik oksit) üretimi (Behrendt ve Ganz -2002)

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 (Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).



Şekil 1.6. NOS aracılı NO oluşumu (Hue ve Padmaja - 1993).

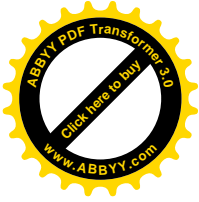
Tablo 1.3. Nitrik oksit sentaz enzimleri arasındaki farklar

Özellik NOS	Yapısal NOS	İndüklenebilir
Buldukları hücreler	Endotel, nöron	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

1.8.1. Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri

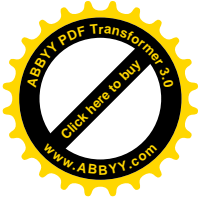
Nitrik oksit sentezini katalizleyen enzim olan NOS tanımlanıp L-argininden NO sentez yolu aydınlatılmaya çalışılırken, L-arginin analoglarının bu yolu inhibe ettiği görülmüştür. NOS inhibitörü olarak etkileri ilk gözlenen L-arginin analogu, yapısında metil grubu bulduran N-monometil-L-arginindir (L-NMMA veya diğer adıyla LNMA; N-metil-L-arginin) (Bruhwyler ve ark. - 1993, Moncada ve ark. - 1991). 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)dir. 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



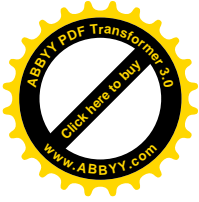
hem de indüklenebilen NOS izoformlarını inhibe ederler. L-NIO'nun inhibisyon etkisi en güçlüdür ve bunu geri dönüşümsüz olarak yapar. L-NMMA'nın etkisi geri dönüşümlüdür ve etki gücü açısından L-NIO'dan zayıf, L-NAME ve L-NA'dan güçlüdür (Bruhwyler ve ark. - 1993, Moncada ve ark. -1991). L-NMMA'nın insan damarlarındaki etkisi kol arterine ve el sırtındaki venlere infüzyonuyla araştırılmıştır. Asetilkolin ve bradikininin bu damarlarda oluşturduğu gevşemenin L-NMMA ile önlediği bulunmuştur (Moncada ve ark. -1991). Benzer şekilde kobaylarda ve köpeklerde de L-NMMA'nın vazokonstriktör ve kan basıncını arttırıcı etkileri gözlenmiştir (Bruhwyler ve ark. -1993). L-NMMA ve L-NAME'nin ağız yoluyla verilmesi sıçanlarda kan basıncında artış oluşturur (Moncada ve ark. - 1991).

1.9. 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 anlaşılammıştır. 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 cevaplarında sodyum nitroprussit ile değişmemiştir. Diğer yandan, NO'in yıkım ürünleri olan nitrit ve nitratın 24 saatlik idrardaki düzeyi hipertansiyonlu hastalarda daha düşüktür. Ayrıca NO sentez inhibitörlerinin akut sistemik verilışı, sistemik kan basıncı etkilenmeden tuz itrahında renal kapasiteyi azaltmaktadır ve renovasküler direnci artırmaktadır (Bruhwyler ve ark. – 1993).



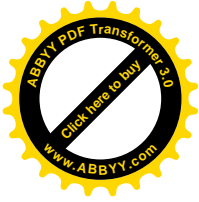
Uzun süre NO sentezinin engellenmesi, sistemik kan basıncını yükseltmekte ve renovasküler parankimal hasara yol açmaktadır. NO sentezi blokajına renovasküler yatak, sistemik dolaşımdan daha duyarlıdır. NO sentez inhibisyonunun renal kan akımını ve glomerül filtrasyon hızını azaltması, renal NO'nun böbrek 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'in 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 ve endotelin vazokonstrüktördür. 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. Fibroblast büyüme faktörü (FBF), Trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF), noradrenalin, Ang-II, endotelin, damar düz kası büyümesini etkileyen ajanlardan bazılarıdır. Endotel hücresi ise büyüme engelleyen heparin-heparan sülfat, Trombosit kökenli büyüme faktörü beta (TBF- 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 biyoyararlanımındaki azalmandan da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (Bruhwyler ve ark. - 1993). 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 hücrelerinin 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 (Gürdal ve Ademoğlu - 2005, Onat ve ark. - 2002).

1.9.1. NOS Blokajıyla Oluşan Hipertansiyon Modeli

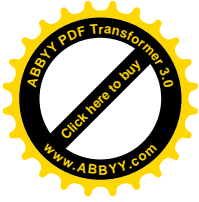
İlk defa 1992 yılında iki ayrı araştırma grubu kronik NOS inhibisyonunun yeni bir arterial hipertansiyon modeli olarak kullanılabileceğini bildirmiştir. Bu bulgu, NO'nun kan basıncının uzun dönem düzenlenmesinde gerekli olduğu verileriyle uyumludur. Sıçanlarda farklı dozlarda verilen NOS inhibitörünün hipertansiyona yol açmasının yanında yüksek dozları daha ağır hipertansiyona ve böbrek hasarına neden olur (Roberto ve Baylis - 1998). 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 (Roberto ve Baylis - 1998, Gardiner ve ark. - 1992). L-NAME'nin suda çözünmesi ve içme suyuyla kolayca hayvanlara verilebilmesi takip eden yıllarda bu modelin yaygın olarak kullanılmasına yol açtı. Bunun dışında LNAME'nin intraperitoneal enjeksiyonuyla da sıçanlarda hipertansiyon oluşturulabilir (Sakuma ve ark 1994). 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 (Roberto ve Baylis - 1998, Gardiner ve ark. - 1992). 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 (Roberto ve Baylis - 1998, Sakuma ve ark -1994). 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 LNAME 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 (Roberto ve Baylis - 1998, Sakuma ve ark -1994).

1.10. L- Karnitin

Yapı olarak koline benzeyen, 3 metilli bir amino asit olan L-karnitin (b-hidroksi-g trimetilamonyum butirik asit) küçük, suda eriyebilen vitamin-benzeri bir maddedir. Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl-L-karnitine (a-LC) dönüşmesini sağlar, ayrıca hücre enerji üretimi için beta-oksidasyona uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matriksine taşınmasında kofaktör rolü oynar. L-karnitinin dışardan takviyesi iştahsızlık, kronik güçsüzlük, kardiyovasküler hastalıklar, difteri, hipoglisemi, erkek infertilitesi, miyopati durumlarında kullanılabilir. Preterm bebekler, diyaliz hastalarında ve human immunodeficiency virus (HIV) pozitif bireyler için de L-karnitin önemli bir maddedir. İlk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilen karnitin kimyasal yapısı 1927'de belirlenmiştir. 1955'de karnitin karacigerde yağ asitlerinin oksidasyonunu uyardığı ve a-LC tarafından geri dönüşümlü bir reaksiyonla asetillendiği tespit edilmiştir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalar sonucunda ise, 1959 yılında, karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda gerekli bir madde olduğu gösterilmiştir (Hoppel - 1992).

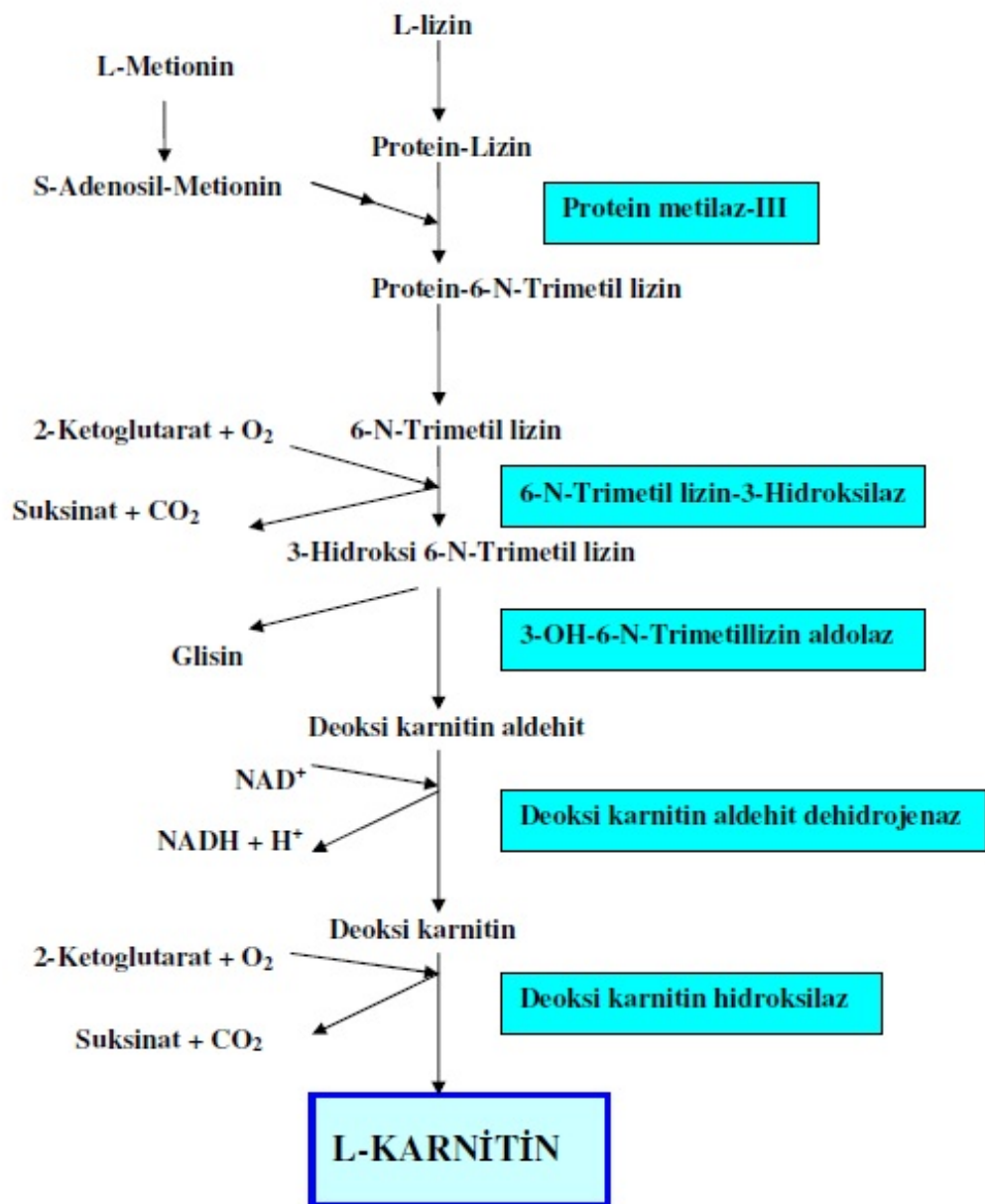


1.10.1. L-Karnitin Biosentezi

Karnitinin %75'i diyetten vücuda alınmaktadır. Ayrıca %25'i vücutta iskelet kası, kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi organlarda esansiyel amino asitler olan lizin ve metioninden endojen olarak sentezlenebilmektedir. Karnitin sentezi yapmayan organlar, ihtiyaçlarını kana verilen karnitinden karşılarlar (Hoppel - 1992). 70 kg'lık yetiskin bir insandaki toplam karnitin deposu 100 mmol kadar olup, bunun yaklaşık %98'i kaslarda, geri kalan bölümü ise karaciğer ve böbreklerde bulunur (Bremer - 1983) .

Latince et anlamına gelen carnis sözcüğünden kök alan karnitin, doğada en yüksek oranlarda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur, ayrıca yumurta ve sütte de çok az miktarda vardır. Meyve çeşitlerinde, sebzelerde ve fındıkta görülür. Etkisi itibariyle B grubu vitaminlerine benzeten L-karnitin, yağ metabolizması ve dolayısıyla enerji üretimi için çok önemli bir maddedir (Famularo ve De Simone - 1995).

Karnitinin karaciğer ve böbrekteki sentezi için başlıca lizin ve metionin, kofaktör olarak da askorbik asit (vitamin C), nikotinic asit, vitamin B3, B6 ve B12, demir, magnezyum, metionin ve betain gerekmektedir. Sentez için öncelikle bir transferaz reaksiyonu ile lizine, metioninden metil grupları transfer edilerek 6-N-trimetil lizin'e dönüştürülür. Daha sonra bu molekül üzerinde hidroksilaz, dehidrojenaz ve aldolaz enzimleri etki göstererek sonuçta karnitin oluşturulur. Sentez, hücrenin hem mitokondriyal, hem de sitozolik fraksiyonunda yürütülmektedir. L-karnitin vücutta serbest ve esterleşmiş halde açıl gruplarıyla bulunur (Famularo ve De Simone - 1995).



Şekil 1.7. L-karnitinin biyosentezi (Erkin B. Deneysel ülser modellerinde L-karnitinin gastrik mukozayı koruyucu etkisi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2005.)



1.10.2. L-Karnitinin Antioksidan Etkisi

Karnitinler, membran fosfolipid turnover'nda görev alırlar. Serbest radikal merkezli lipid peroksidasyonu, hücre membranı ve hücre hasarına neden olur; çünkü hücre membranı özellikle doymamış yağ asidi olan çok fazla lipid içerir. Serbest radikallere bağlı gastrik erozyon serbest radikal süpürücüler veya antioksidanlar tarafından önlenebilir (Izgut-Uysal VN -2001, Khosla ve ark. - 2004).

Karnitin normal metabolizma sırasında üretilen serbest oksijen radikalleri tarafından perokside olan yağ asitlerini tersine çevirir (Kawasaki ve ark - 1996). Reznick ve ark. (Reznick ve ark. - 1992) karnitinin, Fenton reaksiyonundaki hidroksil radikali üretimini suprese ettiğini göstermişlerdir. Ayrıca L-karnitin ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder; çünkü serbest radikal önleyici ve hücre membran stabilizatörü olarak rol oynar (Kawasaki ve ark - 1996, Reznick ve ark. - 1992) ve NOS aktivitesini de inhibe eder (Virmani ve ark. - 1995).

İskemi perfüzyonuna neden olan lipid peroksidasyonuna bağlı (MDA) yükselmesini önleyici etkisi vardır (Akgün ve ark. - 2004, Kocer ve ark. - 2003, Loster ve ark. - 2001). Bunun yanında L-karnitin ve türevlerinin sıçanlarda, vasküler inflamasyon modellerinde, antiinflamatuvar etkisi (Caruso ve ark. - 1995) ve nöroprotektif etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Binienda - 2003, Virmani ve ark. - 2003). Serbest radikallere karşı membran stabilizasyonu ile hücreleri hasardan korumakta ve mitokondrial hasarı önlemekte, böylece enerji üretimini artırıp, serbest radikallerin geçişini de azaltmaktadırlar (Binienda - 2003, Virmani ve ark. -2003)

1.10.3. L-Karnitin ve Hipertansiyon

Serbest uzun zincirli yağ asitlerinin açıl karnitine dönüşmesini sağlayan L-karnitin, ayrıca hücre enerji üretimi için beta oksidasyonuna uğrayacak olan uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri matrikslerine ulaşmasında ko-faktör olarak rol oynamaktadır. L-karnitinin dışarıdan takviyesinin iştahsızlık, kronik güçsüzlük, kardiovasküler

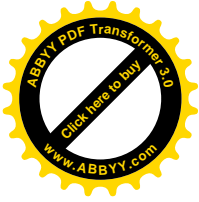


hastalıklar, difteri, hipoglisemi gibi durumlarda kullanılabilir. Preterm bebekler, diyaliz hastaları ve HIV pozitif bireyler için de L – karnitin önemlidir (Dzau VJ. - 1994)

L- karnitin; kalp, beyin ve iskelet kaslarında bulunan yağ miktarını düşürmeye yardımcı olan bir aminoasittir. Vücutta Lysine ve Methionin'den yapılır. Yağların mitokondri tarafından parçalanmasını tetikler, yağ yıkım metabolizmasını hızlandırır. Ortaya çıkan enerjinin kalp ve diğer kas hücrelerinde kullanılmasına yardımcı olur. İskelet kasında depo edilen L-karnitin, yağ asitlerinin enerjiye çevrilmesi için gereklidir. Bu nedenle kalp sağlığı üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. L-karnitinin gösterdiği bu özellikler, anjina ve konjektif kalp yetmezliği olan kişilerin kalp kaslarının güçlenmesinde ve oksijen kullanımının artmasına yardımcı olur (Reznick ve ark - 1992). Zayıflama diyeti yapan kişiler ve sporcular, yağ depolarını azalması için diyetlerine L-karnitin ekletmektedirler. Yağ metabolizmasındaki düzenleyici rolü ile yüksek kolesterol ve yüksek trigliserit seviyesinin düşürülmesine yardımcı olmaktadır. Özellikle egzersiz yapanlar, aktif sporcular, karaciğer, kalp ve böbrek yağlanması sorunları olan kişilerin düzenli olarak kullanmaları önerilmektedir (Reznick ve ark - 1992).

1.11. Co-Enzim Q₁₀

Co-Enzim Q₁₀ veya diğer adıyla Ubiquinon vitamin veya vitamin benzeri bir maddedir. Vitaminler yiyeceklerde doğal olarak bulunur ve bazen vücutta da sentezlenirler. Co-enzim Q₁₀ da değişik yiyeceklerde çok küçük miktarlarda bulunur ve vücutta bütün dokularda sentezlenir. Co-enzim Q₁₀'nun biyosentezi tirozin aminoasitinden olur ve en az sekiz vitamine ve birçok eser elemente ihtiyaç duyar (Kawamukai - 2002). Co-enzimler fonksiyonlarına göre büyük ve kompleks enzimlerin kofaktörleridir. Co-enzim Q₁₀ hücrede üç mitokondiyal enzimin kofaktörüdür (Kompleks 1, 2 ve 3). Mitokondiyal enzimler fosforilasyon yolunda yüksek enerjili fosfat, adozin trifosfat oluşması ve diğer hücresel fonksiyonlar için gereklidir. Quinonların elektron ve proton transfer fonksiyonu tüm canlı formlar için çok önemli bir gereksinimdir; ubiquinon hayvanların mitokondrilerinde, plastokinon

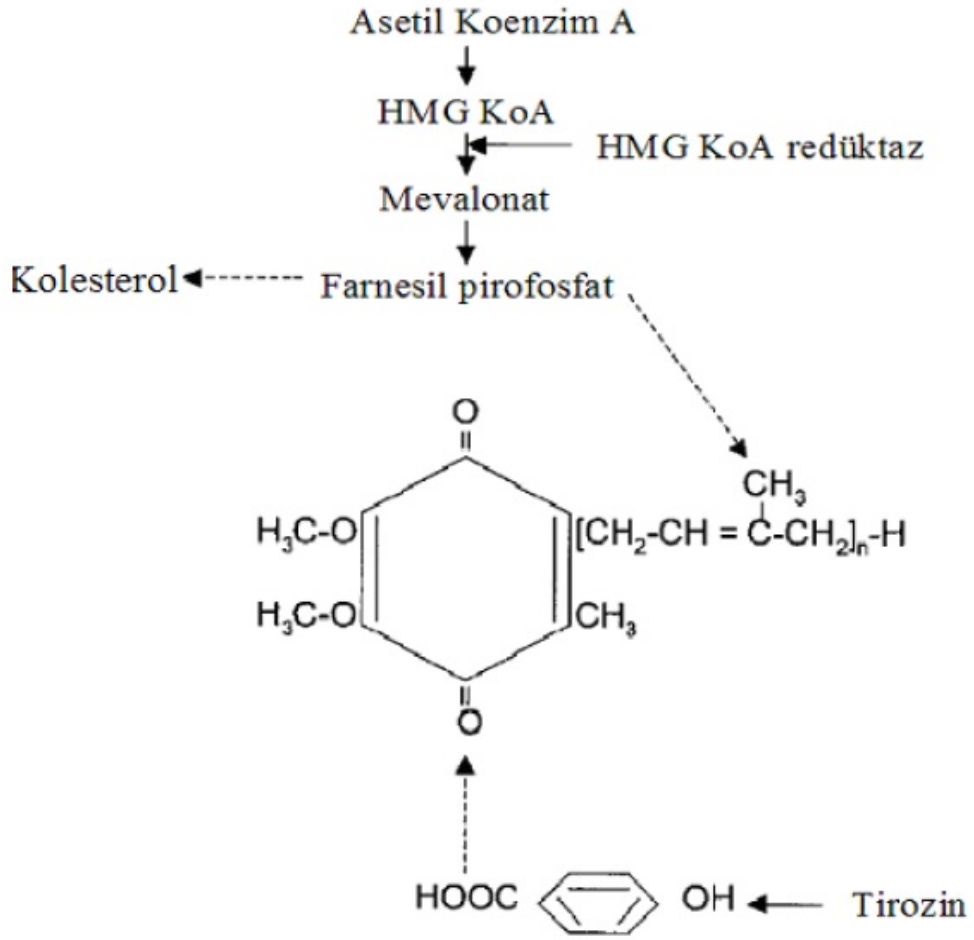


bitkilerin kloroplastlarında ve menakinon bakterilerde bulunan biyoenerjetiklerden biridir. Biyoenerjetikler” terimi biyokimyada hücrenel enerji eldesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunlar serbest radikal kimyasıyla ilişkilidir ve bunlardan biri olan Co-enzim Q₁₀ potansiyel bir antioksidandır (Kawamukai – 2002).

1.11.1. Co-Enzim Q₁₀'nun Biosentezi

Co-enzim Q₁₀ endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynaktan bulunur (Oudshoorn ve ark. - 2006). Co-enzim Q₁₀, insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin katkılarıyla kolesterol biosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yolda sentezlenir (Overvad ve ark. - 1999). Tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak Co-enzim Q₁₀ sentezine katılabilmesi için B6 (piridoksal - 5 fosfat) vitamininin varlığına gerek duyulur (Kayapınar - 2002). Co-enzim Q₁₀ sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgide tamamlanır, buradan hücredeki diğer lokalizasyonlara dağılır. Co-enzim Q₁₀ en çok iç mitokondriyal membranda bulunur (Altekin - 1999). Endojen Co-enzim Q₁₀, insan dokularında en yüksek konsantrasyonda kalp (110 µg/g doku), karaciğer (60 µg/g doku) ve böbrekte (70 µg/g doku) bulunur, en düşük konsantrasyon 8 µg/g, akciğer dokularındadır. Beyin ve akciğer dokuları hariç insan dokularının büyük bölümü indirgenmiş formda Co-enzim Q₁₀ içerir (Overvad ve ark. - 1999).

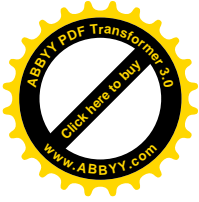
Eksojen Co-enzim Q₁₀ ise diyetten sağlanır. Co-enzim Q₁₀, ilk kez 1957 yılında sığır kalp mitokondrisinden izole edilmiştir (Overvad ve ark. - 1999). Co-enzim Q₁₀, dana eti, tavuk eti, alabalık, brokoli, soya fasulyesi gibi tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda farklı oranlarda bulunmaktadır (Stocker - 2007).



Şekil 1.8. CO-enzim Q₁₀ sentezi (Overvad ve ark. - 1999).

1.11.2 Co-enzim Q₁₀'nun Antioksidan Etkisi

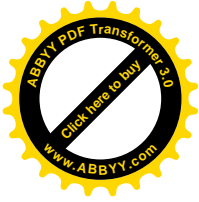
Co-enzim Q₁₀, golgi, lizozom, mikrozom, peroksizom ve hücre membranı olmak üzere bir çok membranda bulunur. Membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyen antioksidan özelliği vardır (Kawamukai - 2002). Co-enzim Q₁₀ membranlarda doymamış lipid zincirlerine yakın olarak bulunur. Bunun sebebi serbest radikal çöpçülüğü yapmaktır. Hücre membranlarındaki Co-enzim Q₁₀'nun büyük bir kısmı ubikinol (Co-enzim Q₁₀H₂) seklindedir ve Co-enzim Q₁₀ 'nun redükte formu olan ubikinol çok etkili bir antioksidan olabilir (Crane - 2001). Co-enzim Q₁₀H₂ çoğu subselüler membranlarda lipid peroksidasyonunu önleme yeteneğine sahiptir.



Hücrenin, tüm intraselüler bölgelerinde Co-enzim Q₁₀'yu redükte tutmak için etkili sistemler mevcuttur (Turunen ve ark. - 2004). Bu işlem üç adet enzim sayesinde gerçekleşmektedir. Bunlar,

- (1) NADH sitokrom-b₅ redüktaz,
- (2) NADH/NADPH oksidoredüktaz (DT diaforaz)
- (3) NADPH Co-enzim Q₁₀ redüktazdır.

Endomembrandaki 1 ve 3. redüktazlar özellikle, bir radikal ile reaksiyon sonucu oluşan herhangi bir semikinonun bir elektron ile tekrar redüklenmesi için önemlidir. DT Diaforaz herhangi bir kinonu ara madde olmadan iki elektron transferi ile direk redükleyebilir (Crane - 2001). Co-enzim Q₁₀H₂, başlama işlemini ve lipit peroksil radikallerinin (LOO) oluşumunu engelleyerek görev alır, aynı zamanda Vitamin E'de bu radikalleri bastırır. Co-enzim Q₁₀H₂ ubisemikinon ve H₂O₂ oluşumu ile başlangıç perferil radikalini redükler. LOO'yu direk olarak da ortadan kaldırabilir. Ayrıca ubiquinol alfa-tokoferoksil radikalinden Vitamin E'yi yeniden üretebilir. Askorbat varlığında, suda çözünebilen radikal başlatıcısı ile fosfotidilkolin lipozomları okside edildiğinde, alfa-tokoferol ve Co-enzim Q₁₀ antioksidanları sırası ile askorbat- Co-enzim Q₁₀ -alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Lipitte çözünen bir radikal başlatıcısı kullanılınca Co-enzim Q₁₀-askorbat-alfa tokoferol şeklinde tüketilir. Bundan dolayı, alfa-tokoferol her iki durumda da verimlice yedeklenir ve bu kinetik veri alfa-tokoferoksil radikal formunun Co-enzim Q₁₀H₂ tarafından redüklendiğini gösterir. Co-enzim Q₁₀H₂ tarafından sağlanan alfa-tokoferolün bu yedekleyici etkisi ayrıca düşük dansiteli lipoproteinlerde de gözlenir. Co-enzim Q₁₀H₂'nin antioksidan etkisi - tokoferol varlığına bağlı değildir. Alfa-tokoferol noksanlığında Co-enzim Q₁₀ içeren submitokondrial partiküller lipid peroksidasyonundan korunur (Turunen ve ark. - 2004). Membran proteinlerinin oksidasyonu da Co-enzim Q₁₀H₂ tarafından önlenebilir (Turunen ve ark. - 2004). Selenyum ve alfa-tokoferol'un besinsel yetersizliği sonucu oluşan oksidatif stres durumunda, membranlardaki Co-enzim Q₁₀ miktarında yüksek bir artış gözlenir. Aynı zamanda membranlarda bulunan DT diaforaz miktarı belirgin olarak artar. Peroksizomal uyarıcı tarafından uyarılmış alfa-



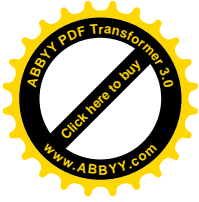
tokoferol düşüşü, Co-enzim Q₁₀ miktarındaki büyük bir artışla birlikte gözlenir. Co-enzim Q₁₀'nun antioksidan etkisini göstermek için Co-enzim Q₁₀ yetersiz maya kullanılmış ve Co-enzim Q₁₀ yetersiz mayada daha fazla lipid peroksid formasyonu gözlenmiştir. Yaşlı insanlarda deride Co-enzim Q₁₀ oluşmasının sağlanması ile serbest radikallerin bertaraf edildiği gösterilmiştir. Direk antioksidan radikal çöpçülüğü yanında, kinol tokoferol radikallerini de kurtarabilir. Membranlarda Co-enzim Q₁₀ yetersizliği³⁴inde tokoferolun yenilenmesi çok yavaş olur (Crane - 2001).

1.11.3. Co-Enzim Q₁₀ ve Hipertansiyon

Yaşlanmaya karşı direnç, miyopati, kalple ilgili birçok rahatsızlık, hipertansiyon, kas hastalıkları ve kas zayıflığı, dişeti hastalıkları, kolesterolü düşürme, kanser, hafıza zayıflığı, çeşitli nörolojik ve psikolojik hastalıklar, cinsel fonksiyon bozuklukları, böbrek hastalıkları, kilo gibi birçok durumda Co-enzim Q₁₀'nun önemi azımsanmayacak kadar fazladır (Ondetti ve ark. - 1977).

Co-enzim Q₁₀, son 10 yılda dünyada en popüler beslenme desteği haline gelmiştir. Kalp sağlığı, enerji üretimi yaşlanma etkilerinin giderilmesi, yüksek tansiyon ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi sahalarında kullanılmaktadır (Sener ve ark - 2004).

Co-enzim Q₁₀, vücudun enerji üretiminde rol alır. Bu hayati rollü nedeni ile her hücrede bulunur. Özellikle kalp hücrelerinde fazlaca bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasına yardımcı olur (Sener ve ark - 2004). Kalp yetmezliği, kalp zayıflığı ve damar sertliği olan insanlarda Co-enzim Q₁₀ düzeyinin çok düşük olduğu belirlenmiştir (Sener ve ark - 2004). Yaşlılarda Co-enzim Q₁₀ özellikle gereklidir. Bu molekül aynı zamanda iskelet kasları için son derece önem arz etmektedir. Bu madde iskelet kaslarının güçlenmesine yardımcı olmakta, hücrede oluşun bazı önemli moleküllerin oksitlenmesini de önlemektedir (Navas ve ark. - 2007).



2. MATERYAL VE METOT

2.1. MATERYAL

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Laboratuvarı ve Fen–Edebiyat Fakültesi Biyoloji Laboratuvarından yararlanıldı. Çalışmada ağırlıkları ortalama 200-250 olan 8 Haftalık Spraque-Dawley cinsi toplam 80 adet rat kullanıldı. Deneyde kullanılan ratlar Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden temin edildi. Ratlar standart ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), ısı (25°C)'da yeteri kadar (*ad libitum*) su ve yem ile toplam 38 gün süreyle beslendi. Çalışmayla ilgili olarak Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma izni alındı (Karar Sayı No: 2010-21).

2.1.2. Çalışmada Kullanılan Aletler

- Spektrofotometre (PowerWave XS, BioTek, Instruments, USA)
- Etüv (Labart, DHG-9140A, South Korea)
- Homojenizatör
- Vorteks (IKA, Works Inc, USA)
- Soğutmalı santrifüj (Helius, Germany)
- Hassas terazi (Precisa, 205A SCS, Switzerland)
- Derin dondurucu(Arçelik, 2560, Turkey)
- Buzdolabı (Arçelik, Turkey)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler (0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl, Ependorf, Varipette, Germany)



2.1.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler

- L-karnitin (Sigma-Tau İTALYA)
- Co-enzim Q₁₀ (Nutraceutical Corporation USA)
- L-NAME (Sigma – Tau İTALYA)
- Diethyl ether (Sigma- aldrich HİNDİSTAN)
- Kaproril tb. (Sigma – USA)
- Rat kafesi
- Rat yemi
- Vakumlu ve EDDA'lı kan alma tüpleri ve iğneleri (MN -2138M)
- 1.5 ml'lik ependorf mikro santrifüj tüpleri
- Otomatik pipet uçları
- 10 ml'lik cam ve polyetilen santrifüj tüpleri
- TAS (Total Antioksidan Status) Kiti (Rel Assay Diagnostics, Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Türkiye)
- TOS (Total Oksidan Status) Kiti (Rel Assay Diagnostics, Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Türkiye)

2.2. METOT

2.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada kullanılan 80 rat bir kontrol üç deney grubu olacak şekilde ayrıldı. 10 gün süreyle intraperitoneal olarak 75 mg/ kg L- NAME verilerek ratlar hipertansif duruma getirildi. Ratlar hipertansif yapıldıktan sonra, kontrol ve deney gruplarına yapılan uygulama Tablo 2.1’de gösterildi.

Tablo 2.1. Hipertansif yapılmış kontrol ve deney grubundaki ratlara uygulanan prosedür.

GRUPLAR	
KONTROL – 1 (n=10) Hipertansif yapıldıktan sonra 14 gün boyunca herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.	KONTROL – 2 (n= 10) Hipertansif yapıldıktan sonra 28 gün boyunca herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı
ACE İnh. - 1 (n=10) 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü uygulaması	ACE İnh. - 2 (n=10) 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü uygulaması
ACE İnh. + L-KARNİTİN 1 (n=10) 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg L-Karnitin uygulaması	ACE İnh. + L-KARNİTİN 2 (n=10) 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg L-Karnitin uygulaması
ACE İnh. + Co-ENZİM Q₁₀ 1 (n=10) 14 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg Co-Enzim Q ₁₀ uygulaması	ACE İnh. + Co-ENZİM Q₁₀ 2 (n=10) 28 gün süreyle intraperitoneal olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü + 100 mg/kg Co-Enzim Q ₁₀ uygulaması



Deney süresi sonunda hayvanlardan kan ve kalp numuneleri alındı. İntrakardiyal yolla EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri +4 °C 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazmalar polietilen tüplere konularak ve alınan doku örnekleri ise naylon poşetlerin içinde -20 °C'de saklandı.

2.2.2. Biyokimyasal Analizler

Plazma ve Doku Antioksidan ve Oksidan düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma ve dokulardaki antioksidan ve oksidan miktarı Total Antioksidant Status (TAS) Assay Kit ve Total Oksidant Status (TOS) Assay Kit (Rel Assay Diagnostics, Clinical Chemistry Solutions, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü (Erel, 2004).

Total Antioksidan Düzeylerinin (TAS) Belirlenmesi

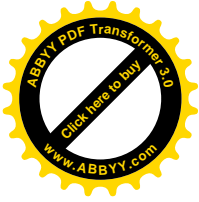
Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Reaktif 1: Test tamponu

Reaktif 2: Renklendirilmiş ABTS [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)] radikal solüsyonu

Standart 1 (Stn 1): 0.0 mmol Trolox Equiv./L) solüsyonu

Standart 2 (Stn 2): 1.0 mmol Trolox Equiv./L) solüsyonu



Metot

	Absorbans 1 (660 nm)	Absorbans 2 (660 nm)
Stn1	500 µl reaktif 1 + 30 µl standart 1 Standart 1'in ilk absorbansı	Stn 1 + 75 µl reaktif 2 Oda ısısında 10 dakika ya da 37 °C'de 5 dakika inkübasyon
Stn 2	500 µl reaktif 1 + 30 µl standart 2 Standart 2'nin ilk absorbansı	Stn 2 + 75 µl reaktif 2 Oda ısısında 10 dakika ya da 37 °C'de 5 dakika inkübasyon
Örn 1	500 µl reaktif 1 + 30 µl örnek Örneğin ilk absorbansı	Ör 1 + 75 µl reaktif 2 Oda ısısında 10 dakika ya da 37

Sonuçların hesaplanması

$$\text{Sonuç} = \frac{[(\Delta\text{Abs Std1}) - (\Delta\text{Abs Örnekte})]}{[(\Delta\text{Abs Std1}) - (\Delta\text{Abs Std2})]} \times 20$$

$$\Delta \text{ Standart 1'in absorbansı} = (\text{Std 1'in ikinci absorbansı} - \text{Std 1'in ilk absorbansı})$$

$$\Delta \text{ Standart 2'nin absorbansı} = (\text{Std 2'in ikinci absorbansı} - \text{Std 2'in ilk absorbansı})$$

$$\Delta \text{ Örneğin absorbansı} = (\text{Örneğin ikinci absorbansı} - \text{Örneğin ilk absorbansı})$$

Total Oksidan Düzeylerinin (TOS) Belirlenmesi

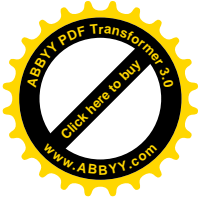
Kullanılan Reaktif ve Standartlar

Reaktif 1: Test tamponu

Reaktif 2: Prokromojen solüsyonu

Standart 1 (Stn 1): Kör solüsyonu (deiyonize su)

Standart 2 (Stn 2): Stabilize edilmiş standart stok solüsyonu (SSSS) (800 mM H₂O₂Equiv./L)



Metot

	Absorbans 1 (530 nm)	Absorbans 2 (530 nm)
Stn 2	500 µl reaktif 1 + 75 µl standart 2 Standart 2'nin ilk absorbansı	Stn 2 + 25 µl reaktif 2 Oda ısısında 10 dakika ya da 37 °C'de 5 dakika inkübasyon
Örn 1	500 µl reaktif 1 + 75 µl örnek Örneğin ilk absorbansı	Ör 1 + 25 µl reaktif 2 Oda ısısında 10 dakika ya da 37 °C'de 5 dakika inkübasyon

Sonuçların hesaplanması

$$\text{Sonuç} = \frac{(\Delta\text{Abs Örne})}{(\Delta\text{Abs Std2})} \times 20 \text{ (Std 2 değeri)}$$

$$\Delta\text{Abs Örne} = \text{Örneğin ikinci absorbansı} - \text{örneğin ilk absorbansı}$$

$$\Delta\text{Abs Std2} = \text{Standart 2'nin ikinci absorbansı} - \text{standart 2'nin ilk absorbansı}$$

$$\text{Std 2 değeri} = 20 \text{ µmol H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$$

2.2.3. İstatiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS 16.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Her grubun başlangıç değerlerine göre zaman dilimlerindeki değişimlerini kıyaslamak amacıyla Anova–Tukey testi kullanılmıştır. Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm \text{SD}$) olarak belirlendi ve $p < 0.05$ istatistiksel farklılığı gösterdi.

3. BULGULAR

3.1. L-NAME Hipertansif Ratlarda Plazma Total Oksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi

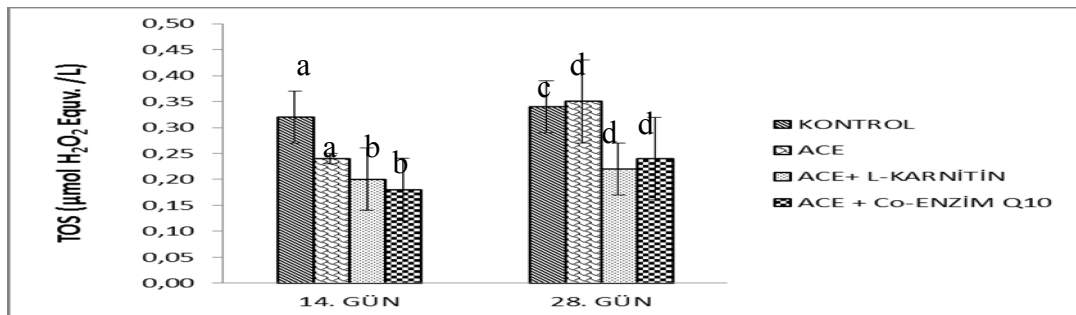
Grupların plazma total oksidan düzeylerinde belirlenen değişimler Tablo 3.1 ve Grafik 3.1’de verilmiştir.

Plazma total oksidan düzeyleri gruplara göre kıyaslama yapıldığında 14. günde kontrol grubu ile ACE inh. grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmezken, ACE inh. + L – Karnitin ve ACE inh. + Co – enzim Q₁₀ grubunun totak oksidan düzeyinin kontrol ve ACE inh. grubuna oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir (p < 0.01). 28. günde ise kontrol grupları ile deney grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Plazma total oksidan düzeyleri grupların kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, hem kontrol grubunun hem de ACE inh. grubunun plazma oksidan düzeyinin 28. günde 14. güne oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p< 0.01).

Tablo 3.1. Plazma Total Oksidan Düzeyleri

	GRUPLAR			
	KONTROL (n=6)	ACE inh. (n=10)	ACE inh.+ L- KARNİTİN (n=10)	ACE inh. + Co-ENZİM Q ₁₀ (n=10)
14. Gün	0.32±0.05 ^a	0.24 ± 0.01 ^a	0.20 ± 0.06 ^b	0.18 ± 0.06 ^b
28. Gün	0.34±0.05 ^c	0.35 ± 0.08 ^d	0.22 ± 0.05 ^d	0.24 ± 0.08 ^d

a-b, a-c: p<0,01, a-d: p< 0.05, c-d: p<0,001



a-b, a-c: p<0,01, a-d: p< 0.05, c-d: p<0,001.

Grafik 3.1. Plazma Total Oksidan Düzeyleri.

3.2. L -NAME Hipertansif Ratlarda Plazma Total Antioksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi

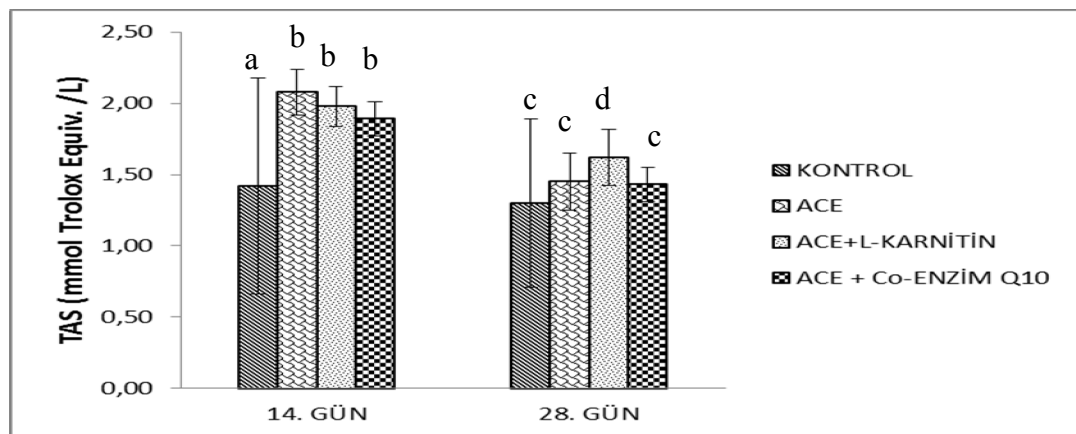
Grupların plazma total antioksidan düzeylerinde belirlenen değişimler Tablo 3.2 ve Grafik 3.2’de gösterilmiştir.

Plazma total antioksidan düzeyleri gruplara göre kıyaslandığında, 14. günde deney gruplarının plazma total antioksidan düzeylerinin, kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). 28. günde ise gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Gruplar kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, deney gruplarının plazma antioksidan düzeylerinin 28. günde 14. güne oranla düşmüş olduğu belirlendi ($p<0.01$).

Tablo 3.2. Plazma Total Antioksidan Düzeyleri.

	GRUPLAR			
	KONTROL (n=6)	ACE İnh. (n=10)	ACE İnh.+ L- KARNİTİN (n=10)	ACE İnh. + Co-ENZİM Q ₁₀ (n=10)
14. Gün	1.42± 0.76 ^a	2.08 ± 0.16 ^b	1.98 ± 0.14 ^b	1.89 ± 0.12 ^b
28. Gün	1.30± 0.59 ^c	1.45 ± 0.20 ^c	1.62 ± 0.20 ^d	1.43 ± 0.12 ^c

^{a-b}: $p<0,05$, ^{b-d}: $p<0,01$, ^{b-c}: $p<0,001$



^{a-b}: $p<0,05$, ^{b-d}: $p<0,01$, ^{b-c}: $p<0,001$,

Grafik 3.2. Plazma Total Antioksidan Düzeyleri.

3.3. L-NAME Hipertansif Ratlarda Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi

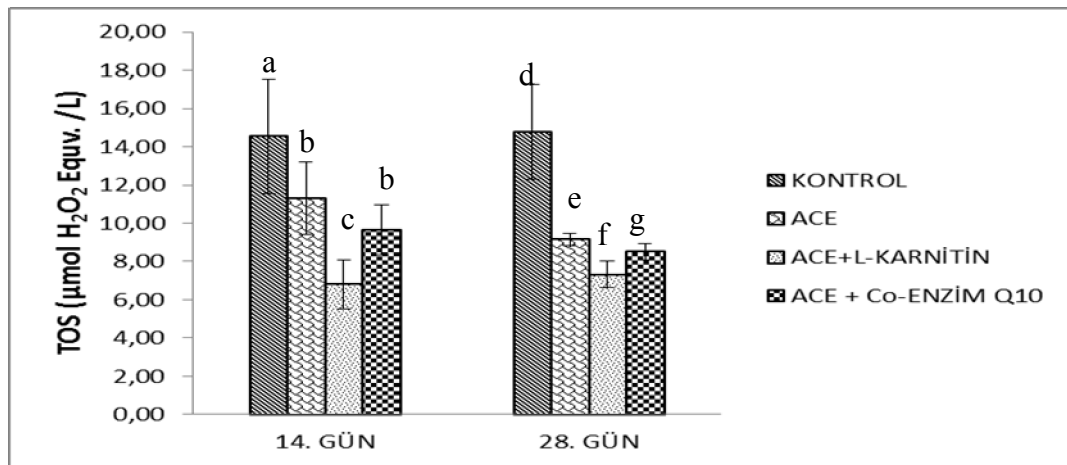
Grupların kalp dokusu total oksidan düzeylerine ait belirlenen değişimler Tablo 3.3 ve Grafik 3.3’de verilmiştir

Kalp dokusu total oksidan düzeyleri gruplara göre değerlendirildiğinde hem 14. hem de 28. günde deney gruplarının kalp dokusu total oksidan düzeylerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu, bu düşüşün ACE inh. + L-Karnitin uygulanan grupta istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Grupların kalp dokusu total oksidan düzeyleri kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, ACE inh. ve ACE inh. + Co – enzim Q₁₀ gruplarında 28. günde 14. güne göre düşme görülürken ($p < 0.05$), kontrol ve ACE inh.+ L-Karnitin grubunda artış olduğu belirlendi ($p < 0.05$).

Tablo 3.3. Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri.

	GRUPLAR			
	KONTROL (n=6)	ACE İnh. (n=10)	ACE İnh. + L- KARNİTİN (n=10)	ACE İnh. + Co-ENZİM Q ₁₀ (n=10)
14. Gün	14.53± 2.98 ^a	11.31 ± 1.88 ^b	6.80 ± 1.30 ^c	9.67 ± 1.30 ^b
28. Gün	14.77± 2.50 ^d	9.14 ± 0.34 ^e	7.32 ± 0.69 ^f	8.50 ± 0.44 ^g

a-b-c, d-e-f-g. $p < 0,001$, a-d, b-e, b-g, c-f. $p < 0,05$



d-e-f-g, a-b-c. $p < 0,001$, a-d, b-e, b-g, c-f. $p < 0,05$

Grafik 3.3. Kalp Dokusu Total Oksidan Düzeyleri.

3.4. L-NAME Hipertansif Ratlarda Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeylerinin Belirlenen Zaman Dilimlerinde Gruplara Göre Değişimi

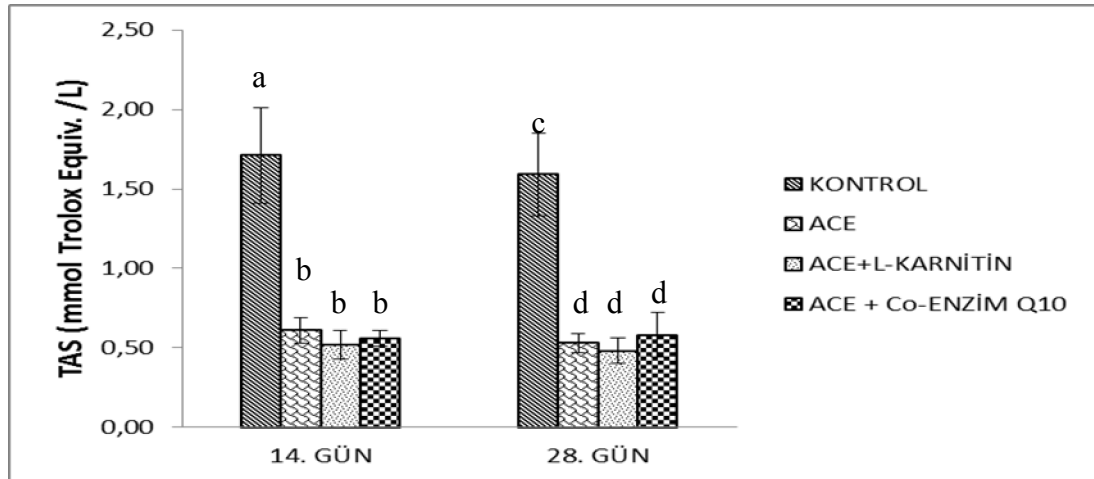
Kalp dokusu total antioksidan düzeylerinde belirlenen değişimler Tablo 3.4 ve Grafik 3.4'de gösterildiği gibidir.

Kalp dokusu total antioksidan düzeyinde meydana gelen değişiklikler gruplara göre kıyaslandığında, hem 14. günde hem de 28. günde deney gruplarının kalp dokusu total antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Kalp dokusu total antioksidan düzeyleri grupların kendi içinde günlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik belirlenmedi.

Tablo 3.4. Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri.

	GRUPLAR			
	KONTROL (n=6)	ACE İnh. (n=10)	ACE İnh.+ L- KARNİTİN (n=10)	ACE İnh. + Co-ENZİM Q ₁₀ (n=10)
14.Gün	1.71±0.30 ^a	0.61 ± 0.08 ^b	0.52 ± 0.09 ^b	0.56 ± 0.05 ^b
28. Gün	1.59±0.26 ^c	0.53 ± 0.06 ^d	0.48 ± 0.08 ^d	0.58 ± 0.14 ^d

a-b, c-d. $p < 0,001$



a-b, c-d. $p < 0,001$

Grafik 3.4. Kalp Dokusu Total Antioksidan Düzeyleri.



4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Güçlü bir vazodilatör olarak, arteriyel kan basıncı ile lokal kan akımının düzenlenmesinde önemli rolü ve etkinliği olan, NO sentez ve/veya salınımının azalmasının, arteriyel hipertansiyonun patojenezinden sorumlu olabileceğine işaret edilmektedir (Hill ve ark. - 1997). Nitrik oksidin endotel hücreleri tarafından sabit şekilde salınması, arterlerin normal tonusunun ve kan basıncının ayarlanmasında önemli bir role sahiptir. L-NAME, nitrik oksit sentaz etkinliğini engelleyerek kan basıncını yükseltmesi dolayısıyla, deneysel hipertansiyon oluşturulmasında sıklıkla kullanılmaktadır (Moncada ve ark. 1991). NOS'un işlevinin engellenmesinin Ang-II'ye karşı olan damar cevabını artırdığı ve böylece Ang-II'nin normal miktarlarının bile L-NAME verilen sıçanlarda vazokonstriksiyonu uyarabileceği ve dolayısıyla kan basıncını artırabileceği de bildirilmiştir (Melanarago ve ark. -1996).

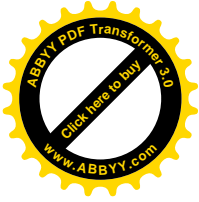
ACE inhibitörleri günümüzde etkili ve güvenilir antihipertansif ve vasküloprotektif olarak klinik kullanımda yerlerini almışlardır (Cohuet ve ark. - 2006). Yapılan birçok kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda ACE'nin bloke edilmesinin, kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkisi mevcuttur. Bu hastalıkların tedavisinde, beta blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri gibi diğer antihipertansif ilaçlardan daha üstün oldukları gösterilmiştir (Wright ve ark. - 2002). ACE inhibitörlerinin renoprotektif, kardiyoprotektif ve vasküloprotektif olmasının altında yatan neden, antihipertansif etkisinden bağımsız olarak Ang-II uyarımlı enflamasyonu azaltması ve aynı zamanda hücrel apoptozu engellemesi ve oksidatif stresi azaltması şeklinde gösterilmiştir (Cohuet ve ark. - 2006). ACE inhibitörlerinin kan-beyin bariyerini geçtiği, oksidatif stres üzerinden antioksidan ve apoptozu önleyici etkileri çeşitli nörolojik hastalıklarda da gösterilmiştir. (Kurusaki ve ark. 2005, Jenkins ve ark. 1999). Riberio ve ark. (1992), özgün bir Ang-I reseptör antagonisti olan losartanın sıçanlarda L-NAME aracılı yüksek tansiyon gelişimini belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca Lisinopril tarafından önlenen hipertansiyonda RAS'm da fonksiyon gösterdiği bildirilmektedir. Antihipertansif olarak kullanılan bir ilaç olan Kaptoprilin antioksidan ve kardiyoprotektif etkisi sayesinde, hipertansiyon sonucu



oluşan oksidatif hasarı azaltabileceği bildirilmektedir (Cavanagh ve ark. 2000, Boltzman ve ark. 2005). Kaptopril'in antioksidan etkinliğini, süperoksit anyonu yapımını azaltarak gösterdiği, ayrıca kardiyoprotektif etkinliğini de sol ventrikül hipertrofisini, konjektif kalp yetmezliğini ve akut kardiyak infarktüs oluşumunu azaltarak sağladığı bilinmektedir (Vulpis ve ark 1994, Sogaart ve ark. 1996). Yaptığımız çalışmada, hipertansiyon sonucu plazma ve kalp dokusunda oksidan-antioksidan sistemde belirgin değişiklikler ortaya çıktığını, artmış oksidasyon verilerine karşı antioksidan sistemde belirgin bir düşüş olduğunu tespit ettik. ACE inh. uygulamasının, ratların kalp dokusu total oksidan düzeylerinde azalmaya, plazma total oksidan düzeylerinde ise artışa neden olduğu, plazma ve kalp dokusu total antioksidan düzeylerinde ise ACE inh. uygulaması ile kontrol grubuna ve günlere göre azaldığı belirlenmiştir. Hipertansiyon sonucu artan serbest radikallerin antioksidan sistemi tüketmesi sonucu bu dengenin kurulduğu düşünülmektedir.

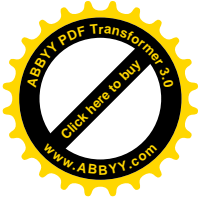
Hipertansiyonun endojen antioksidan seviyelerindeki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Antioksidanların intravenöz enjeksiyonlarının yapıldığı çeşitli klinik çalışmalar, hipertansiyonda kan basıncın önemli düzeyde düşürmüştür (Ceriello ve ark.1991, Galley ve ark. 1997). Süperoksit radikal tutucuların, vazodilatör etkinliğinin mekanizması henüz yeteri kadar iyi bilinmemektedir. Ancak süperoksit tutucularının endotel bağımlı vazodilatasyonu ve NO salınımını artırarak spontan hipertansiyonu düşürdükleri bildirilmiştir (Grunfeld ve ark. 1995). Hipertansif ratlarda süperoksit radikalinin damar duvarında arttığı ve süperoksit radikalinin NO'yu inaktive ederek, vazodilatör etkisini azalttığı bildirilmiştir (Schnachberg ve ark. - 1998).

Arteriyal kan basıncında meydana gelen artışın oksidatif stres göstergelerinin yükselmesiyle birlikte, antioksidan kapasitesinin düşmesine sebep olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres göstergelerinde meydana gelen bu değişkenliğin, özellikle SOD ve GSH-Px gibi antioksidan enzim genlerinin yapımının baskılanması şeklinde ortaya çıktığı da bildirilmiştir (Miguel-Carrasco ve ark. 2010). L-karnitin verilmesinin hücrel antioksidan enzim yapımını arttırdığı, dolayısıyla oksidan durumu ortadan kaldırıcı bir etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Miguel-

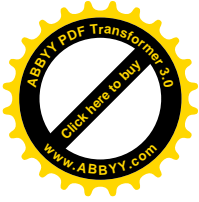


Carrasco ve ark. 2010). Hipertansif ratlara L-karnitin verilmesinin arteriyal kan basıncını ve kalp hızını kısmen azaltıcı etkisinin olmasına rağmen, L-karnitinin oksidatif stresi azaltıcı etkinliğinin ne kadar yüksek olursa olsun kan basıncında meydana getirdiği düzeltme hiçbir zaman normal seviyelere ulaşmamaktadır (Miguel-Carrasco ve ark. 2010). Biz de yaptığımız çalışmada L-karnitin uygulanmasının plazma oksidan seviyesini düşürdüğünü, antioksidan düzeylerinde ise düşmeye engel olamadığını belirledik. Bu sonuçlar L-Karnitini iyi bir serbest radikal tutucusu olmakla birlikte, antioksidanlar üzerine olan etkisinin yeterince kuvvetlendirici olmadığını göstermektedir.

Yaşlanma, arteroskleroz, hiperlipidemi, renal bozukluklar ve hipertansiyon gibi hastalıklar, oksidatif stresin artmasıyla karakterize patolojik durumlardır (Rajeseekar ve ark. 2007). Oksidatif stresin hipertansiyonun patogenezinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. L-karnitinin terapötik maksatla kullanımının kardiyovasküler ve renal arteriyal hipertansiyona karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (Mate ve ark. 2010). Yapılan bir çalışmada hipertansif ratlarda L-karnitin antioksidan etkinliği ile RAS'ı inhibe ederek antioksidan enzimlerin moleküler düzenlenmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Miguel-Carrasco ve ark. 2010). Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar Fizyolojik miktarlarda L-karnitin verilmesinin insülin direnci, Tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi pek çok hastalıklarda önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir (Arduini ve ark.2008). Diğer taraftan Gomez-amores ve ark. (2007)'nin yaptıkları bir çalışmada, L-karnitin, hipertansif ratlarda oksidatif stresi azalttığı, ancak kan basıncında bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar L-karnitin antioksidan etkinliğinin kardiyovasküler hastalıkların düzeltilmesinde önemli bir etkiye sahip olduğunu bildirmektedir (Rajeseekar ve ark. 2007). Yaptığımız çalışmada, kalp dokusunda antioksidan düzeyleri değişmez kalırken oksidan düzeylerinin yükseldiğini belirledik. Buradan yola çıkarak, L-Karnitin kalp dokusunda antioksidan sistemi destekleyici özelliğinin kuvvetli olması sebebiyle iyi bir kardiyoprotektif ajan olduğu söylenilebilir.

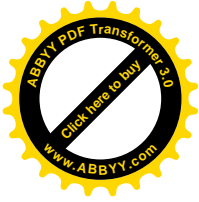


Co-enzim Q₁₀ mitokondrial solunum zincirinde, NADH, süksinat dehidrogenaz ve sitokrom sistemi arasında elektron transportuna aracılık eden oksidatif fosforilasyonun önemli bir komponentidir (Ernster ve ark. -1995, Beyler RE. – 1992). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Co-enzim Q₁₀' nun yalnızca solunum zincirinin esansiyel bir üyesi olmadığı aynı zamanda güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu da gösterilmiştir (Frei ve ark. – 1990, Crane ve ark - 2001) Co-enzim Q₁₀, membranda doymamış lipid zincirinin çok yakınına yerleşmiş olup serbest radikallerin primer temizleyicisi olarak görev yapar. Co-enzim Q₁₀'nun hücre membranındaki büyük kısmı kinol formunda olduğundan çok etkili bir antioksidandır. Biyosentezin azalması, yıkımın artması, membran lipidlerinde kinon hareketini engelleyen değişiklikler, Co-enzim Q₁₀ miktarında azalmaya neden olabilir (Crane ve ark - 2001). Co-enzim Q₁₀, vücudun enerji üretiminde rol alır. Bu hayati rolü nedeni ile her hücrede bulunur. Özellikle kalp hücrelerinde fazlaca bulunur ve kalbin sağlıklı çalışmasına yardımcı olur (Sener ve ark - 2004). Kalp yetmezliği, kalp zayıflığı ve damar sertliği olan insanlarda Co-enzim Q₁₀ düzeyinin çok düşük olduğu belirlenmiştir (Sener ve ark - 2004). Bu parametre, arterlerin işlev ve yapısının değerlendirilmesi, kalp-damar hastalıklarının tahmini ve tedavi başarısı için yol gösterici olabilmektedir. Shargorodsky ve ark (2009), yapmış oldukları bir çalışmada, Co-enzim Q₁₀'nun da içinde bulunduğu kompleks bir antioksidan tedavisi alan ve önemli birçok kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda büyük ve küçük damar elastikiyetinin arttığını bildirmişlerdir. Bu yararlı vasküler etki glikoz ve lipid metabolizmasındaki iyileşmenin yanı sıra kan basıncındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bazı deneysel çalışmalar, özellikle yaşlı hastalarda kalbin strese maruz kaldığı durumlarda Co-enzim Q₁₀ verilmesinin miyokartta koruyucu bir etki yarattığını göstermiştir (Rosenfeldt ve ark – 2005, Rowland ve ark. – 1998). Yine Marasco ve ark. (2005)'in yapmış oldukları bir çalışmada, kalp cerrahisi öncesinde oral olarak verilen Co-enzim Q₁₀ tedavisi uygulanan hastalarda mitokondriyal verimliliğin arttığı ve miyokardın hipoksi-reoksijenizasyona bağlı olarak gelişen strese karşı toleransının arttığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada, hipertansif ratlarda plazma oksidan düzeylerinin, Co-enzim Q₁₀ uygulamasıyla düştüğünü, antioksidan seviyelerinin ise yükseldiğini belirledik. Ayrıca, Co-enzim Q₁₀ verilen hipertansif ratlarda, kalp dokusu antioksidan seviyelerinde bir değişiklik



belirlenmezken oksidan düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü gözlemledik. Bu sonuçlar, Co-enzim Q₁₀'nun iyi bir radikal tutucusu olduğunu ve kalp dokusu için stres azaltıcı etkinliğinin kuvvetli olduğunu göstermektedir.

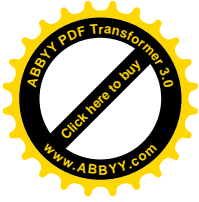
Bu çalışma ile, L-NAME hipertansif ratlara ACE inhibitörü ile birlikte L- karnitin veya Co enzim Q₁₀ verilmesinin ratların oksidan düzeylerini düşürücü ve antioksidan düzeylerini koruyucu rol oynadığı ve bu özellikleri dolayısıyla L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀'nun hipertansiyonda kalbi ve damar sistemini serbest radikal hasarından koruyarak, oluşacak ikincil problemlerin şiddetini azaltabilecekleri kanaatine varılmıştır.



5. ÖZET

Bu çalışma ile, L-NAME hipertansif ratlarda ACE İnhibitörü (ACE inh.) ile birlikte L - karnitin ve Co-enzim Q₁₀ verilmesinin oksidan-antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, ağırlıkları ortalama 200 - 250 gr olan 8 haftalık Spraque-Dawley cinsi 80 rat kullanıldı. Hayvanlar 1 kontrol ve 3 deney grubu olmak üzere, her grupta 20 rat bulunan 4 gruba ayrıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm gruplara 10 gün süreyle intraperitonel olarak 75 mg/kg L- NAME verilerek hipertansiyon oluşturuldu. Hipertansiyon oluşturulduktan sonra, Kontrol grubundaki ratlara (n=20) %0.9 NaCl uygulaması yapılırken, ACE inhibitörü grubundaki ratlara i.p olarak sadece 10 mg/kg ACE inh., ACE inh. + L-karnitin grubundaki ratlara (n=20) i.p. olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü ile birlikte 100 mg/kg L-karnitin, ACE inh. + Co-enzim Q₁₀ grubundaki ratlara (n=20) i.p. olarak 10 mg/kg ACE inhibitörü ile birlikte 100 mg/kg Co-enzim Q₁₀ verildi. Tüm gruplardan 10'ar rat 2. ve 4. haftaların sonunda dekapite edildi. İntrakardiyal yolla EDTA'lı tüplere kan örnekleri alındı ve doku numuneleri ise naylon poşetlerde -20 °C'de saklandı.

Plazma total oksidan düzeyleri gruplara göre kıyaslama yapıldığında 14. günde kontrol grubu ile ACE inh. grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmezken, ACE inh. + L – Karnitin ve ACE inh. + Co – enzim Q₁₀ grubunun total oksidan düzeyinin kontrol ve ACE inh. grubuna oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir (p < 0.01). 28. günde ise kontrol grupları ile deney grupları arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Plazma total oksidan düzeyleri grupların kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, hem kontrol grubunun hem de ACE inh. grubunun plazma oksidan düzeyinin 28. günde 14. güne oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p< 0.01). Plazma total antioksidan düzeyleri gruplara göre kıyaslandığında, 14. günde deney gruplarının plazma total antioksidan düzeylerinin, kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05). 28. günde ise gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Gruplar kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, deney gruplarının plazma antioksidan düzeylerinin 28. günde 14. güne oranla düşmüş olduğu belirlendi (p<0.01). Kalp dokusu total oksidan düzeyleri gruplara göre değerlendirildiğinde hem 14. günde



hem de 28. günde deney gruplarının kalp dokusu total oksidan düzeylerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu, bu düşüşün ACE inh. + L-Karnitin uygulanan grupta istatistiksel olarak daha belirgin olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Grupların kalp dokusu total oksidan düzeyleri kendi içinde günlere göre kıyaslandığında, ACE inh. ve ACE inh. + Co – enzim Q₁₀ gruplarında 28. günde 14. güne göre düşme görülürken ($p < 0.05$), kontrol ve ACE inh.+ L-Karnitin grubunda artış olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Kalp dokusu total antioksidan düzeyinde meydana gelen değişiklikler gruplara göre kıyaslandığında, hem 14. günde hem de 28. günde deney gruplarının kalp dokusu total antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0.001$). Kalp dokusu total antioksidan düzeyleri grupların kendi içinde günlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik belirlenmedi.

Sonuç olarak, L-NAME hipertansif ratlarda ACE inhibitörü ve bununla birlikte L-karnitin veya Co enzim Q₁₀ verilmesinin ratların oksidan düzeylerini düşürücü ve antioksidan düzeylerini koruyucu rol oynadığı ve bu özellikleri dolayısıyla L-karnitin ve Co-enzim Q₁₀'nun hipertansiyonda kalbi ve damar sistemini serbest radikal hasarından koruyarak, oluşacak ikincil problemlerin şiddetini azaltabilecekleri kanaatine varılmıştır.



6. ABSTRACT

With this study we aimed to find out the affects of giving ACE inhibitor (ACE inh.) with L-carnitine and Co-enzyme Q₁₀ on the oxidant-antyoxidant system. For this purpose, 8 week-old and approximately 200-250 gr. rat was used. The animal were divided into three groups, served as 1 control and 3 experimental groups and each had 20 rats. Before starting the study, 75 mg/kg L-NAME we given intraperitonelly to all groups for ten days to create hipertansiyon.

%0.9 NaCl was givento control, 10 mg/kg ACE inhibitor was given to the ACE inh.group (n=20), 100 mg/kg L - Carnitine was given with 10 mg/kg ACE inh. i.p. to the ACE inh. + L - Carnitine Group (n=20), 100 mg/kg Co-enzyme Q₁₀ was given with 10 mg/kg ACE inh. i.p. to the ACE Inh. + Co-enzyme Q₁₀ group. At the end of the 2th and 4th weeks 10 rats were decapiteted from all groups. Blood samples were taken with intrakardially to the EDTA tubes and tissue samples were saved in plastic kaps in -20°C.

There weren't any changes in the level of the TOS between the ACE inh group and the control groups on the day 14th. On the other hand, the plasma total oxidant levels was significantly lower in the ACE inh +L-carnitine and the ACE inh + Co-enzyme Q₁₀ group than the contol on the day 14th (p<0.01). There weren't any statistical differance in the level of the TOS between experimental and control group in the day 28th. Compared within groups by days, plasma total oxidant levels were significantly higher on the day 28th than 14th only in the ACE inh and the control groups. According to groups, the plasma total antioxidant levels were statistically significant in the experimental groups than the control group on the day 14th (p<0.05). There weren't any statiftically changes in the level of the TAS between groups on the day 28th. All groups showed a significant decrease in TAS levels on the day 28th according to the day 14th when compared groups as regard to days (p<0.01). Total oxidant levels of heart tissue were lower in all the experimental groups than the contol both on the day 14th and 28th. If total oxidant levels of heart tissue are evaluated by groups, TOS levels in the ACE inh. + L-carnitine group was



statistically lower than the control group ($p < 0.001$) on the day 14th and 28th. The heart tissue TOS levels were statistically lower in the ACE inh. and the ACE inh. + Co-enzyme Q₁₀ group on the day 28th according to 14th ($p < 0.05$). On the other hand, the heart tissue TOS levels were statistically increased in both the control and the ACE inh. + L-carnitine groups on the day 28th according to 14th ($p < 0.05$). When compared to TAS levels of heart tissue in the groups by groups, experimental groups was significantly lower heart tissue TAS levels than the control group both on the day 14th and 28th ($p < 0.001$). If the changes in the TAS level of heart tissue were compared according to the days, There were no a statistically significant difference between the group.

It was concluded that administration an ACE inhibitor with Co enzyme Q₁₀ and L-carnitine to the L-NAME hypertensive rats have protective role in lowering levels of oxidant and increasing antioxidant levels. Due to the antioxidant properties of L-carnitine and Co-enzyme Q₁₀ in hypertension, these substances protects the heart and vascular system against free-radical damage, and also reducing the severity of secondary problems.



7. KAYNAKLAR

1. Akgun, S., Tekeli, A., Kurtkaya, O., Civelek, A., Isbir, SC., Ak, K.: Neuroprotective effects of FK-506, L-carnitine and azathioprine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 25, 105-110, 2004.
2. Akkuş, İ.: Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya, 1995.
3. Altekin, E.: HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin plazma ubikinon, ATP düzeyi ve total antioksidan kapasite üzerine etkilerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İnciraltı İzmir, 76s, 1999.
4. Anderson, TJ.: Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans *J Am Coll Cardiol.*, 34, 631-638, 1999.
5. Arduini, A., Bonomini, M., Savica, V., Amato, A., Zammit, V.: Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention. *Pharmacol. Ther.*, 120 (2): 149-156, 2008.
6. Arıcı, M., Çağlar, Ş.: Hipertansiyon ve oluşturduğu sorunlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33 (1): 4-9, 2002.
7. Ajith, TA., Usha, S.: Nivitha V. Ascorbic acid and α -tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: A comparative study. *Clin Chim Acta*, 375, 82-86, 2007.
8. Behrendt, D., Ganz P.: Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardio*, 190 (suppl):40L-48L, 2002.
9. Belli, M., Battelli, D., Guarriero, DM.: Changes in mitochondrial activity caused by ammonium salts and the protective effect of carnitine. *Biochem Biophys Res Commun*, 158, 181- 8, 1989.



10. 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.
11. Beyer, RE.: An Analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Biochem Cell Biol.*, 70, 390- 403, 1992.
12. Binienda, ZK.: Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.*, 993, 305-312, 2003.
13. Bolterman, R.J., Manriquez, M.C., Ortiz Ruiz, M.C., Juncos, L.A., Romero, J.C.: Effects of captopril on the renin angiotensin system, oxidative stress, and endothelin in normal and hypertensive rats. *Hypertension*, 46, 943–947, 2005.
14. Bremer, J.: Carnitine metabolism and functions. *Physiol Rev.*, 63(4): 1420-80, 1983.
15. Bruhwiler, J., Cnleide, E., Liegeois, JF., Carreer, F.: Nitric oxide: A new messenger in the brain; *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 17, 373-384, 1993.
16. Caruso, A., Cutuli, VM., De Bernardis, E., Leonardi, G., Amico-Roxas, M.: Protective effect of propionyl-L-carnitine against PAF-induced rat paw oedema. *Pharmacol Res.*, 31 (1): 67-72, 1995.
17. Ceriello, A., Giugliano, D., Quatraro, A., Lefebvre, PJ.: Anti-oxidants show anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. *Clin Sci.*, 81, 739–742, 1991.
18. Chan, PH.: Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Blood Flow Metab.*, 21, 2-14, 2001.
19. Chobanian, AV., Bakris, GL., Black, HR., Cushman, WC., Gren, LA., Izzo, JL. Jr., Jones, DW., Materson, BJ., Oparil, S., Wright, JT. Jr., Roccella, EJ.: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure;



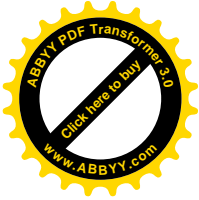
- National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289 (19): 2534-73, 2003.
20. Cohuet, G., Struijker-Bouder, H.: Mechanism of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 111, 81-98, 2006.
 21. Çağlar, N., Tulunay, C.: Hipertansiyon ve ateroskleroz. *Folia Hipertansiyon Diyabet Ateroskleroz Dergisi*, 2, 17-21, 2002.
 22. De Artinano, AA., Gonzalez, LM.: Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction; *Pharmacological Research*, 2, 113-124, 1999.
 23. De Cavanagh, E.M., Inserra, F., Ferder, L., Fraga, C.G.: Enalapril and captopril enhance glutathione-dependent antioxidant defenses in mouse tissues. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 278, R572-R577, 2000.
 24. Deng, K., Wong, CW., Nolan, JV.: Long-term effects of early life dietary L-carnitine on lymphoid organs and immune responses in Leghorn-type chickens. *J Anim Physiol Anim Nutr.*, 90, 81-86, 2006.
 25. Dzau, VJ., Re, R.: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation*, 89, 493-498, 1994.
 26. Elman, GL.: Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, 82 (1): 70-77, 1959.
 27. Ernster, L., Dallner, G.: Biochemical physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochim Biophys Acta*. 1271, 195-204, 1995.
 28. Erel, O.: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 37, 277-285, 2004.



29. Famularo, G., De Simone, C.: A new era for carnitine? *Immunol Today*, 16 (5): 211-3, 1995.
30. Frei, B., Kim, MC., Ames, BN.: Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci.*, 87, 4879-4883, 1990.
31. Gardiner, SM., Kemp, PA., Bennett, T., Palmer, RMJ., Moncada, S.: Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattieboro rats. *Eur J Pharmacol.*, 213, 449-451, 1992.
32. Galley, HF., Thornton, J., Howdle, PD., Walker, BE., Webster, NR.: Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *Clin Sci.*, 92, 361-365, 1997.
33. Gian Paolo, R.: Hypertension., Exclusion of the ACE I / D Gene polymorphism as a Determination of endothelial Dysfunction, 37, 293 – 300, 2001.
34. Gomez-Amores, L., Mate, A., Miguel-Carrasco, J.L., Jimenez, L., Jos, A., Camean, A.M., Revilla, E., Santa-Maria, C., Vazquez, C.M.: L-carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. *J. Nutr. Biochem.*, 18, 533-540, 2007.
35. Gök, H.: *Klinik Kardiyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., 195-214, 2002.
36. Grunfeld, S., Hamilton, CA., Mesaros, S., McClain, SW., Dominiczak, AF., Bohr, DF., Malinski, T.: Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*. 26 (pt 1): 854-857, 1995.
37. Gürdal, F., Ademoğlu, E.: *Biyokimya*. Nobel Kitap Evi. 746-747, 2005.
38. Hansson, L., Hedler, T., Arakowa, K., Julius, S., Rodicio, JI., Zachetti, A.: *Hypertension Manual*, Second Edition, Elanders Gummersons AB, Falkaping, page, 18-19, 1999.



39. Hill, C., Lateef, AM., Engels, K., Samsell, L., Baylis, C.: Basal and stimulated nitric oxide in control of kidney function in the aging rat. *Am J Physiol.*, 272, 1747-1753, 1997.
40. Hodges, S., Hertz, N., Lockwood, K., Lister, R.: Co-Q10 could it have a role cancer management? *Bio Factors.*, 9, 365-370, 1999.
41. Hoppel, C.: The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. *Lcarnitine and its role in medicine: from function to therapy.* London: Academic Pres., 5- 19, 1992.
42. Hue, RT., Padmaja, S.: The reaction of NO with superoxide. *Free Radic. Res. Commun.*, 18, 1620-1624, 1993.
43. Ishrat, T., Khan, MB., Hoda, MN., Yousuf, S., Ahmad, M., Ansari, MA.: Co-enzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats, *BehavBrain Res.*, 171, 9-16, 2006.
44. Izgut-Uysal, VN., Agac, A., Derin, N.: Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. *J Gastroenterol*, 36, 231-236, 2001.
45. Izzo, JI Jn., Kara, Tj., Somers, Vk.: Stress responses and blood pressure reactivity, Sympathetic nervous system in human hypertension. Editors: Izzo JI Jn, Black HR. *Hypertension Primer*, 3th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, page 123-129, 2004.
46. Isbir, T.: *Antioksidan Sistemler.* İzmir Tabib Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, 92-98, 1994.
47. 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.
48. Jogl, G., Hsiao, YS., Tong, L.: Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann NY Acad Sci.*, 1033, 17-29, 2004.



49. Kaplan, NM.: Systemic hypertension. Mechanisms and diagnosis. Braunwald E. Heart disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 811-816, 1997.
50. Kaplan, NM.: Primer hypertension: Pathogenesis, in Clinical Hypertension; Williams&Wilkins, 7 th, 41-99, 1998.
51. Karadeniz, A., Simsek, N., Cakir, S.: Haematological effects of dietary L-carnitine supplementation in broiler chickens. Revue Mı Vı, 8-9, 437- 443, 2008.
52. Katzung, BG.(Ed).: Basic & clinical pharmacology. Edition, USA, Lange Medical Books /McGraw-Hill, 326-332, 2001.
53. Kayapınar, D.: “Akut Koroner Sendromlu Olgularda Koenzim Q10 Düzeyleri”, Biyokimya (Eczacılık) Programı Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 61s, 2002.
54. Kaya, SO.: Tıbbi farmakoloji, Hacettepe taş kitabevi. 38.Bölüm, 372-377, 2000.
55. Kavas, G., Çelikel, N., Kınık, Ö.: “Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)”, Dünya Gıda, 11(6), 2006.
56. Kawamukai, M.: Biosynthesis, Bioproduction and Novel Roles of Ubiquinone J Biosci & Bioeng, 94 (6): 511-517, 2002.
57. Kawasaki, N., Lee, JD., Shimizu, H., Ueda, T.: Long-term L-carnitine treatment prolongs the survival in rats with adriamycin-induced heart failure. J Card Fail., 2 (4): 293-9, 1996.
58. Khosla, P., Karan, RS., Bhargava, VK.: Effect of garlic oil on ethanol induced gastric ulcers in rast. Phytother Res, 18(1): 87-91, 2004.
59. Kitamura, Y., Satoh, K., Satoh, T., Takita, M., Matsuura, A.: Effect of L-carnitine on erythroid colony formation in mouse bone marrow cells. Nephrol Dial Transplant, 20, 981-984, 2005.



60. Kocer, I., Kulacoglu, D., Altuntas, I., Gundogdu, C., Gullulu, G.: Protection of the retina from ischemia-reperfusion injury by L-carnitine in guinea pigs. *Eur J Ophthalmol*, 2003, 13, 80- 85. *ports Med.*, 16 (1): 7-12, 1995.
61. Kornitzer, M., Dramaix, M., De Backer, Guy.: Epidemiology of risk factors for hypertension-Implication for prevention and therapy; *Drugs*, 57(5): 695-712, 1999.
62. Kubo, H., Fujii, K., Kawabe, T., Matsumoto, S., Kishida, H., Hosoe, K., Food content of ubiquinol-10 and ubiquinone-10 in the Japanese diet, *Journal of Food Composition and Analysis*, 21 : 199–210, 2008.
63. 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.
64. Lansky, EP., Newman, RA.: *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol*, 109, 177- 206, 2007.
65. 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.
66. Loster, H., Bohm, U.: L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions. *Mol Cell Biochem.*, 217 (1-2) : 83-90, 2001.
67. 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.
68. Yılmaz, M.İ., Sönmez, A., Baykal, Y., Koçar İ. H. (Editör : Kenan Sağlam) : *Hipertansiyon*, Nisan, Sayı 37, 2003.



69. Mancia, G.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.*, 27, 2121–2158, 2009.
70. Marasco, S., Lyon, W.: Kalp cerrahisi öncesi Koenzim Q10 tedavisi miyokard doku in vitro kontraktilite mitokondriyal fonksiyon ve geliştirir. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi*, 129 (1): 25-32, 2005.
71. 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.
72. Mate, A., Miguel –Carrasco, J.L., Vazquez, C.M.: The therapeutic prospects of using L-carnitine to manage hypertension-related organ damage. *Drug Discovery Today*. Volume 15(11/12): June 2010.
73. Matsuishi, T., Stumpf, DA., Seliem, M., Eguren, LA., Chrislip, K.: Propionate mitochondrial toxicity in liver and skeletal muscle: acyl CoA levels. *Biochem Med Metab. Biol.*, 45(2): 244-53, 1991.
74. 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.
75. Miguel-Carrasco, JL., Monserrat María, T., Mate, A., Vázquez, C.M.: Comparative effects of captopril and L-carnitine on blood pressure and antioxidant enzyme gene expression in the heart of spontaneously hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology*, 632, 65–72, 2010.
76. Moncada, S., Palmer, RMJ., Higgs, EA.: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology; *Pharmacor Rev.*, 43(2): 109-142, 1991.
77. Navas, P., Villalba, JM., de Cabo, R.: The importance of plasma membrane coenzyme Q in aging and stress responses. *Mitochondrion*. Jun; 7 Suppl: S34-40. Epub Mar 16, 2007 (Abst).

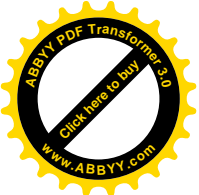


78. Onat, T., Emerk, K., Sönmez, EY.: İnsan biyokimyası. Palma yayıncılık Ankara, 487- 488, 2002.
79. Ondetti, MA., Rubin, B., Cushman, DW.: Design of specific angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. Science 196:441-4, 1977.
80. Oudshoorn J.H., Lecluse A.L.Y., Berg R., Vaes W.H.J., Laag J., Houwen R.H.J., Decreased Coenzyme Q10 concentration in plasma of children with cystic fibrosis, Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition, 43(5): 646-50, 2006.
81. Overvad, K., Diamant, B., Holm, L., Hülmer, G., Mortensen, S.A., Stender, S.: Review Coenzyme Q10 in health and disease, European Journal of Clinical Nutrition, 53, 764-770, 1999.
82. Önder, R., Akıllı, A.:Hipertansiyon, Ladin Matbaacılık, İzmir sayfa: 5-6, 1998.
83. Parkhideh, D.: Methods and compositions that enhance bioavailability of coenzyme-Q10, United States Patent 7, 438, 903, Parkhideh, October 21, 2008.
84. Platell, C., Kong, SE., McCauley, R., Hall, JC.: Branched-Chain amino acids. J Gastroenterol Hepatol, 15 (7): 706-17, 2000.
85. Rajasekar, P., Palanisamy, N., Anuradha, C.V.: Increase in nitric oxide and reductions in blood pressure, protein kinase C beta II and oxidative stress by L-carnitine: a study in the fructose-fed hypertensive rat. Clin. Exp. Hypertens., 29, 517–530, 2007.
86. 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.
87. Reznick, AZ., Kagan, VE., Ramsey, R., Tsuchiya, M., Khwaja, S., Serbinova, EA., Packer, L.: Antiradical effects in L-propionyl carnitine protection of the

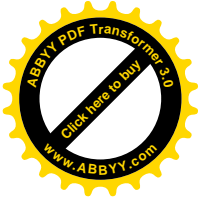


heart against ischemiareperfusion injury: the possible role of iron chelation. Arch Biochem Biophys, 296(2): 394-401, 1992.

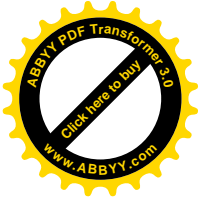
88. Riberio, MO., Antunes, EA., de Nucci, G., Lovisollo, SM., Zatz, R.: Chronic inhibition of nitric oxide synthetis. A new model of arteriel hypertension. Hypertension. 20, 298- 303, 1992.
89. Robert, W.S.: Nefroloji El Kitabı (çeviri editörü Gültekin Süleymanlar). Güneş kitap evi., 231-264, 2000.
90. Roberto, Z., Baylis, C.: Chronic nitric oxide inhibition model six years on. Hypertension, 32(6): 958-964, 1998.
91. 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.
92. Rosenfeldt, FL., Pepe, S., Ou, R: Koenzim Q10 aerobik ve iskemik strese yaşlanan miyokardın tolerans geliştirir. Sıçanlarda ve insan atrial doku çalışmaları . Biofactors, 9: 291-9. 1999.
93. Rowland, M., Nagley, P., Linnane, AW.: Koenzim Q10 tedavi sıçan stres pacing için yaşlanan miyokardın tolerans geliştirir. Damar Arş.,. 40, 165-73, 1998.
94. 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.
95. Schnackenberg, C.G., Welch, W.J., Wilcox, C.S.: Normalization of Blood Pressure and Renal Vascular Resistance in SHR With a Membrane-Permeable Superoxide Dismutase Mimetic: Role of Nitric Oxide Hypertension, 32, 59-64, 1998.



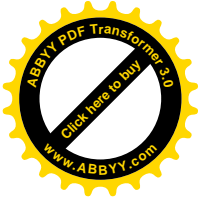
96. Schulz, E., Jansen, T., Wenzel, P., Daiber, A., Munzel, T.: Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid. Redox. Signal.* 10, 1115–1126, 2008.
97. Shargorodsky, M., Debby, O., Matas, Z., Zimlichman, R.: Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutr Metab (Lond)*. Jul 6, 7, 55, 2010.
98. Sogaard, P., Klausen, I.C., Rungby, J., Faergeman, O., Thygesen, K.: Lipoprotein(a) and oxygen free radicals in survivors of acute myocardial infarction: effects of captopril. *Cardiology*, 87, 18–22, 1996.
99. Subramanian, U., Hofe,r TP., Klamerus, ML.: Knowledge of blood pressure targets among patients with diabetes. *Primary Care Diabetes*, 1, 195–8, 2007.
100. Stocker, R.: “Coenzyme Q10” Reviewed, Linus Pauling Institute Micronutrient Research for Optimum Health, <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/>, 2007.
101. Şener, G., Paskaloğlu, K., Satiroglu, H., Alican, I., Kaçmaz, A., Sakarcan, A.: L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 43(5): 698-705, 2004.
102. Şentürk, ÜK., Gündüz, F., Kuru, O., Aktekin, MR., Kipmen, D., Yalçın, Ö., Bor, I., Küçükkatay, M.: Yeşilkaya A, Başkurt OK: Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J Appl Physiol*, 91, 1999-2004, 2001.
103. Taniguchi, Y., Kohno, K., Inoue, S., Koya-Miyata, S., OkamotoI, A.N., Iwaki, K., Ikeda, M., Kurimoto, M.: Oral administration of royal jelly inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/NGA mice. *Int Immunopharmacol*, 3, 1313-1324, 2003.



104. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Birinci Basamakta Kronik Hastalıklar Kontrol Programı-I Hipertansiyon. Ankara: Onur Matbaacılık, 2003.
105. Tugrul, I., Oktar, S., Deniz, E., Yılmaz, E., Aksulu, HE.: NOS inhibition mediated hypertension: High and low doses of L-NNA administration. In Turkish Pharmacological Society, 17th National Congress of Pharmacology, Antalya/TURKEY, 2003.
106. Turunen, M., Olsson, J., Dallner, G.: Metabolism and function of coenzyme Q, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1660(1-2): 171-199, 2004.
107. TTB, İzmir Tabip Odası, Tıpta Temel Bilimler Kolu, Sonbahar Okulu. ENDOTEL, 16-21 Ekim, Seferhisar- İzmir. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood G. Lcarnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Pres., p.5- 19, 1992.
108. Unger, N., Petersenn, S., Mann, K.: Diagnosis and therapy of endocrine hypertension. *MedKlin (Munich)*. 22, 101, 2006.
109. Viera, AJ., Cohen, LW., Mitchell, CM., Sloane, PD.: High blood pressure knowledge among primary care patients with known hypertension: A North Carolina Family Medicine Research Network (NC-FM-RN) Study. *J Am Board Fam Med.*, 21, 300-8, 2008.
110. Virmani, A., Gaetani, F., Imam, S., Binienda, Z., Ali, S.: Possible mechanism for the neuroprotective effects of L-carnitine on methamphetamine-evoked neurotoxicity. *Ann NY Acad Sci.*, 993, 197-207, 2003.
111. Virmani, MA., Biselli, R., Spadoni, A., Rossi, S., Corsico, N., Calvani, M.: Protective actions of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on the neurotoxicity evoked by mitochondrial uncoupling or inhibitors. *Pharmacol Res.*, 32(6): 383-389, 1995.



112. Vulpis, V., Roncali, L., Bertossi, M., Nico, B., Seccia, T., Ricci S., Pirrelli, A.: Leftventricular hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat: effect of ACE inhibitors on ultrastructural morphology. *Cardiology*, 84, 14–24, 1994.
113. Yalçın, M., Yalçın, E.: Esansiyel Hipertansiyonda Genetik Etmenler. *STED cilt: 13(1): 9 - 11*, 2004.
114. Yılmaz, G., Aksulu, HE., Demirel, E.: Modulation by endothelium of the vascular effects of angiotensin II. *Agents Actions*, 21, 184-190, 1987.
115. Yılmaz, T.: Co-Q₁₀ ve klinik uygulamaları. *Biyokimya*, 2(24): 44-47, 1999.
116. 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.
117. Yüce, A., Aksakal, M.: Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivitelerine nar suyunun etkisi. *Fırat Univ Sağ Bil Derg.*, 21, 253-256, 2007.
118. 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.
119. World Health Organisation-1999. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 17, 151-183, 1999.
120. Qiu, CC., Zhou, WY.: Susceptible genes of essential hypertension. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*, 28(2): 284-8, 2006.



8. ÖZGEÇMİŞ

Kars ilinde 1985 yılında doğdum. İlköğrenimimi Kars'a bağlı Kümbetli Köyü İlköğretim Okulu'nda, liseyi ise Kars Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu'na girdim ve 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne hemşire olarak atandım. Daha sonra 2009-2010 öğretim yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü nezdinde Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım.