

NOS İnhibisyonu Aracılı Hipertansiyon: Sıçanlarda Sabit ve Kademeli doz L-NNA Uygulamalarının Karşılaştırılması

Süleyman OKTAR^a, Engin YILMAZ, Engin ŞAHNA, Hakkı Engin AKSULU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Esansiyel hipertansiyon araştırmalarında yoğun olarak kullanılan kronik NOS inhibisyonu aracılı hipertansiyonda, bugüne kadar NOS inhibitörü ajanlar deney boyunca sabit dozlarda kullanılmıştır. Oysa esansiyel hipertansiyonda NO sentez ve/veya salınması progresif olarak azalmaktadır. Esansiyel hipertansiyonu daha iyi taklit etmek için bir NOS inhibitörü olan L-NNA giderek artan dozlarda uygulandı ve kan basıncı gelişimine etkileri sabit doz L-NNA uygulamasıyla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Wistar sıçanlar 3 gruba ayrıldı: Kontrol grubuna deney süresince hiçbir uygulama yapılmadı. İkinci gruba L-NNA dozu sabit ve üçüncü gruba ise her hafta kademeli bir şekilde artırılarak 3 hafta boyunca uygulandı. Kan basıncı ve kalp hızları tail-cuff metodu ile ölçüldü. Ayrıca, plazma nitrit/nitrat seviyeleri ve böbrek/vücut ağırlığı indeksleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Sabit doz L-NNA alan grubun kan basıncı artarken kalp hızının düştüğü, fakat L-NNA dozu kademeli olarak uygulandığında kan basıncı yükselmesine rağmen kalp hızında bir düşme olmadığı tespit edildi. Her iki grubun plazma nitrit/nitrat seviyeleri anlamlı düşerken böbrek/vücut ağırlığı indekslerinde bir değişiklik tespit edilmedi.

Sonuç: NOS inhibisyonunun kademeli olarak artırılmasıyla kan basıncı artmasına rağmen kalp hızının değişmemesi, bu modelin sabit doz NOS inhibisyonuna göre esansiyel hipertansiyonla daha ilişki olabileceğine işaret etmektedir. ©2007, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Nitrik Oksit/Eksiklik, Hipertansiyon, Kalp Hızı

ABSTRACT

NOS Inhibition-Induced Hypertension: Comparison of Stable and Gradual Dose of L-NNA Administration in Rats

Objective: Chronic NOS inhibition-induced hypertension model is used commonly in essential hypertension researches. All these studies investigated using a stable doses of NOS inhibitor agents over experimental progress. But, it is decreased gradually synthesis and/or release of NO in essential hypertension. To better mimic essential hypertension, the doses of L-NNA (a NOS inhibitor) was administrated gradually increasing and was compared group of stable dose.

Material and Method: Wistar rats were divided into 3 groups. Control group was done any administration. Second group took the stable concentration of L-NNA over 3 weeks and third group took gradually increasing concentration of L-NNA for 3 weeks. Blood pressure and heart rate are measured by tail-cuff method. Plasma nitrite/nitrate levels and kidney/body weight ratios were also compared.

Results: In the stable dose administrated group, heart rates decreased while the blood pressure increased. On the other hand, in the gradually increasing doses of L-NNA administrated group, heart rates did not change despite the increasing blood pressure. Plasma nitrite/nitrate levels decreased significantly but there was any change in kidney/body weight indexes in groups.

Conclusion: It is suggested that is associated more gradually NOS inhibition than stable NOS inhibition with essential hypertension. ©2007, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Nitric Oxide/deficiency, Hypertension, Heart Rate

Günümüzde yaygın bir sağlık problemi olan esansiyel hipertansiyonun gelişimi ve buna katkısı olan faktörler henüz yeterince aydınlatılmamıştır. Mültifaktoriyel temellere dayanan patojenezinde sodyum hipotezi ve endotelium disfonksiyonu en kabul edilebilir yaklaşımlardır. Periferik damar direnci artışıyla seyreden esansiyel hipertansiyon, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi endotelium kaynaklı vazodilatör sistemlerin zaafiyetiyle ilişkilendirilmiştir (1). Seksenli yıllarda 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 esansiyel

hipertansiyon patojenezinden sorumlu olabileceğine işaret etmektedir (2-5). NO, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenir. 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 artmasıyla yeni bir hipertansiyon modeli geliştirilmiştir (6,7).

Kronik NOS inhibisyonu esansiyel hipertansiyon araştırmalarında kullanılmakla birlikte mekanizması henüz yeterince anlaşılamamıştır. Total periferik direnç artışının, artmış renal sodyum tutulumunun, sempatik sistem aktivasyonunun ve çeşitli vazoaaktif maddelerin kronik NOS inhibisyonu aracılı hipertansiyonun gelişimine katkısı olduğu ileri sürülmektedir (8). Son yıllarda bu model hipertansiyonun

^a Yazışma Adresi: Dr. Süleyman Oktar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Elazığ

* Türk Farmakoloji Derneği, 18. Ulusal Farmakoloji Kongresi 28 Eylül – 1 Ekim 2005 DESEM, Alsancak, İzmir

Tel: +90 424 2370000

e-mail: suleymanoktar@yahoo.com