

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI

**GEBE VE GEBE OLMAYAN SIÇANLARDA L-NAME VE
DEKZAMETAZON UYGULAMALARININ TORASİK AORTA
DÜZ KAS YANITI ÜZERİNE ETKİLERİ**

HALİT FİDAN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ferda BELGE

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-14016 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner FİZYOLOJİ Anabilim Dalı DOKTORA Programı çerçevesinde Halit FİDAN tarafından hazırlanan “GEBE VE GEBE OLMAYAN SIÇANLARDA L-NAME VE DEKZAMETAZON UYGULAMALARININ TORASİK AORTA DÜZ KAS YANITI ÜZERİNE ETKİLERİ” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

		Tez Savunma Tarihi: 26/01/2018
Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Ferda BELGE	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Hümeysra ÜNSAL	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Mukaddes ÖZCAN	İstanbul Üniversitesi
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS	Yüzüncü Yıl Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam süresince ilgi ve desteklerini hiç eksik etmeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Ferda BELGE'ye, tez çalışmamın deney aşamalarının kurulumu ve uygulanmasında her zaman destek olan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Muharrem BALKAYA, Sayın Prof. Dr. Hümeysra ÜNSAL, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜNSAL ve Sayın Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e, tez çalışmamın uygulama aşaması ve laboratuvar analizlerinde özverili yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. Ece KOÇ YILDIRIM ve Araş. Gör. Mehmet EKİCİ'ye ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Tüm bu süreçte her zaman sabır ve anlayış gösteren, desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen eşim Evrim DERELİ FİDAN'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Tez çalışmama VTF-14016 numaralı proje ile sağladığı maddi katkılarından dolayı Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kan Basıncı	4
2.2. Hipertansiyon	6
2.2.1. Etiyolojisine Göre Hipertansiyonun Sınıflaması	7
2.2.1.1. Primer hipertansiyon	8
2.2.1.2. Sekonder hipertansiyon	8
2.2.2. Hipertansiyonun Komplikasyonları	9
2.2.3. Gebelik ve Hipertansiyon.....	9
2.2.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri	11
2.2.4.1. L-NAME aracı NO blokajı yöntemi ile oluşturulan hipertansiyon modeli	11
2.2.4.2. Glukokortikoidlerle oluşturulan hipertansiyon modelleri	15
2.3. Damar Histolojisi	15
2.3.1. Damar Duvar Tabakaları.....	17
2.3.2. Endotel	19
2.3.2.1. Endotel hücre yapısı.....	19
2.3.2.2 Hücre iskeleti	19
2.3.2.3 Hücreler arası bağlantılar	19
2.3.2.4. Vasküler tonusun endotel tarafından düzenlenmesi.....	20
2.3.2.4.1. Vazodilatasyon oluşturan faktörler	21
2.3.2.4.2. Vazokonstriksiyon oluşturan faktörler	22
2.4. Asetilkolin'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi	22

2.5. Fenilefrin'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi	24
2.6. Sodyum Nitroprussid'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Deney 1	26
3.2. Deney 2	26
3.3. Kan Basıncı Ölçümü	27
3.4. İdrarda Protein Analizleri.....	29
3.5. İzole Organ Banyosu Deneyleri	29
3.6. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Kan Basıncı	32
4.1.1. Gebe Sıçanlarda Kan Basıncı.....	32
4.1.2. Gebe Olmayan Sıçanlarda Kan Basıncı	33
4.2. İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri.....	34
4.2.1. Gebe Sıçanlarda İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri.....	34
4.2.2. Gebe Olmayan Sıçanlar İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri.....	35
4.3. Torasik Aorta İzometrik Kasılma ve Gevşeme Cevapları	36
4.3.1. Fenilefrin Kasılma Yanıtları	36
4.3.1.1. Gebe sıçanlarda fenilefrin kasılma yanıtları.....	36
4.3.1.2. Gebe olmayan sıçanlarda fenilefrin kasılma yanıtları.....	38
4.3.2. Asetilkolin Gevşeme Yanıtları	40
4.3.2.1. Gebe sıçanlarda asetilkolin gevşeme yanıtları	40
4.3.2.2. Gebe olmayan sıçanlarda asetilkolin gevşeme yanıtları	42
4.3.3. Sodyum Nitroprussid Gevşeme Yanıtları	44
4.3.3.1. Gebe sıçanlarda sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları	44
4.3.3.2. Gebe olmayan sıçanlarda sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları	46
5. TARTIŞMA	48
5.1. Kan Basıncındaki Değişiklikler	48
5.2. İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri.....	50
5.3. Torasik Aorta İzometrik Kasılma ve Gevşeme Cevapları	52
5.3.1. Fenilefrin Kasılma Yanıtları	52
5.3.2. Asetilkolin Gevşeme Yanıtları	53
5.3.3. Sodyum Nitroprussid Gevşeme Yanıtları	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56

KAYNAKLAR	57
EKLER.....	73
ÖZGEÇMİŞ	734

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim
ACh	: Asetilkolin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADP	: Adenozin difosfat
AT1	: Anjiyotensin Tip 1
AT2	: Anjiyotensin Tip 2
ATP	: Adenozin trifosfat
BH4	: Tetrahidrobiyopiterin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAPE	: Kaffeik asit fenil ester
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
COX	: Siklooksijenaz
DEXA	: Dekzametazon
DOCA	: Deoksikortikosteron
EDHF	: Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
eNOS	: Endoteliyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin-1
FAD	: Flavın adenin dinükleotid
FMD	: Flavın mono nükleotid
GC	: Glukokortikoid
iNOS	: Uyarılabilir (İnducible) nitrik oksit sentaz
JNC	: Ulusal Birleşik Komitesi
KCl	: Potasyum klorür
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
L-NAME	: N-nitro L- arjinin metil ester
L-NIO	: N-iminoetil-L-ornithine
L-NMMA	: N ω -monometil-L-arjinin
L-NNA	: NG-nitro-L-arjinin
MDA	: Malondialdehit

MgSO₄	: Magnezyum sülfat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGI₂	: Prostaglandin (Prostaglandin I ₂)
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SHR	: Spontan hipertansif sıçan
SNP	: Sodyum nitroprussid
SOD	: Süper oksit dismutaz
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü β
TXA₂	: Tromboksan A ₂
VDKH	: Vasküler düz kas hücreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nitrik oksit biyosentezi	13
Şekil 2. Damar Yapısı	17
Şekil 3. Gebe sıçanlar torasik aorta halkaları fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M) doz- yanıt eğrisi Ortalama $\pm S \bar{x}$).....	36
Şekil 4. Gebe olmayan sıçanlar torasik aorta halkaları fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama $\pm S \bar{x}$).	38
Şekil 5. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama $\pm S \bar{x}$).....	40
Şekil 6. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama $\pm S \bar{x}$).	42
Şekil 7. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama $\pm S \bar{x}$).....	44
Şekil 8. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama $\pm S \bar{x}$).....	46

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. İdrar örneklerinin toplanması	27
Resim 2. Kan basıncı ölçülmesi işlemi	28
Resim 3. Bilgisayar ortamında kan basıncı dalgalarının değerlendirilmesi.....	28
Resim 5. Damar halkalarının ipek ipliğe asılması	29
Resim 4. Torasik aorta damar halkalarının hazırlanması.....	29
Resim 6. İzole organ banyosu düzeneği	30
Resim 7. Damar halkalarının izole organ banyosu düzeneğine asılması ve kimyasal uygulamaları	30

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 18 yaş ve üzeri erişkinlerde kan basıncı sınıflandırması	7
Tablo 2. Endotelden salınan mediyatörler	20
Tablo 3. Çalışmada torasik aortada kullanılan kimyasal madde konsantrasyonları (M: Molar konsantrasyon).....	31
Tablo 4. Gebe sıçanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri [mmHg]	32
Tablo 5. Gebe olmayan sıçanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri [mmHg].....	33
Tablo 6. Gebe sıçanların ortalama günlük idrar miktarı (ml) ve idrardaki protein değerleri [mg/dL].....	34
Tablo 7. Gebe olmayan sıçanların ortalama günlük idrar miktarları (ml) ve idrardaki protein değerleri [mg/dL]	35
Tablo 8. Gebe sıçanlardan elde edilmiş torasik aorta damar parçalarına verilen değişik fenilefrin konsantrasyonlarına bağlı izometrik kasılma yanıtları (%).....	37
Tablo 9. Gebe olmayan sıçanlardan elde edilmiş torasik aorta damar parçalarına verilen değişik fenilefrin konsantrasyonlarına bağlı izometrik kasılma yanıtları (%)	39
Tablo 10. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)	41
Tablo 11. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)	43
Tablo 12. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%).....	45
Tablo 13. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%).....	47

ÖZET

GEBE VE GEBE OLMAYAN SIÇANLARDA L-NAME VE DEKZAMETAZON UYGULAMALARININ TORASİK AORTA DÜZ KAS YANITI ÜZERİNE ETKİLERİ

Fidan H. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fizyoloji Programı Doktora Tezi, Aydın, 2018.

Hipertansiyon çok sık görülen bir sağlık problemidir. Kardiyovasküler sistem ve böbrek hasarı için yüksek risk oluşturur. Yaygın bir problem olmasına karşın olguların %95'inin nedeni bugün için bilinmemektedir.

Hipertansiyonun genel olarak insanlardaki ve özel olarak da gebelikteki etkilerini anlamak ve olası tedavi yöntemlerini geliştirebilmek için çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu ve glukokortikoidlerle oluşturulan hipertansiyon modelleri önemli yer tutar. Bu çalışma ile Wistar albino dişi sıçanlarda N-nitro L-arjinin metil ester (L-NAME), dekzametazon (DEXA) ve L-NAME+DEXA ile oluşturulan sıçan hipertansiyon modellerinde damar düz kas yanıtlarında oluşan değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada eşzamanlı gerçekleştirilen iki deneyde gebe ve gebe olmayan toplam 62 dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Vajinal sperm kontrolünde sperm saptanan 33 sıçanda sperm saptandığı gün gebeliğin başlangıcı olarak kabul edildi. Gebe 33 sıçan ve gebe olmayan 29 sıçan rastgele 4'er gruba ayrıldı. Gebeliğin 15. gününde kan basıncı ölçümleri yapıldıktan sonra hayvanlara 5 gün süreyle fizyolojik tuzlu su (gebe kontrol), L-NAME (150mg/kg/gün), DEXA (100µg/kg/gün) ve L-NAME+DEXA (150mg/kg+100µg/kg/gün) uygulandı. Örneklerin toplanması ve damar düz kas ölçümlerinin aynı zamanda yapılabilmesi amacıyla gebe olmayan hayvanlarda da bu uygulamalar eşzamanlı olarak gerçekleştirildi. Deneyin 19. gününde kan basıncı değerleri ölçüldü ve 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması amacıyla hayvanlar bireysel metabolik kafeslere konuldu ve 20. günde idrar örnekleri alındıktan sonra anestezi altında ötenazi uygulanarak hayvanlarda nekropsi gerçekleştirildi. Damar kasılma ve gevşeme yanıtları için torasik aorta dikkatlice çıkarılarak 4-5 mm boyutlarında damar halkaları oluşturuldu. Ölçümler izole organ banyosu düzeneğinde gerçekleştirildi. Gebe olmayan hayvanlarda da aynı uygulamalar aynı gün ve şekilde gerçekleştirildi.

Gebe hayvanlarda diyastolik kan basıncında meydana gelen değişiklikler DEXA ve L-NAME + DEXA grupları arasında istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P<0.05$). Araştırmada, 24 saatlik idrar miktarı girişimlerden etkilenmedi. İdrardaki protein değerleri bakımından gebe hayvanlarda DEXA ve L-NAME + DEXA grupları arasındaki fark önemli bulundu ($P=0,005$). Fenilefrinin 10^{-5} ve 10^{-4} M konsantrasyonuna bağlı kasılma yanıtında gebe olmayan sıçanlarda kontrol ile L-NAME + DEXA grupları arasında; gebe sıçanlarda ise kontrol ile DEXA grupları arasındaki farkın önemli ($P<0.05$) olduğu görüldü. Gebe ve gebe olmayan sıçanlarda, farklı konsantrasyonlardaki asetilkolin (ACh) ve sodyum nitroprussid (SNP) uygulaması sonucu ulaşılan maksimal gevşeme cevapları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, organ banyosu, torasik aorta, L-NAME, DEXA.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF L-NAME AND DEXAMETHASONE ON SMOOTH MUSCLE RESPONSE OF THE THORACIC AORTA IN PREGNANT AND NON-PREGNANT RATS

Fidan H. Department of Physiology, Health Science Institute, Adnan Menderes University, Ph.D. Thesis. Aydın, 2018.

Hypertension is a common health problem and has a high risk for cardiovascular system disorders and kidney damage. Although it is a common problem, etiology of 95% of the cases is not yet known.

To understand general and special effects of hypertension in humans and in pregnancy, respectively, various experimental models have been developed which include nitric oxide synthase (NOS) inhibition and glucocorticoid-induced hypertension models. With this study, it is aimed to investigate the changes in vascular smooth muscle responses in several hypertension models induced by N-nitro L-arginine methyl ester (L-NAME), dexamethasone (DEXA), and L-NAME + DEXA in Wistar albino female rats.

In the study, a total of 62 pregnant and non-pregnant female Wistar albino rats were used in two simultaneous experiments. During vaginal sperm control, the day when spermatozoa were detected in vagina of 33 rats, was determined as the beginning of the pregnancy. Thirty-three pregnant rats and 29 non-pregnant rats were randomly divided into 4 groups. After the blood pressures were measured on the 15th day of gestation, the rats were given physiological saline (pregnant control), L-NAME (150 mg/kg/day), DEXA (100 µg/kg/day), and L-NAME + DEXA + 100 µg/kg/day). To collect samples and measure vascular smooth muscle responses at the same time, these procedures were performed simultaneously in non-pregnant rats, as well. Blood pressure were measured on day 19 of the experiment and rats were housed in individual metabolic cages for collection of 24-h urine samples. After urine samples were collected on day 20, rats were sacrificed under anesthesia and necropsy was performed in the rats. To record responses of vessel contraction and relaxation, the thoracic aorta was carefully removed and rings (~ 4-5 mm) from the vessel were sliced. Measurements were performed in organ bath.

Changes in diastolic blood pressure of pregnant rats were statistically significant between group DEXA and group L-NAME + DEXA ($P < 0.05$). In the study, 24-h urine volume was not affected by interventions. For the amount of protein in urine, the difference between group DEXA and group L-NAME + DEXA was found to be significant in pregnant rats ($P = 0.005$). In the contraction responses induced by different phenylephrine concentrations (10^{-5} and 10^{-4} M), it was determined that the differences between the controls and group L-NAME + DEXA in the non-pregnant rats and between the controls and group DEXA in pregnant rats were significant ($P < 0.05$). For maximal relaxation responses achieved after administration of different concentrations of acetylcholine (Ach) and sodium nitroprusside (SNP), there was no difference between groups in pregnant and non-pregnant rats.

Key words: Hypertension, organ bath, thoracic aorta, L-NAME, DEXA.

1. GİRİŞ

Hipertansiyon çok sık görülen bir sağlık problemidir. Birçok doku, organ ve sistem üzerine olumsuz etkileri vardır. Özellikle kardiyovasküler sistem ve böbrek hasarı için yüksek risk oluşturur. Böylesine önemli ve yaygın bir problem olmasına karşın, hipertansiyon olgularının %95'nin nedeni bugün için bilinmemektedir (Kornitzer ve ark, 1999).

Hipertansiyonun genel olarak insanlardaki ve özel olarak da gebelikteki etkilerini anlamak ve olası tedavi yöntemlerini geliştirebilmek için çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu ve glukokortikoidlerle oluşturulan hipertansiyon modelleri önemli yer tutar (Moncada ve ark, 1991; Kornitzer ve ark, 1999, Bernatova, 2014).

Hipertansiyonların %95'lik oranını oluşturan esansiyel hipertansiyonu açıklayan önemli hipotezlerden biri de endotel disfonksiyonudur (Kaplan, 1998). İnsan ve hayvanlarda gösterilen bu durum temel olarak asetilkolin gibi uyarılara bağlı olarak endotelden gevşetici maddelerin salgılanmasında yetersizlik olarak belirir (De Artinano ve Gonzalez, 1999).

Vasküler endotel, vasküler tonusun düzenlenmesi ve hemostazın sağlanmasından sorumlu parakrin, endokrin ve otokrin bir organdır (Bonetti ve ark, 2003). Endotelyal hücreler koagülasyon, tromboz ve fibrinolitik sistemleri düzenlemenin yanında vasküler tonus gibi düz kas hücrelerinin aktivitesi ile makromoleküller ve inflamatuvar hücrelerin damar duvarına geçişinin kontrolünden de sorumludurlar (Badimon ve ark, 2006; Durmuş, 2007).

Endotel fiziolojisinde oluşan değişiklikler olarak bilinen endotelyal disfonksiyon aterosklerozun erken dönem bulgusu olarak bildirilmektedir (Bonetti ve ark, 2003; Duvall, 2005; Nakajima ve ark, 2006). Endotelyal disfonksiyonda, kasıcı ve gevşetici ajanlar arasındaki denge kasıcı ajanlar lehine bozulmuştur ve aynı zamanda aterogenezisin bütün evrelerinde görülen proinflamatuvar, proliferatif, prokoagülatif endotelyal aktivasyonlar da gözlenmektedir. Sigara, diyabet, plazma lipid konsantrasyonlarının (özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksek olduğu durumlar, endotelyal disfonksiyona neden olan etkenler arasında bulunmaktadır. LDL, permeabilite değişiklikleri, hücre adezyonu ve nitrik oksit (NO) gibi vazoaaktif maddelerin sekresyonunu indükleyerek etkisini göstermektedir (Badimon ve ark, 2006).

Yapılan çeşitli çalışmalarda NO'nun endotelyumdan sürekli sentezlenerek salındığı gösterilmiştir (Moncada ve ark, 1991). Endotel kaynaklı NO dolaşım sisteminin önemli bir düzenleyicisidir ve endojen kaynaklı bilinen en güçlü vazodilatördür. NO'nun üretiminde

veya etki sürecindeki bozukluklar vasküler hastalıkların başlangıcında ve gelişiminde önemli rol oynar (Ribeiro ve ark, 1992). Günümüzde klinik ve deneysel olarak yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu sonucu gelişen nitrik oksit sentezinin azalmasının ateroskleroz, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi bazı hastalıklarda rolü olduğu bildirilmiştir (Wennmaln, 1994). Hipertansif hastalarda NO üretiminin bozulduğu, biyo-yararlanımının azaldığı, yıkımının ise arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastaların NO uyarıcılarına verdikleri vazodilatör yanıtlar da genelde değişmiştir (Morton ve ark, 1993; De Artinano ve Gonzales, 1999).

Endotelyum, damar düz kas hücrelerinin tonusuna katkıda bulunan, *shear stres* ve asetilkolin (Ach) gibi çeşitli uyarıların vazodilatör etkilerine aracılık eden, tüm arter ve venlerin iç yüzeyini kaplayan tek katlı hücre tabakasıdır (Furchgott ve Zawadzki, 1980). Asetilkolin, endotel hücrelerinin membranında bulunan muskarinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak bir otakoit olan ve hücre membranından kolaylıkla diffüze olabilme özelliğine sahip olan NO'nun sentezi ve salınmasına aracılık etmektedir. Endotel hücrelerinden damar düz kas hücrelerine diffüze olan NO, siklik guanozin 5'monofosfat aracılığıyla hücre içi kalsiyum derişimini azaltan kalsiyum pompasını etkinleştirerek vazodilatasyona yol açmaktadır (Shepherd ve Katusic, 1991). NO, L-arjinin amino asidinin NOS enzimi ile deaminasyonu sonucunda sentezlenmektedir (Forstermann ve ark, 1993). NO sentezi enantiyomere özgü bir tepkimedir ve N ω -monometil-L-arjinin (L-NMMA) ile inhibe olurken D-enantiyomeri ile inhibe edilmemektedir. L-NMMA dışında N ω -nitro-L-arjinin metil esteri (L-NAME) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) de NOS enzimini inhibe etmektedir (Palmer ve ark, 1988).

L-NAME'nin oral yoldan kronik uygulanması glomeruloskleroz, glomerüler iskemi ve interstisyel infiltrasyonla karakterize renal zedelenme ile birlikte seyreden hipertansiyon oluşturmaktadır (Baylis ve ark, 1992; Ribeiro ve ark., 1992). L-NAME uygulaması genellikle doza ve zamana bağımlı olarak hipertansiyona neden olmaktadır (Li ve ark, 1996). L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon, periferik vazokonstriksiyon nedeniyle artan vasküler direnç ile belgindir. Biancardi ve ark. (2007), L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonun başlangıç evresinde ve sürdürülmesinde artan sempatik etkinliğin neden olduğu vazokonstriksiyonun rol oynadığını göstermişlerdir. L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon modellerinde kan basıncının yükselmesi, sol ventrikülün kütlelerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın ventrikül çapının azalması ile belirgin, yeniden modellenme ile ilişkilendirilmektedir. Bu hipertansiyon modelinde gelişen hipertrofi, benzer kan basıncı düzeyleri oluşturan diğer modellere göre bir derece daha zayıftır (Bartunek ve ark., 2000). L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon, artmış

adrenomedüller sistem ve renin anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) etkinliği ile ilişkilidir. Modelin fizyolojik ve patolojik karakteristikleri esansiyel hipertansiyonla benzerlik göstermektedir (Anacak Yetik ve Sevin, 2010).

L-NAME etkisini başlıca siklik guanozin monofosfat (cGMP) ve anjiyotensin konverte edici enzim (ACE) üzerinden gösterirken (Baid ve Nieman, 2004; Takemoto ve ark, 1997), glukokortikosteroidler etkilerini mineral kortikoid reseptörler üzerinden göstermektedir (Baid ve Nieman, 2004). Ancak, glukokortikosteroidlerin NO ve cGMP'yi de etkilediği ve bunlar arasında karşılıklı etkileşimlerin bulunduğu da gösterilmiştir (Yallampalli ve ark, 1994). Buna göre glukokortikoidler ve L-NAME'nin kan basıncının düzenlenmesinde sinerjik, toplamalı veya antagonistik etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Dekzametazon, L-NAME ve noradrenalinin damar düz kaslarına α -adrenoreseptör-aracıl etkilerini modifiye etmektedir (Adeagbo ve Triggle, 1993).

Hipertansiyon, etkilediği popülasyon ve oluşturduğu hasarların yaygınlığı nedeniyle sağlık alanındaki araştırmaların önemli konularından birini oluşturmaktadır. Kronik NOS inhibisyonu ve glukokortikoidlerin uzun süreli uygulanmasının hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir (Kanno ve ark 1993; Zatz ve Baylis, 1998; Bernatova, 2014).

Dekzametazon ve L-NAME'in gebe ve gebe olmayan hayvanlarda farklı etkiler gösterebildiği, gebeliğin dekzametazon ve L-NAME'in kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini modifiye ettiği veya gebelikte bu maddelere duyarlılığın değiştiği bildirilmektedir (Malee ve Mellon, 1991; Nathan ve ark, 1995).

Buradan yola çıkarak bu çalışmada, gebe ve gebe olmayan sıçanlarda L-NAME ve dekzametazonun torasik aorta düz kas yanıtı üzerine olası etkilerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Basıncı

Kalbin kanı sistemik dolaşıma pompalaması sırasında arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basınç, kan basıncı veya tansiyon olarak adlandırılır ve “Kan basıncı = kardiyak atım x periferik vasküler direnç” formülü ile ifade edilir. Sistolik basınç ve diyastolik basınç olmak üzere iki bileşeni vardır. Sistolik ve diyastolik kan basıncının birlikte yükselmesi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (WHO/ISH, 1993).

Kan basıncının düzenlenmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Genetik yatkınlık, hücre zarı hasarları, bazı katyonların seviyelerinin değişmesi, renin-angiotensin sistemi, katekolaminler, prostaglandinler, baroreseptörler, natriüretik peptidler ve NO gibi endotel hücrelerden kaynaklanan ajanlar kan basıncının düzenlenmesinde yer alan faktörlerdir.

Kan basıncı ve kalp damar hastalıkları arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üzerine çıkması şeklinde tanımlanan hipertansiyon kalp krizi, kalp yetmezliği, felç, beyin hasarı, böbrek ve göz rahatsızlıklarına neden olabilir. Hipertansiyonun nedeni tam olarak açıklanamasa da, bu sistemik rahatsızlığın tedavisi kan basıncının düşürülmesi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hedef organ hasarlarının durdurulması veya en azından yavaşlatılması, aterosklerozun önlenmesi ve insanların yaşam kalitelerinin artırılmasına yöneliktir (Karolina ve ark, 2006).

Nitrik oksit, dokulara kolay geçebilen ve etkisini kısa süreli gösteren güçlü bir vazodilatör olup, trombosit adezyonu ve agregasyonunun inhibisyonu, damarlardaki düz kas proliferasyonunun engellenmesi gibi birçok etkiye sahip olan gaz halinde bir moleküldür. NO, kan basıncını dengeleyen ve organların perfüzyonunu sağlayan bir faktör olarak kabul edilmektedir. NO, ani kan basıncı değişimleri, damar duvarında oluşan basınca bağlı değişiklikler gibi çeşitli uyaranlarla endotel hücrelerden salınarak sistemik kan akışını ve basıncını düzenlenmektedir (Vural ve ark, 2002).

Hipertansif bireylerde normotansiflere göre NO ile ilişkili damar gevşemesinin daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmektedir. Bu durum, hipertansiyonun endotelial hasar sonucu NO sentezi ve salınımında bazı bozuklukların meydana gelmesi ile ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Endotelial hücrelerde meydana gelen fonksiyon bozukluklarının NO düzeylerinde azalmalarla mı, yoksa hipertansiyonun bir sonucu olarak mı ortaya çıktığı

konusunda tartışmalar hala devam etmektedir (Tai ve ark, 2005). Hipertansiflerde damar sertleşmesinde artma ile ortaya çıkan hacimsel artış kan basıncının yükselmesine sebep olur. Diyastolik kan basıncının azalması koroner damarların perfüzyonunu azaltarak zaten hipertrofiye uğramış ve duvar gerilimi artmış ventrikül kasının iskemisine neden olur (Erbaşı ve ark, 1999).

Kan basıncı yüksekliği ve proteinüri ile karakterize olan hastalık Preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Damar endotelinden sentezlenen NO'nun gebelik boyunca damar tonusunun düzenlenmesinde çok büyük rolü vardır. Preeklampitik kadınlarda NO azalmasıyla birlikte, plasental perfüzyon azalır ve kan basıncı artar. L-NAME ya da diğer NO sentaz inhibitörleri uygulanarak oluşturulan modellerde, kronik NO sentaz inhibisyonu doza bağımlı hipertansiyonla beraber, renal vazokonstriksiyon, glomerüler kan basıncında artma, proteinüri ve glomerüler hasar oluşturur. Ancak inhibitörlerin intravenöz infüzyonları gebe olmayan sıçanlarda da kan basıncı artışına neden olur ve gebe sıçanlara infüzyon durumunda plasental morfoloji büyük oranda korunur (Molnar ve Hertelendy, 1992). Takiuti ve ark. (2002) kronik stres etkisi ile preeklampsi için hayvan modeli oluşturmuşlardır. Araştırmacılar, gebelik boyunca sıçanlara uygulanan şiddetli stres sonucunda arteriyel kan basıncında artış, proteinüri, NO aktivitesinde azalma ve doğum ağırlığında düşüşlerin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kolin-asetiltransferaz enzimi tarafından kolin ve asetil grubunun birleştirilmesiyle sentezlenen asetilkolin (Ach), muskarinik ve nikotinik reseptörlere etki eder. Ach'nin vazodilatasyona bağlı kan basıncında düşme oluşturan etkisi damar endotelindeki M₃ reseptörleri aracılığıyla NO salmasına bağlıdır. Endoteli sıyrılmış ya da endotel disfonksiyonu görülen damarlarda NO salınamayacağı için, Ach tam tersine damarlarda kasılma oluşturur. Ach, asetilkolinesteraz enzimi aracılığıyla hızlı bir şekilde yıkılır (Turgut, 2007).

McCarthy ve ark. (1993) yaptıkları bir araştırmada, preeklampsili olmayan normal gebe olan kadınlarla karşılaştırıldığında preeklampsili kadınlardan sezaryen ameliyatı sırasında subkutan yağ tabakasından izole edilen küçük arterlerde Ach gevşeme yanıtlarının azaldığını, sodyum nitroprussid (SNP) gevşeme yanıtlarının ise değişmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, endotel bağımlı gevşeme yanıtlarındaki azalmanın preeklampside bozulan endotel fonksiyonunu desteklediğini de belirtmişlerdir.

Vücutta sodyum tutulumuna bağlı olarak etkilenen diğer bir mekanizma natriürez dengesinin bozulmasıdır. Kan basıncının artması ile birlikte böbreklerden sodyum ve su atılımı da artmaktadır. Ayrıca, intravasküler hacim küçültülmekte ve natriürez ile kan basıncı normale döndürülmektedir (Babalık, 2005).

Adrenerjik hormonlar kalbin atış hızını artırmakta ve sıvı hacmi ile böbrek içi basınç dengesini etkileyerek kan basıncında artışa yol açmaktadır (Seto ve ark, 2001). Merkezi sinir sisteminin uyarılması, kalp atım hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenal medulladan norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış ile sonuçlanır. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye bağlı sertleşme, renal kan akımında düşüş ve renal vasküler dirençte artmayla birlikte vazokonstriksiyon gelişir (Babalık, 2005; Talas ve ark, 2013).

2.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon, genel olarak sistemik arteriyel kan basıncının normal düzeylerin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır (Textor, 1998). Hipertansiyon, dinlenme durumunda ortalama arter basıncının 110 mmHg'nın üstüne çıkması ya da sistolik kan basıncının 135-140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması ve bu durumun kronik olarak seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (Guyton, 2007; Widmaier ve ark, 2014).

Ulusal Birleşik Komitesi (JNC-VII) raporunda, hipertansiyon hastaları için bir derecelendirme yapılmıştır. 18 yaş ve üzerindeki erişkin bireyler için kan basınçları normal, prehipertansif ve hipertansif olarak üç kademeye ayrılmıştır (Tablo 1). Buna göre sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri 120/80 mmHg'dan daha düşük değerler normal tansiyonu ifade etmektedir. Kan basıncı değerleri 120-139/80-89 mmHg aralığında olduğunda prehipertansiyon, bu değerlerin üzerine çıktığında ise hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, hipertansiyon durumu kan basıncı değerlerine göre iki evrede incelenmektedir. Basınç değerleri 140–159/90–99 mmHg olduğunda 1. evre, 160/100 mmHg ve üzerinde ise 2. evre hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (Chobanian ve ark, 2003).

Tablo 1. 18 yaş ve üzeri erişkinlerde kan basıncı sınıflandırması (Chobanian ve ark, 2003).

Sınıf	Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	Diastolik Kan Basıncı(mmHg)
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertansiyon	120-139 mmHg	80-89 mmHg
1. Evre Hipertansiyon	140-159 mmHg	90- 99 mmHg
2. Evre Hipertansiyon	>160 mmHg	>100 mmHg
3.Evre Hipertansiyon	>180 mmHg	>110 mmHg

Hipertansiyon her yaşta görülen bir hastalıktır, ancak görülme sıklığı toplumlara ve toplumdaki yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. Erkeklerde hipertansiyon riski kadınlara göre daha fazladır. Ancak ileri yaştaki kadınlarda görülen hipertansiyon, aynı yaştaki erkeklere göre daha önemli bir sağlık sorunu olarak görülür. Ayrıca hipertansiyonun prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır; 40 yaşın üzerindeki kişiler için hipertansiyon sıklığı %15 düzeylerindeki, 65 yaşından sonra %20'lerin üzerine çıkar. Siyah ırktaki insanlarda da hipertansiyonun görülme sıklığı diğer ırklara göre iki kat fazladır (Vasan ve ark, 2002).

2.2.1. Etiyolojisine Göre Hipertansiyonun Sınıflaması

Bir çeşit kan basıncı düzenlemesi bozukluğu olan hipertansiyon birçok nedenden dolayı ortaya çıkar. Etiyolojisi hakkında bilgiler bugün de tam olarak netleşmemiştir. Ancak, hipertansiyonların bir kısmının nedenleri bilinmektedir ve bu açıdan hipertansiyonlar aşağıda belirtildiği şekilde ikiye ayrılır (Campese, 1995).

- Primer Hipertansiyon (Esansiyal Hipertansiyon)
- Sekonder Hipertansiyon

2.2.1.1. Primer hipertansiyon

Primer hipertansiyon idiyopatik hipertansiyon veya en yaygın kullanılan tanımıyla esansiyel hipertansiyon olarak da adlandırılır. Hipertansiyonun en yaygın biçimi olup kan basıncının yükselmesinden sorumlu etiyolojik faktörler net olarak ortaya konmamıştır. Hipertansiyonlu hastaların %95'inden fazlasında görülür (Campese, 1995).

Kan basıncının oluşmasını sağlayan iki ana bileşen kalbin pompalama gücü ve periferik arter direncidir. Bunlardan başka birçok faktörün de kan basıncının oluşumunda katkısının olduğu bilinmektedir (Kaplan, 1998; Özkurt, 2015).

Primer hipertansiyonun nedenleri tam anlamıyla açıklanamasa da, bu durumun oluşumunda rol oynayan pek çok faktörün olduğuna dair çeşitli bilgiler söz konusudur. Primer hipertansiyonun patogenizinde rol oynayan bazı faktörler genetik yapı, fazla sodyum alımı veya renal sodyum atılımındaki kusurlar, periferik direnç artışı, yoğun fiziksel stresin sebep olduğu aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, diyetle yetersiz potasyum ve kalsiyum alınımı, yüksek ya da kontrolsüz renin salınımına bağlı artan angiotensin II ve aldosteron üretimi, natriüretik peptit, NO ve prostasiklin gibi vazodilatörlerin eksikliği, kalp debisi artışı, obezite, insülin direnci veya hiperinsülinemi, vasküler tonüs ve böbreklerden tuz alımını etkileyen kallikrein-kinin sistemindeki değişiklikler, direnç damarlarındaki anormallikler, diabetes mellitus, vasküler büyüme faktörlerinin aktivitelerinde artış, kalp hızını, kalbin ionotropik bileşimini ve vasküler tonusunu artıran adrenerjik reseptörlerdeki değişiklikler, hücre zarı değişiklikleri, endotelial disfonksiyon, serbest oksijen radikalleri ve olası diğer mekanizmalar olarak sayılabilir (Kumar ve Das, 1993; Kornitzer ve ark, 1999; Oparil ve ark, 2003; Qiu ve Zhou, 2006; Januszewicz ve Chodakowska, 1996; Özkurt, 2015)

2.2.1.2. Sekonder hipertansiyon

Primer hipertansiyon, herhangi bir belirli nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkan hipertansiyondur. Sekonder hipertansiyon ise belirli bir nedene bağlı olarak gelişen hipertansiyondur. Başka bir hastalığa bağlı olarak gelişen kan basıncı artışından kaynaklanmaktadır. Sekonder hipertansiyonun başlıca nedenleri arasında renal, kalp, endokrin, nörolojik ve vasküler anomaliler veya patolojiler sayılabilir. Mevcut olguların %5'i bu gruptadır. (Mullins ve ark, 2006; Guyton, 2007; Widmaier ve ark, 2014). Sekonder hipertansiyonda asıl hastalık tedavi edildiğinde arteriyal kan basıncı da normal değerlerine gelebilir (Kaplan, 1998; O'Brien ve ark, 2007).

2.2. 2. Hipertansiyonun Komplikasyonları

Dünya genelinde erken ölümlere sebep olan hipertansiyon önlenabilir risk faktörlerinden en önemlisidir (O'Brien ve ark, 2007; WEB_1). İskemik kalp hastalığı (Lewington ve ark, 2002), felç (O'Brien ve ark, 2007), periferik vasküler hastalık (Singer ve Kite, 2008) ve kalp yetmezliği, aort anevrizması, difüz damar sertliği ve akciğer embolisi gibi diğer kardiyovasküler hastalıkların riskini artırır (O'Brien ve ark, 2007). Hipertansiyon ayrıca bilişsel yetersizlik, demans ve kronik böbrek hastalığı için de risk faktörü oluşturmaktadır (O'Brien ve ark, 2007). Önemli diğer komplikasyonları arasında hipertansif retinopati ve nefropati sayılabilir.

2.2.3. Gebelik ve Hipertansiyon

Hipertansif hastalıklar gebeliğin en sık karşılaşılan medikal komplikasyonlarıdır. National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerde görülen hipertansiyonu 5 gruba ayırmıştır (Maryland, 2000).

1. Gestasyonel Hipertansiyon
2. Kronik Hipertansiyon
3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi
4. Preeklampsi
5. Eklampsi

1- Gestasyonel hipertansiyon; Gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya geçici hipertansiyon olarak da adlandırılır. Gestasyonel hipertansiyon tanısı için kan basıncı ilk defa gebelikte 140/90 mmHg ve üstü değere yükselmiş olmalı, proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı değeri normal değerlerine dönmelidir (Cunningham ve ark, 2001).

2- Kronik hipertansiyon; Kronik hipertansiyon tanısı koyabilmek için gebelikten önce de kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesi ve postpartum 6. hafta sonrasında da kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekir (Cunningham ve ark, 2001).

3- Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi; Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri eklenmesidir (Cunningham ve ark, 2001; Sibai ve ark, 1998).

4- Preeklampsi; Preeklampsi, annede artan kan basıncı ve proteinüri, bebekte ise genellikle bunlara eşlik eden büyüme geriliğiyle karakterize bir durumdur (Turgut, 2007). Tanısı daha önce normal olan kan basıncının gebeliğin 20. haftasından sonra 140/90 mmHg üzeri ölçülmesi ve 24 saatlik idrarda 300 mg üzeri protein saptanması ile konur (Cunningham ve ark, 2001; ACOG, 2002).

Çok yaygın olarak görülen bir hastalık olmasına rağmen preeklampsinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa birçok faktörün neden olabildiği bilinmektedir. Bozulmuş prostaglandin I₂ (PGI₂) – tromboksan A₂ (TXA₂) dengesi ve NO metabolizması, vazokonstriktör ajanların üretimi, artmış oksidatif stres, plasental sitokin yapımının değişikliğe uğraması ve plasenta tarafından üretilen diğer toksik bileşiklerin oluşumu gibi birçok etkenin preeklampside endotel disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bunun gibi plasental faktörlerin maternal vasküler hücreler üzerine etkileri, mevcut maternal risk faktörleri, immün bozukluklar ve genetik faktörlerle birleştiğinde gebelikte preeklampsi gelişimine neden olur (Roberts ve Cooper, 2001; VanWijk ve ark, 2000; Dekker ve Sibai, 1998).

Preeklampsi yaygın endotelial disfonksiyonla karakterizedir. Değişik çalışmalarda elde edilen bilgiler değerlendirildiğinde endotelial disfonksiyonun hem vasküler cevabı hem de intravasküler koagülasyonu değiştirerek preeklampsinin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Roberts ve ark, 1989).

Preeklampşik gebelerin vazokonstriktör maddelerin etkilerine normal gebelerden daha duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu durum endojen vazodilatörlerin göreceli eksikliğine dayandırılmaktadır. Bozulmuş endotel tabakası TXA₂, anjiotensin-II, endotelinler gibi vazokonstriktör ajanlara daha duyarlı hale gelirken, NO ve prostasiklin gibi vazodilatör ajanlara duyarsızlaşmaktadır (Cunningham, 2001).

Sağlıklı gebelerde anjiotensin-II'ye bir direnç oluşurken, preeklampşiklerde tersine artmış bir duyarlılık vardır. Aspirin ve indometazin gibi prostoglandin inhibitörleri kullanıldığında anjiotensin-II'ye vasküler yanıtın azaldığı bildirilmiştir (Stubbs ve ark, 1984).

Endotelial hücreler prostasiklinin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Gebelerde prostasiklin ve TXA₂'de artış gözlenir. Ancak, denge prostasiklin lehinedir. Preeklampşiklerde ise TXA₂/prostasiklin oranı artar. Bu durumun sebebi olarak preeklampşik hastalarda hasarlanmış endotel hücrelerinden prostasiklin üretiminin azalması sonucu kan

pulcukları aktivasyonunun artması, dolayısıyla TXA₂'nin salınmasına neden olması gösterilmektedir (Bussolino ve ark, 1980).

5- Eklampsi; Preeklampitik gebede yeni başlamış grand mal konvülsiyonların varlığı eklampsi olarak tanımlanır (ACOG, 2002). Doğumdan 48-72 saat sonra hastada ilk defa görülen grand mal konvülsiyon eklampsiye işaret eder. Kesin tanı için konvülsiyon ve komanın başka nedenleri ortadan kaldırılmalıdır. Konvülsiyonlar tonik-klonik tiptedir ve doğumdan önce, doğum sırasında ve sonrasında görülebilir (Cunningham ve ark, 2001).

2.2.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Hipertansiyon mekanizmasını aydınlatmak ve tedavi yöntemleri geliştirmek amacıyla çeşitli klinik ve deneysel yaklaşımlar uygulanmaktadır. Birçok avantajlarından dolayı bu çalışmalarda özellikle sıçan ve fareler yaygın olarak kullanılmaktadır (Lerman ve ark, 2005; Kaur ve ark, 2011).

Bunlardan bazıları şunlardır;

1. Spontan hipertansif sıçanlar
2. Dahl-Tuz hipertansiyon modeli
3. DOCA-Tuz hipertansiyon modeli
4. Renal hipertansiyon modelleri
5. NOS blokajı ile oluşturulan hipertansiyon modeli
6. Psikojenik hipertansiyon
7. Obezite kaynaklı hipertansiyon
8. Kolinomimetrik ilaçlarla hipertansiyon
9. Anjiyotensin-II kaynaklı hipertansiyon
10. Diyet yoluyla hipertansiyon

2.2.4.1. L-NAME aracı NO blokajı yöntemi ile oluşturulan hipertansiyon modeli

Kronik NOS inhibisyonu 1992 yılından beri yeni bir hipertansiyon modeli olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1992 yılında yapılan iki ayrı çalışmada kronik olarak oral NOS inhibitörü uygulamasının hipertansiyona neden olduğu gösterilmiş ve bu uygulamanın arteriyel hipertansiyon modeli olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Zatz ve Baylis, 1998). NOS inhibitörlerinin farklı dozlarının sıçanlarda hipertansiyona yol açmasının yanında,

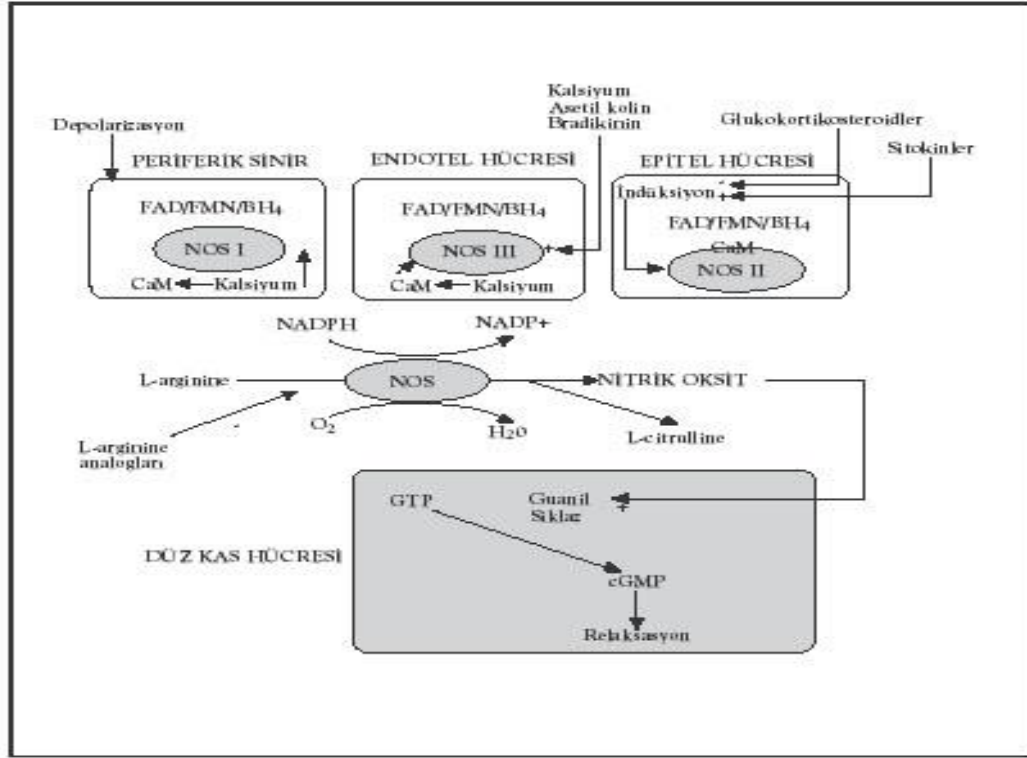
yüksek dozlarda daha ağır hipertansiyon ve böbrek hasarı görülmektedir (Kone ve Baylis, 1997). Farklı araştırmalarda elde edilen paralel bulgular kronik NOS inhibisyonunun yeni bir arteriyel hipertansiyon modeli olarak yerleşmesini sağlamıştır.

NOS'un bilinen üç izoformu vardır. Bazı doku (pankreas, mide, akciğer ve uterus) ve sinirlerde bulunan nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS veya NOS I), bütün çekirdekli hücrelerde immunolojik uyarılarla uyarılan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS veya NOS II) ve endotel hücrelerde bulunan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS veya NOS III). NOS I asetilkolin antagonisti gibi fonksiyon gösterir ve nonadrenarjik ve nonkolinerjik nöral bronkodilatasyon inhibisyonuna aracılık eder. NOS II makrofajların sitotoksik aktivitesine aracılık ederek yangıda rol alır. NOS III vasküler kan akımı düzenlenmesinde rol alır, hava yollarında plazmanın damar dışına sızmasını azaltır ve silial hareketleri düzenleyerek hava yolunun temizlenmesini sağlar (Changbin ve Baylis, 2000).

Nitrik oksit renksiz bir gaz olup, oksijen yokluğunda oldukça stabildir. Yarılanma ömrü kısadır, suda ve yağda çözünebilir, hücre zarlarından kolayca geçebilir ve hava ile temas ettiğinde oksijenlenerek hızla nitrit ve nitrata dönüşür (Vanderlelie ve Perkins, 2006).

Endotel bağımlı vazaodilatasyon oluşmasında ve endotele ait koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol alan NO'nun yarı ömrü 20-30 sn dir ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak da bilinir (Akçakoyun, 2004)

Nitrik oksit bilinen en güçlü vazodilatördür ve dolaşım sisteminde önemli bir düzenleyicidir. Organizmada birçok dokunun yanı sıra damar endotelyumunda da üretilir (Britten ve ark, 1999; Stankevicius ve ark, 2003). Endotel kaynaklı NO endotel hücrelerinde NOS denilen bir enzim ailesi tarafından L-arjinin aminoasidinden sentezlenir. NO sentezlenirken NOS dışında moleküler oksijen ve dört tane kofaktöre ihtiyaç duyar. Bunlar Hem, flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mono nükleotid (FMN) ile tetrahidrobiyopterin (BH₄)'dir. Bu reaksiyon sonucunda NO yanında L-sitrulin de oluşur (Stuehr ve Griffith, 1992; Förstermann ve ark, 1995) (Şekil1).



Şekil 1: Nitrik oksit biyosentezi (Richard, 1994)

Adenozin difosfat (ADP), asetil kolin, bradikinin ve glutamat gibi fizyolojik uyarılar endotel hücrelerinde NOS'u aktiveleştirirler. Kalsiyum-kalmoduline bağımlı olan NOS aktifleşince L-arjinin ve oksijen reaksiyona girerek L-sitrullin ve NO'e dönüşümünü sağlar. (Güray ve ark, 1997).

Damarlarda NO sentezi başlıca şer stresi ile uyarılır. Şer stres, kalbin her sistolde kanı damarlara göndermesi ile birlikte damar endotel yüzeyinde oluşturduğu mekanik etki olarak tanımlanabilir. Şer stres ile birlikte endotel hücreleri şekil değişikliğine zorlanırken hücre içine sinyaller gönderilir. Bunun sonucunda protein kinaz B aktive edilerek eNOS'u fosforile eder. Fosforilasyon bu enzimi aktive ederek endotel hücrelerinden NO'nun salınmasını tetikler (Cohen ve Vanhoutte, 1995; Zoghi ve Nalbantgil, 2002).

Nitrik oksit biyolojik etkisi guanilat siklaz enzimi aracılığıyla gerçekleştirilir. Hücre içinde sentezlenen veya dışında sentezlenip difüzyonla komşu hücrelere geçen NO guanilat siklazın hem grubuna bağlandığında cGMP'in artışına, bu da cGMP'ye bağımlı protein kinazların aktivasyonuna neden olur. Sonuçta, hücre içi kalsiyum azalır ve kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları açılır. Potasyum hücre dışına çıktığında hiperpolarizasyon olur ve düz kas gevşemesi meydana gelir (Arbaş, 1998).

Nitrik oksit etkisini hücre metabolizmasını etkileyerek göstermektedir. Endojen NO mitokondrial respirasyonu ve ATP sentezini inhibe etmektedir. NO, kuvvetli veya zayıf olarak farklı proteinler ile bağlanmaktadır. Sentezinde aksamaların olduğu birçok patolojik durum (nöron dejenerasyonu, kronik inflamasyon, şok, diyabet ve artrit) bilinmektedir (Güray ve ark, 1997). NO, ateroskleroz, septik şok, pulmoner hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğini içeren kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Loscalzo ve Welch, 1995).

NG-nitro-L-Arjinin (L-NNA), L-NAME gibi bilinen L-arjinin analoglarının uygulanmasıyla NOS enzimlerinin kronik kompetitif inhibisyonu sağlanır. NOS enzimlerinin inhibisyonu sonucunda NO sentezi bozulur ve arteriyel kan basıncı artar (Ribeiro ve ark, 1994). Bir L-arginin analogu olan ve sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için kullanılan ilk NOS inhibitörü L-NAME, esterazlarla L-NNA'ya metabolize olur ve dokulara bu şekilde geçer (Zhao ve ark, 1999). L-NAME'nin suda çözünbilmesi ve içme suyuyla birlikte hayvanlara verilebilmesi, bu maddenin hipertansiyon modellerinde kolaylıkla ve yaygın olarak kullanımına olanak sağlar. Ayrıca, sıçanlarda L-NAME'nin intraperitoneal enjeksiyonu da diğer bir uygulama yolu olarak kullanılmaktadır (Pollock, 1999; Zatz ve Baylis, 1998; Gardiner ve ark, 1992; Sakuma ve ark, 1994).

Kronik NOS inhibisyonuyla oluşturulan hipertansiyonun gelişimine katkısı olduğu ileri sürülen mekanizmalar arasında total periferik direnç artışı, sempatik sistem aktivasyonu, çeşitli vazoaaktif maddeler ve artmış renal sodyum tutulumu sayılmaktadır (Zatz ve Baylis, 1998; Yuasa ve ark 2000). Yüksek doz L-NAME ve L-NNA uygulaması ile yapılan uzun süreli NOS inhibisyonunda dokularda hasar oluşmakla birlikte böbreklerde tübüler nekroz ve glomeruloskleroz, damarlarda media tabakasında kalınlaşma ve kalpte fokal nekroz odakları oluşabilmektedir (Zatz ve Baylis, 1998).

Yapılan bir çalışmada (Rees ve ark, 1989), L-arjininden sentezlenen NO'nun kan basıncının kontrolünde önemli bir rolü olduğu ve hemodinamik değişikliklerin NO sentezinin engellenmesinden ileri geldiği bildirilmektedir. Büyük arterlerde damar tonusunun düzenli olarak sürdürülmesinde NO önemli rol oynamaktadır. NO düzeyi azaldığında trombozis, damar genişlemesinin yavaşlaması ve yangı sonucunda yapısal ve fonksiyonel damar duvarı hasarları ile sonuçlanan patolojik durumlar oluşmaktadır (Huynh ve Ching-Dustin, 2006).

Paulis ve ark. (2008) yaptıkları bir çalışmada, 5 hafta boyunca 40 mg/kg dozundaki L-NAME'i Wistar sıçanlara vermişler ve kan basıncı değerlerini takibe almışlardır. Uygulama sonucunda, başlangıçta artan kan basıncı değerlerinin 8. haftaya doğru hafif bir düşüş

gösterdiğini belirlemişler ve kan basıncı değerlerinin hipertansif sınırlar içerisinde olduğunu saptamışlardır.

Tanır ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada L-NAME'nin 50 mg/kg ip uygulanması ile dişi sıçanlarda preeklampsi modeli oluşturmuş ve 18. günden itibaren bu uygulamaya maruz kalan sıçanlarda hipertansiyon oluştuğunu saptamışlardır. Ayrıca bu sıçanlarda gelişen oksidatif hasardan dolayı süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri yükselmiş ve proteinüri düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek değerde bulunmuştur.

Miao ve ark. (2001), ortalama canlı ağırlıkları 307 g olan Sprague Dawley sıçanlarının içme suyuna 1g/kg dozunda L-NAME ilave etmişlerdir. Araştırmacılar L-NAME ilave edilen grupta ağırlık kaybının olduğunu ve 2. haftada sıçanlarda hipertansiyonun oluştuğunu tespit etmişler ve meydana gelen bu hipertansiyonun 3. ve 4. haftalarda ilerleyerek geliştiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada kan basıncı dalgalanmasına bakılmış, L-NAME verilen sıçanların kontrol grubuna göre daha çok değişkenlik gösterdiği saptanmış ve sıçanların plazma NO düzeylerinin istatistiksel anlamda düştüğü tespit edilmiştir.

2.2.4.2. Glukokortikoidlerle oluşturulan hipertansiyon modelleri

Glukokortikoidlerin glukoz metabolizmasını değiştirmek, protein metabolizmasını artırmak, immum fonksiyonları baskılamak ve yangısal olayları etkilemek gibi birçok önemli fonksiyonları vardır (Girod ve Brotman, 2004; Mitchell ve Webb, 2002). Ayrıca, glukokortikoidlerin organizmada yüksek düzeylerde salgılandığı durumların hipertansiyonla ilişkili olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (Kanno ve ark, 1993; Rees ve ark, 1990). Glukokortikoidler eNOS'un mRNA stabilizasyonunu azaltarak ve eNOS gen transkripsiyonunu yavaşlatarak böyle bir etkiye yol açmaktadır (Wallerath ve ark, 1999; Whitworth ve ark, 2002).

Sentetik glukokortikoidler hekimler tarafından yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasındadır. Ancak, glukokortikoidlerin yüksek dozlarda alınımı veya uzun süreli kullanımı depresyon, miyopati, diyabet, glokom, osteoporoz ve hipertansiyon gibi bozukluklara yol açabilir (Mitchell ve Webb, 2002). Kliniklerde sıkça kullanılan sentetik glukokortikoidlerin hastaların %20'sinde hipertansiyona neden olduğu söylenmektedir (Whitworth ve ark, 2005). Glukokortikoidler ile tedaviler sonunda görülen kan basıncındaki artışların NO üretimindeki azalmayla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Wallerath ve ark, 1999; Whitworth ve ark, 2002).

Sentetik bir glukokortikoid olan deksametazon da transkripsiyonu inhibe ederek eNOS mRNA'yı azaltmaktadır (Kanno ve ark, 1993). Bu nedenle bu maddelerin deney hayvanlarına

kronik uygulaması hipertansiyona neden olmaktadır. Özellikle son zamanlarda fetusun maternal glukokortikoidlerle etkileşmesinin ileri yaşlarda gelişen hipertansiyon için başlatıcı bir faktör olduğunun anlaşılması, glukokortikoidlerin erken yaşam deneyimlerinin ileri yaşlarda oluşturabileceği sağlık sorunları için hayvan modelleri ve hipertansiyon oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ayrıca, Dekzametozon (DEXA) ile L-NAME arasında önemli etkileşimler de bulunmaktadır. Örneğin, DEXA uygulaması ile indüklenen eNOS inhibisyonu L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonda ve böbrek fonksiyon bozukluklarında ekstra artışlara neden olmaktadır (Changbin ve Baylis, 2000).

Aldosteronun prekürsörü olan deoksikortikosteron (DOCA) vazopressin salınımını aldosterona benzer mekanizmalarla artırarak böbreklerden tuz ve su emilimini artırır, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bozarak sempatik aktiviteyi de artırır ve bu yolla hipertansiyon gelişir.

DEXA hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid etkilere sahip sentetik bir steroid hormondur. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler kardiyovasküler sistem üzerine çok yönlü etkilerini direkt ve/veya dolaylı yollarla göstermektedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar endojen glukokortikoidlerde olduğu gibi DEXA'nın da hipertansif etkilerini aşırı sodyum ve su resorpsiyonu yoluyla değil, doğrudan damar duvarlarına etkileriyle gerçekleştirdiğini göstermektedir (Goodwin ve ark, 2011). DEXA, L-NAME ve noradrenalinin damar düz kaslarına olan α -adrenoreseptor-aracıl etkilerini modifiye etmektedir (Adeagbo ve Triggle, 1993).

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un indüklediği hipertansiyonda NOS enzim aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada (Whitworth ve ark, 2002), ACTH uygulamasında canlı ağırlığın ve plazma nitrat/ nitrit düzeylerinin azaldığı, kortikosteron düzeyleri ile sistolik kan basıncının arttığı tespit edilmiştir.

2.3. Damar Histolojisi

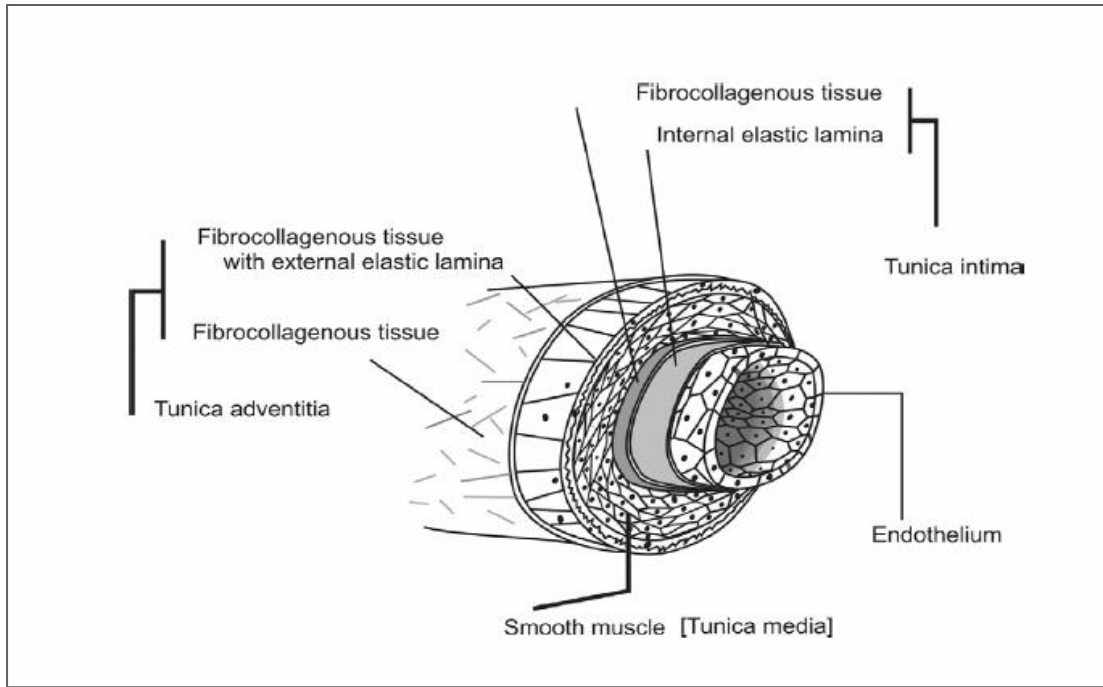
Damar sisteminin genel amacı oldukça dar bir aralıktaki sıvı basınçları ile tüm organlara taze kan sağlayan kapiller yataklarının perfüzyonudur. Yerel işlevsel gereksinimler endotel tüplerini çevreleyen duvarın yapısal doğasını belirler (Junqueira ve Jose, 2006). Damarlar;

- 1- Büyük arterler (Elastik arter), iletici arter 7mm den büyük arterler
- 2- Orta çap arterler (Müsküler arterler çapı 3–7 mm arası olanlar)
- 3- Arteriyoller (çapı 3 mm den küçük olanlardır)

- 4- Kapillerler
- 5- Venüller
- 6- Küçük venler
- 7- Büyük venler'den oluşmaktadır.

2.3.1. Damar Duvar Tabakaları

Kapiller ve venüller dışındaki bütün kan damarları genel olarak üç tabakadan oluşur. En içte tunika intima (iç tabaka), ortada tunika media (orta tabaka) ve dışta tunika adventisya (dış tabaka) yer alır (Attaran ve ark, 2008) (Şekil 2).



Şekil 2: Damar Yapısı (Attaran ve ark, 2008)

1- Tunika intima: Gevşek bağ dokusunun üzerinde serili olan tek kat endotel hücrelerinden oluşur. İçte endotel hücre dizisi, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Subendotelial tabakanın dış kısmında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika interna bulunur. Bu yapı orta tip arterlerde belirgin bir şekilde görülür, ancak venler ve büyük tip arterlerde ayırt edilemez. Subendotelial tabakada arasıra düz kas hücreleri de görülür. Bu tabakada hem

bağ dokusu fibrilleri hem de düz kas hücreleri genel olarak longitudinal düzenlenmiştir (Junqueira ve Jose, 2006).

2- Tunica media: Elastik fibril ve düz kaslardan oluşmuştur. Membrana elastika eksterna, tunica mediayı tunika adventisyadan ayırır. Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve tip III kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks düz kas hücrelerince oluşturulur. Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir. Elastik (aort gibi büyük çaplı) ve musküler (orta ve küçük çaplı) arterler arasında media tabakasının içeriği farklılık gösterir. Kapiller ve postkapiller venüllerde bu tabakayı perisitler oluşturur (Junqueira ve Jose, 2006).

3- Tunika adventisya: Bağ doku yapısındaki en dış tabakadır. Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Özellikle venlerde bu tabakada düz kas hücreleri de bulunur. Media tabakası elastik fibrillerin yoğunlaştığı membrana elastika eksterna ile adventisyadan ayrılır. Adventisya venlerin duvarlarında en belirgin tabakadır. Bu tabaka çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventisya içinde "vaza vazorum" olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Vaza vazorumlar lumenden diffüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan adventisya ve media tabakalarını besler. Arterlerde bu damarlar daha az sayıdadır ve sadece adventisya tabakasında bulunur. Venlerde ise daha çok sayıdadır ve media tabakasına da ulaşır. İntima ve medianın en iç tarafı damarsızdır ve kandan diffüzyonla beslenir. Lenfatik kapillerler; arterlerde sadece adventisyada bulunurlar, venler de ise media tabakasına kadar girerler (Junqueira ve Jose, 2006).

Kan damarı duvarlarındaki düz kaslar myelinsiz sempatik sinir ağı (vazomotor sinirler) ile uyarılır. Bu sinirler norepinefrin içerirler. Norepinefrin salınımı damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. İskelet kasındaki arterler ayrıca kolinerjik vazodilatatör sinir desteği de alırlar. Bu efferent sinirler arterlerin media tabakasına girmediğinden, norepinefrinin media düz kas hücrelerini etkileyebilmesi için bir kaç mikrometre kadar diffüze olması gerekir. Mediadaki düz kas hücreleri arasındaki gap junctionlar nörotransmitterlerin daha içteki kas hücrelerine taşınmasını sağlar. Venlerde sinir uçları hem adventisyada hem de mediada bulunur. Fakat total yoğunluk açısından arterler daha zengindir (Junqueira ve Jose, 2006; Durmuş, 2007).

2.3.2. Endotel

Endotel, damar intima tabakasında tek katlı hücrelerden oluşan bir yapıdır. Vasküler tonus, hücre adezyonu, inflamasyon, damar geçirgenliği ve koagülasyonun kontrolü, görevlerinden bazılarıdır. Ayrıca endotelyal hücre tabakası vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyonu ve gevşemesini sağlayan vazoaaktif maddeleri sentezlemekte ve bu nedenle kan basıncı regülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır (Tablo 2) Endotelden sentezlenen endotelin ve anjiyotensin-II vasküler direnci artırıcı, NO ve prostasiklin de vazodilatör etkilidir (Fishman, 1982; Kharbanda ve Deanfield, 2001).

2.3.2.1. Endotel hücre yapısı

Endotel hücresi yaklaşık 10x30 µm boyutundadır ve kan damarlarını kan akımı yönünde uzunlamasına döşeyen yassı ince içsi, poligonal hücrelerdir. Çekirdekleri lümeneye doğru kabarık şekilde yassı, oval ve heterokromatiktir. Bu hücrelerde küçük bir golgi kompleksi, birkaç mitokondriyum, serbest ribozomlar ve GER sarnıçları izlenir. Çekirdeğin yerleştiği kısım hücrenin en kalın kısmıdır. Perifere gidildikçe hücre incelikir. İki plazma zarı arası yaklaşık 0.2-0.4 µm kalınlığına iner (Junqueira ve Jose, 2006; Durmuş, 2007).

2.3.2.2. Hücre iskeleti

Perinükleer bölgede 9-11 nm çaplı ara flamanlar bulunur. Flamanın dağılımı değişiklik gösterir. Bazılarında desmin, bazılarında vimentin, bazılarında ise hem desmin hem de vimentin şeklindedir. Bu flamanlar hücreye yapısal destek sağlarlar (Junqueira ve Jose, 2006; Durmuş, 2007).

2.3.2.3 Hücreler arası bağlantılar

Hücreler üst üste gelecek şekilde katlanarak birbirlerine sıkı bağlantılar (zonula okludens) ile bağlanırlar. Desmozom ve zonula adherens yoktur. Gap junctionlar bulunur. Kılcal damarların karakteristik özelliği pinositoz vezikülleridir. 70 nm çaplı veziküller tek tek ya da kanal oluşturacak şekilde görülebilirler. Bu tür geçiş transsitozis denir. Enine kesitlerde bir lümeni çevreleyen 1-3 endotel hücresi gözlenir. Bunlar kendi oluşturdukları bazal lamina üzerine otururlar (Durmuş, 2007).

Tablo 2. Endotelden salınan mediyatörler.

Vazodilatör mediyatörler	Vazokonstriktör mediyatörler
Nitrik Oksit (NO) / Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EDRF)	Endotelin-1 (ET-1)
	Anjiyotensin II (AT-2)
Adenozin	Endotel Kaynaklı Konstrüktör Faktör (EDKF)
Prostasiklin (PGI ₂)	Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EDHF)	

2.3.2.4. Vasküler tonusun endotel tarafından düzenlenmesi

Vasküler tonusun düzenlenmesi, endotelin en önemli görevi olarak bilinmektedir. Bu görevi birçok kasıcı ve gevşetici ajan salımı ile sürdürür. Bu faktörler arasındaki denge, endotelin fonksiyonel veya disfonksiyonel durumunu belirler (Cohn 2001).

Vasküler endotelin bir görevi de trombosit ve diğer kan hücrelerinin adezyon ve agregasyonunu engellemek ve kan akışını yeter miktarda sağlayacak şekilde damarları genişletmektedir. Bunu yapmak için sentezlediği maddelerden biri NO olduğundan, NOS inhibitörlerinin sistemik kullanımları küçük arter ve arteriyollerde kan basıncını artırmaktadır. (Güray ve ark, 1997).

Endotele bağımlı vazodilatasyonun varlığı ve derecesi en çok NO salınımı ile ilgilidir. NO yapımının engellenmesi akıma bağlı dilatasyonu azaltırken, uyarılması ise dilatasyonda belirgin bir artışa neden olmaktadır (Zoghi ve Nalbantgil, 2002).

Endotel kaynaklı gevşetici ve kasıcı maddeler arasındaki denge endotel tabakasının normal işlev görmesini sağlar. Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan söz edilir (Kharbanda ve Deanfield, 2001).

Endotel disfonksiyonunda vazodilatör uyarı vazokonstriktör uyarıya dönüşmektedir. Bu nedenle normalde endotelde asetilkolin vazodilatasyona neden olurken, endotel hasarında asetilkolinin bu fizyolojik aktivitesi tersine dönmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, kalp yetersizliği, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus gibi klinik tablolarda görülmektedir. Ayrıca ateroskleroz, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler ve vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenizinde rol oynar (Vallance ve Chan, 2001).

Vasküler tonus kaybı, endotel disfonksiyonu oluşumunda ilk ortaya çıkan olaydır. Kasıcı ajanların artması ve gevşetici ajanların azalması ile karakterize bir olaydır. Birçok çalışma NO'nun kullanılabilir miktarındaki azalma ile endotelial disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Cooke ve ark, 1992; Zeiher ve ark, 1993). Bu olay eNOS'un aktivitesindeki azalmaya veya NO'nun indirgenmesinde artışa bağlı olabilir. NO kan damarlarındaki endotel bağımlı gevşemeden temel olarak sorumlu olduğu için, ateroskleroz sırasında bu gevşetici etkinin bozulması koroner ve periferik arterlerde gevşeme yanıtlarında ciddi azalmaların oluşmasına neden olmaktadır (Adams ve ark, 1998; Cernacek ve Stewart, 1989).

Vazodilatör NO'nun kaybına ek olarak, endotelin-1 (ET-1) gibi vazokonstriktör faktörlerin üretiminde artış da endotel hasarı ile ilişkilidir (Shichiri ve ark, 1990; Moncada ve ark, 1991). Bu olay ise NO kaybında daha fazla artışa neden olmakta ve damar yapısının kontrolsüz kasılması ile sonuçlanmaktadır. İlerleyen dönemlerde ise hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, erektil disfonksiyon ve periferik arter hastalıkları gibi hastalıklara neden olmaktadır.

2.3.2.4.1. Vazodilatasyon oluşturan faktörler

Endotel hücreleri tarafından salınan ana gevşetici faktör NO'dur. NO, L-arjinin'in, L-sitrulin'e oksidasyonu sırasında NOS enzimi tarafından oluşturulan serbest radikaldır (Palmer ve ark, 1988). Endotel hücreleri esas olarak eNOS eksprese ederler ve buna bağlı olarak devamlı bir biçimde sistemik ve pulmoner dolaşıma düşük miktarlarda NO salıverirler (Arnold ve ark, 1977). Endotel hücrelerinde NO bir defa salındıktan sonra düz kas hücrelerinde bulunan hem'in prostetik grubu ile etkileşir. Bu ise guanilat siklaz aktivasyonuna ve cGMP üretiminde artışa neden olur. Artmış cGMP hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya ve buna bağlı olarak ise vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur (Weksler ve ark, 1977).

Prostasiklin ve endotel bağımlı hiperpolarizan faktör (EDHF), endotel tarafından salgılanan ve damar tonusunun düzenlenmesi üzerine etkili diğer vazodilatör ajanlardır. Prostasiklinler endotel tarafından humoral ve hemodinamik yanıt olarak üretilirler (Garland ve ark, 1995). Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığı ile sentezlenirler. Prostasiklinler gevşetici etkilerini adenilat siklaz stimülasyonuna bağlı olarak vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu artırarak gösterirler (Garland ve ark, 1995; Simari ve ark, 1996). Endotel kaynaklı gevşetici faktör

(EDRF) ise gevşetici etkisini hücre membranında potasyum geçirgenliğini arttırarak gösterir (Levin, 1995).

2.3.2.4.2. Vazokonstriksiyon oluşturan faktörler

Normal vasküler tonusun devamlılığı için endotel hücreleri endotelinler, tromboksan A₂ ve prostaglandin H gibi birçok kasıcı mediyatör salgılar. Bunların içerisinde ET-1 endotel hücreleri tarafından salınan en güçlü kasıcı ajandır (Haynes ve Webb, 1994). Trombin, adrenalin, Anj II, hipoksi ve artmış gerilim stresi gibi uyarılara yanıt olarak üretilir (Pigazzi ve ark, 1999). Vasküler düz kas hücrelerinde (VDKH) spesifik reseptörlerine bağlanarak hücre içerisindeki kalsiyum konsantrasyonunun artışına sebep olur ve NO'nun etkisini antagonize eder. Sağlam endotelde ET-1, NO ve prostasiklin üretimini stimule ederek ve vazokonstriktör etkiyi ayarlayarak kendi sentezini azaltır (Freiman ve ark, 1986).

Endotel hücreleri tarafından sentezlenen tromboksan A₂ ve prostaglandin H₂ VDKH'deki ve trombositlerdeki tromboksan reseptörlerini aktive ederler. Bu faktörler de NO'nun ve prostasiklinin etkilerine ters bir etki oluşturarak VDKH'de kasılmaya neden olurlar. Bununla beraber bu maddelerin koroner arter üzerine olan etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PAF-1 de endotel hücrelerinden humoral ve hemodinamik uyarılar sonucunda sentezlenen ve salınan vazomotor tonus ayarlayıcı başka bir kasıcı ajandır. Son olarak endotel ACE eksprese eder ve bu da anjiotensin I'den Anj II dönüşümüne neden olarak direkt ET-1 salınımına neden olur. Sonuç olarak vazokonstriktör ve vazodilatör ajanlar arasındaki bu ilişki sağlıklı endotelin vasküler tonus üzerine olan etkisini belirler. Bu denge üzerinde herhangi bir değişiklik endote disfonksiyonu gelişimine neden olur (Cohn, 2001; Yaylalı ve Küçükaslan, 2011).

2.4. Asetilkolin'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi

Asetilkolin belli nöronlarda kolin asetil transferaz enzimi tarafından, kolin ve asetil-CoA'dan sentezlenir. Salınan asetilkolin görevini tamamladıktan sonra asetilkolinesteraz enzimi yardımıyla kolin ve asetata çevrilerek yıkılır. Asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlere etki eder, damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını gevşettiği halde diğer tüm yapıların düz kaslarının kasılmasını sağlar. Vazodilatatif etkiyi damar endotelindeki M₃ reseptörler aracılığıyla damar endotelinden NO salınması ile gösterir. Endoteli sıyrılmış ya

da endotel disfonksiyonu görülen damarlarda NO salınamayacağı için tam tersine damarlarda kasılma oluşturur (Kayaalp, 2000; Süzer, 2002).

Pascoal ve Umans (1996) tarafından yapılan bir çalışmada preeklampsili hastalardan izole edilen küçük omental arterlerde asetilkolin gevşeme yanıtlarında kontrol grubuna göre azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durumun azalan NO sentezine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Dieye ve ark. (2002) gebe ve gebe olmayan Wistar sıçanlarda aort düz kas optimal bazal geriliminin 2 g ile elde edildiğini ve 2 g'da tüm ajanlara kontraksiyon yanıtının maksimum düzeylerde olduğunu saptamışlardır. Turgut (2007) preeklampsili sıçanlarda yaptığı bir araştırmada, torasik aorta düz kasında endotel-bağımlı asetilkolin (asetilkolin (10^{-11} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtlarının azaldığını saptamıştır.

Asetilkoline verilen cevap deneysel çalışmalarda yaygın olarak bu açıdan bir belirteç olarak kullanılmıştır. Asetilkolinin düz kaslar üzerine gevşetici etkileri konsantrasyon bağımlı ve kısmen NO aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (Doyle ve Duling 1997, Nguyen ve ark. 2013). Doyle ve Duling (1997) NO sentezi inhibisyonunun arteriollerin asetil koline olan lokal cevaplarını azalttığını, ancak başlangıç yanıtlarını etkilemediğini rapor etmişlerdir. Sıçanlarda kısa süreli intravenöz veya oral L-NAME uygulamasıyla oluşturulan NO sentez inhibisyonu sonucu modifiye edilmiş vazodilatatör gerimin hayvanları fenilefrin ve anjiotensin II gibi pressör agonistlere ve hipertansiyona aşırı duyarlı hale getirdiği saptanmıştır. Ancak, bu *in vivo* çalışmada asetil koline olan hipotensiv yanıtın NO inhibisyonundan etkilenmediği gözlenmiştir (López ve ark. 2011). *In vitro* bir çalışmada Dantas ve ark. (1999) norepinefrin ile kasılmış aort düz kaslarının asetil koline daha duyarlı olduklarını ve potasyum klorür (KCl) veya bir NO sintaz inhibitörü olan L-NMMA+ norepinefrin ile kontraksiyona uğratılmış aortik halkalarda asetil kolininin maksimal gevşemeye neden olduğunu saptamışlardır.

Fenilefrinle kontraksiyona uğratılan longitudinal prostat şeritlerinde asetil kolinin kümülatif uygulamaları (10^{-9} - 10^{-4} M) gevşemeye neden olmuştur. Asetil kolinin bu etkisi L-NAME, atropin ve bazı selektif muskarinik reseptör antagonistleri tarafından bloke edilmiştir. Buna göre gevşemenin kolinerjik ve yapısal NO sentezi aracılığıyla ve M_2 ve M_3 reseptörleri üzerinden gerçekleştiği düşünülmüştür (Nguyen ve ark. 2013).

Fenilefrin ile kasılmaya sevk edilen tavşan aort halkalarında asetil kolinin gevşetici cevap genliği dişilerde erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (Sánchez ve ark. 1996).

Das ve ark. (1999) endotel yokluğunda magnezyum ile indüklenen sıçan aorta düz kaslarındaki gevşemenin L-NAME ile engellenmesi üzerine bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, L-NAME ve dekzametazon arasında antagonistik etki gözlemlenmemişler, ayrıca

asetilkolin ve magnezyum ile indüklenen gevşeme üzerine L-NAME'nin reversal etkilerini de önemsiz bulmuşlardır.

2.5. Fenilefrin'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi

Fenilefrin α -1 adrenerjik reseptörleri direkt olarak güçlü bir şekilde etkiler ve damar düz kaslarında kasıcı etki yaparak sistolik ve diyastolik kan basınçlarını artırır. Yapılan birçok araştırmada sıçan torasik aortunda fenilefrinin kasıcı etkisi gösterilmiştir (Cicala ve ark, 2003, Kayaalp, 2000; Schneider ve ark, 2002).

Turgut (2007) sıçanlarda yaptığı bir araştırmada, fenilefrinin preeklampside torasik aorta düz kasında konsantrasyona bağlı olarak (10^{-10} - 10^{-4} M) kasılma meydana getirdiğini belirtmiştir.

Caudill ve ark. (1998), torasik aortada fenilefrine verilen endotel bağımlı kasılma yanıtında N-nitro-L-arginin ve çinko protoporfirin birliktede verilmesinin N-nitro-L-arginin'in tek başına uygulanmasından daha fazla artışa neden olduğunu belirlemişlerdir.

Erkek Wistar sıçanlarda lipopolisakkaritle indüklenen endotoksemi modelinde, gelişen hipotansiyon ya da fenilefrine hipotensif yanıt dexametazon uygulamasıyla düzeltilmiştir (di Villa Bianca ve ark. 2003). Sıçan aort halkalarında noradrenalinle indüklenen kontraksiyon üzerine phentolamin, prazosin ve WB 4101'in etkilerinin incelendiği çalışmada (Adeagbo ve Trigle, 1993) L-NAME ve dekzametazonun birbirleriyle antagonistik etkileşimlerde buldukları saptanmıştır.

Ma ve ark. (1999), L-NAME uygulanan gebe sıçanlarda plazma NO, prostasiklin ve angiotensin II seviyelerinin azaldığını, plazma endotelin ve tromboksan A_2 'nin arttığını saptamışlardır. Preeklampsili sıçanların aorta halkalarının fenilefrinin kontraktıl etkisine karşı daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, L-NAME uygulanan preeklampsili sıçanlarda ve uygulanmayan kontrol grubu arasında fenilefrinin maksimum kasılma yanıtı bakımından önemli bir fark saptamamışlardır. Fenilefrin ile α -1 adrenerjik reseptör etkileşiminin deneysel preeklampsisi modelinde değiştiğini belirtmişlerdir. Bu değişikliğin preeklampsili sıçanlarda gözlemlenen hipertansiyon ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

2.6. Sodyum Nitroprussid'in Damar Düz Kası Üzerine Etkisi

Organik nitrat grubunda olan ajanlardan sodyum nitroprussid (SNP) molekülü, bir demir iyonuna bağlı bir nitrazo (-NO) ve 5 siyanür (-CN) grubu içerir. Vücutta NO ve CN sular. NO metaboliti ile düz kas hücresinde gevşemeye neden olmaktadır. Hipertansif krizlerde ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan güçlü bir parenteral gevşeticidir. Hem arterler hem de venlerde vazodilatasyona neden olarak periferik direnci azaltan hızlı etkili ve kısa süreli bir antihipertansiftir (Tinker ve Michenfelder, 1976). Damar dışı düz kasları da gevşetir. Gevşetici etkisinde birçok mekanizma rol oynar. Potasyum kanallarını açmak suretiyle ve ayrıca membranda elektrojenik Na⁺ pompasını aktive etmek suretiyle düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon yapar. Reseptörle çalıştırılan kalsiyum kanallarından kalsiyum girişini inhibe eder. Ayrıca etkisini hücrede NO salgılanması veya enzim stimülasyonu sonucu guanilat siklaz aktivitesini artırarak gösterir. Sonuçta intrasellüler cGMP artar ve düz kas gevşemesi gerçekleşir (Kayaalp, 2000).

Nitroprussid düz kas hücresi içine girdikten hemen sonra denitrasyona uğrayarak NO oluşur. Oluşan NO, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin 5'-monofosfat oluşumunu artırır, cGMPda protein kinaz G'yi aktive eder. Ignarro ve Kadowitz (1985)'e göre protein kinaz G ile oluşan düz kas gevşemesi başlıca şu mekanizmaları içerir:

- a) Kalsiyumun hücre içi depolardan salınımının inhibisyonu
- b) Sodyum/kalsiyum karşılıklı değişiminin aktivasyonu
- c) Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu
- d) Kalsiyuma bağlı potasyum kanallarının aktivasyonu
- e) Fosfolipaz C'nin ve IP₃ oluşumunun inhibisyonu
- f) Miyozin hafif zincir inaktivasyonu

SNP, çok düşük dozda bile güçlü bir vazodilatör olup, yüksek dozda hipotansiyon yapma olasılığı vardır. Radial arter ile yapılan çalışmalarda SNP'nin gevşeme yanıtı oluşturmada nitrogliserine göre daha az etkili olduğu gözlenmiştir (He ve Yang, 1999; Zabeeda ve ark, 2001). Gebe sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada (Turgut, 2007), izole torasik aorta şeritleri submaksimal konsantrasyonda 10⁻⁵ M fenilefrin ile kasıldıktan ve kasılma dengeye ulaştıktan sonra kümülatif konsantrasyonlarda sodyum nitroprussid (10⁻¹²–10⁻⁷) ile konsantrasyona bağlı gevşeme yanıtlarının olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları bakımından, incelenen gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farklılığa rastlanmamıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma için Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK)'nden onay alındı. Araştırma, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Birimi'nde yürütüldü. Hayvan materyalini, 33'ü gebe ve 29'u gebe olmayan toplam 62 dişi Wistar albino sıçanı oluşturdu. Araştırmada, iki deney eş zamanlı olarak gerçekleştirildi. Deneme süresince hayvanlar 12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık, $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve %50-70 bağıl nem koşullarına sahip, semi-klimatize bir konvansiyonel deney ortamında barındırıldı. Hayvanların su ve yem ihtiyaçları *ad libitum* karşılandı.

3.1. Deney 1

Gebelik, çiftleştirilen dişilerde vajinal sperm kontrolüyle belirlendi. Sperm pozitif sıçanlar dört gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hayvanlar kontrol grubunu oluşturdu. Diğer gruplara gebeliğin 15. gününden itibaren 5 gün süreyle L-NAME (150 mg/kg/gün), dekzametazon (DEXA) (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) veya L-NAME + DEXA (150 mg/kg/gün + 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$) uygulandı. Kan basıncı deneyin 15. ve 19. günlerinde madde uygulamalarından önce girişimsel olmayan yöntemle kuyruktan ölçülerek kaydedildi. İkinci kan basıncı ölçümünden sonra bireysel metabolik kafeslere konulan hayvanlardan 24 saatlik idrar örnekleri toplandı (Resim 1). 20. günde eter ile ötenazi uygulanarak, torasik aortadan doku bütünlüğü bozulmamış şekilde 3-4 mm uzunluğunda damar şeritleri kesilerek alındı. Damar şeritlerinin her biri 37°C 'lik Krebs-bikarbonat solüsyonu içeren organ banyolarına asılarak izometrik kasılma ve gevşeme cevapları kaydedildi.

3.2. Deney 2

Birinci deneydeki hayvanlarla aynı zamanda ve aynı koşullar altında barındırılan gebe olmayan dişi hayvanlar yine aynı şekilde Kontrol, L-NAME, DEXA ve L-NAME ve DEXA olarak dört gruba ayrıldı. Serum fizyolojik, L-NAME, DEXA ve L-NAME

+ DEXA 1. deneydeki uygulamalarla aynı günlerde ve eşdeğer dozlarda verildi. Deneyin 15. ve 19. günlerinde hayvanların kan basıncı ölçümleri gerçekleştirildi, 20. günde idrar örnekleri alındı (Resim 1) ve sonrasında ötenazi uygulanarak nekropsi gerçekleştirildi. Torasik aortadan alınan örneklere deney 1'de uygulanan işlemler uygulandı.

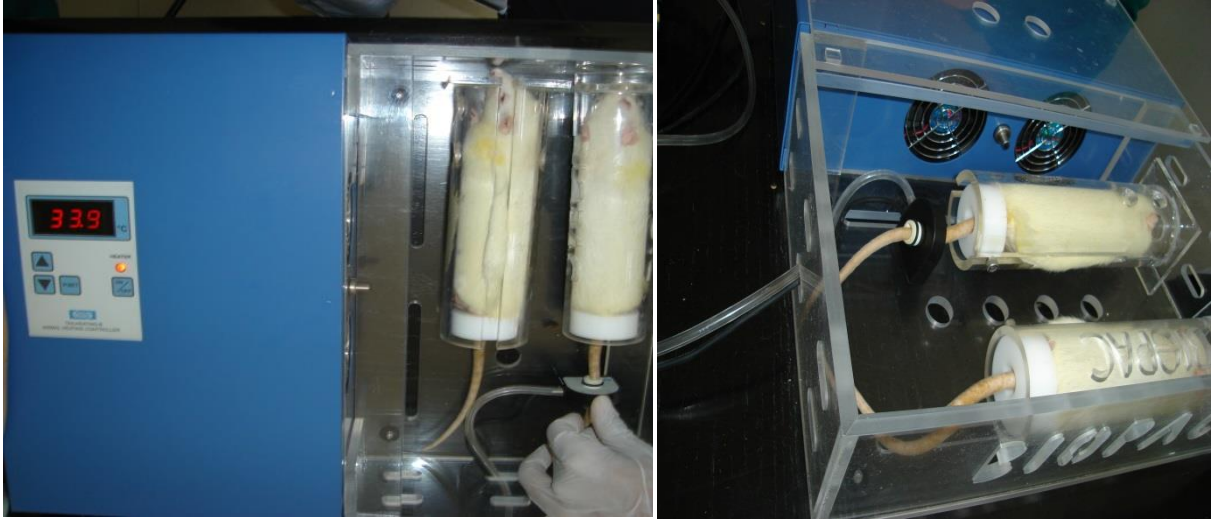
L-NAME 150 mg/kg dozda oral yolla, deksametazon 100 µg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara da eşit miktarda serum fizyolojik oral yolla uygulandı.



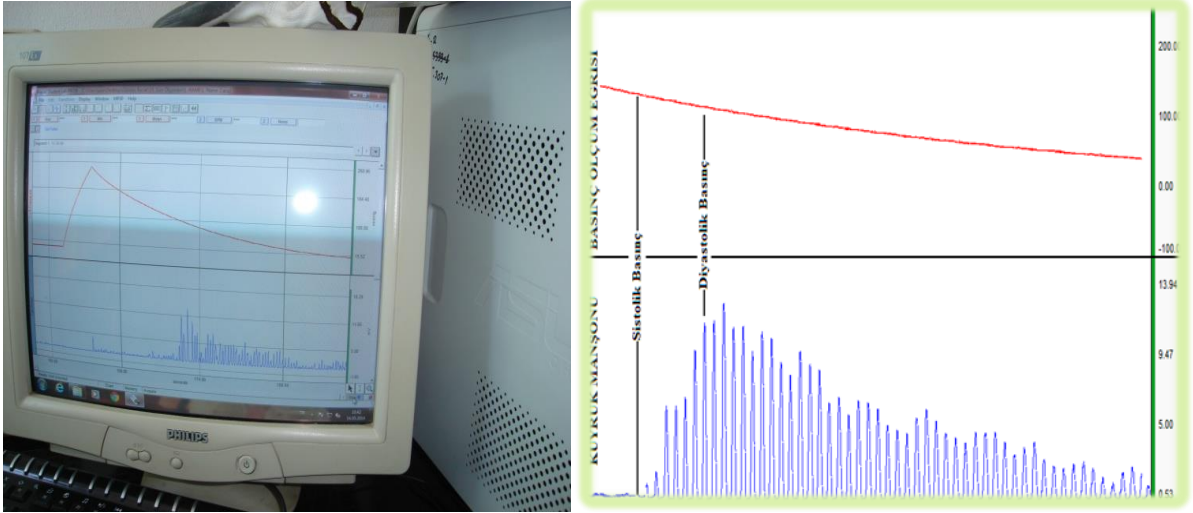
Resim 1. İdrar örneklerinin toplanması

3.3. Kan Basıncı Ölçümü

Hayvanların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kuyruktan indirekt yöntemle ölçüldü (NIBP 200-A, Commat®, Ankara, Türkiye). Sıçanlar ölçümden önce stres düzeylerini azaltmak ve kuyruklarını ısıtmak için 15-20 dakika süreyle ısıtmalı bir düzenekte bırakıldı (MAY TWC 02 Commat®, Ankara, Türkiye) (Resim 2). Kan basıncı ölçümleri oda sıcaklığında bulunan bir laboratuvarında düzenli dalga kaydının alınabildiği süreçte yapıldı ve bir bilgisayarda kaydedildi. Sıçanların her birinden en az 3 ölçüm alınarak değerlendirme yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde BIOPAC versiyon 3.7.2. programı (BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, USA) kullanıldı. Sistolik kan basıncının değerlendirilmesinde dalgaların yazdırıldığı ilk an, diyastolik basınç için de en yüksek düzeye ulaştığı andaki değerler kullanıldı (Resim 3).



Resim 2. Kan basıncı ölçülmesi işlemi



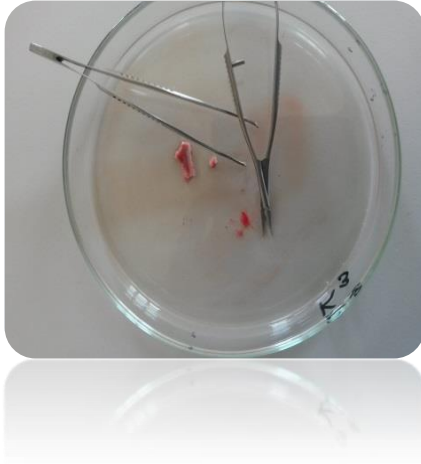
Resim 3. Bilgisayar ortamında kan basıncı dalgalarının değerlendirilmesi

3.4. İdrarda Protein Analizleri

Metabolik kafeslerde toplanan 24 saatlik idrarların miktarları ml cinsinden ölçüldü. İdrardaki protein değerlerine strip ile bakıldı.

3.5. İzole Organ Banyosu Deneyleri

Eter ile anesteziye alınan hayvanlar servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü. Hayvanların göğüs boşluğu açılarak torasik aorta dikkatlice çıkartıldı ve +4°C’de soğutulmuş Krebs-bikarbonat solüsyonu içine bırakıldı (Resim 4-5). Çıkartılan damar parçalarının çevresindeki bağ doku dikkatlice temizlendi. Daha sonra bu damarlardan 3-4 mm’lik parçalar elde edildi.



Resim 4. Torasik aorta damar halkalarının hazırlanması



Resim 5. Damar halkalarının ipek ipliğe asılması

Torasik aorta halkaları, 37 °C’de %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımıyla sürekli olarak havalandırılan pH’sı 7,4 olan Krebs - bikarbonat solüsyonu (mM/L) (NaCl 119 mM, KCl 4,7 mM, MgSO₄ 1,5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, NaHCO₃ 25 mM, Glukoz 11 mM) içeren 10 ml’lik izole organ banyolarına konularak kuvvet transduserine asıldı (Resim 6).



Resim 6. İzole organ banyosu düzeneği.

Aorta halkaları organ banyosuna yerleştirildikten sonra 1,0 g istirahat gerilimi uygulanarak dinlenmeye bırakıldı. Dinlenme periyodunda 15 dk aralıklarla banyo ortamındaki solüsyon değiştirildi.



Resim 7. Damar halkalarının izole organ banyosu düzeneğine asılması ve kimyasal uygulamaları.

Dengeye ulaşıldıktan sonra banyolara sırasıyla, 10^{-8} - 10^{-4} M fenilefrin 2-3 dakika aralıklarla verilerek kasılmalar g olarak kaydedildi. Kasılma cevapları fenilefrin öncesindeki bazal damar gerimine oranlandı ve % değer olarak belirlendi. Daha sonra damar halkaları ikişer dakika aralıklarla üç kez yıkanarak 30 dakika dinlenmeye bırakıldı. Dinlenme süresi sonrasında 10^{-5} M fenilefrin ile damarlar kastırıldı. 5 dakika bekleme süresinden sonra banyolara sırasıyla 10^{-9} - 10^{-5} M asetilkolin 2-3 dakika aralıklarla verilerek endotel bağımlı gevşeme yanıtları ölçüldü. Ach gevşeme yanıtları 10^{-5} M fenilefrine verilen kasılma yanıtının %'si olarak değerlendirildi.

Asetilkolin gevşeme cevapları ölçüldükten sonra aynı prosedür düz kas bağımlı gevşeme cevapları için 10^{-9} - 10^{-5} M SNP ile uygulandı. Benzer şekilde SNP gevşeme yanıtları 10^{-5} M fenilefrin kasılmasının %'si olarak değerlendirildi (Resim 7).

Tablo 3. Çalışmada torasik aortada kullanılan kimyasal madde konsantrasyonları (M: Molar konsantrasyon)

Dozlar	Fenilefrin	Asetilkolin	Sodyum nitroprussid
1. doz	10^{-8} M	10^{-9} M	10^{-9} M
2. doz	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-8} M
3. doz	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-7} M
4. doz	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-6} M
5. doz	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-5} M

Damarlardaki kasılma ve gevşeme yanıtları BIOPAC MP 30 kayıt sisteminde kuvvet transdüseri (MAY FDT 05) aracılığı ile izometrik olarak ölçüldü. Elde edilen kayıtlar BIOPAC versiyon 3.7.2. programı (BIOPAC Systems, Inc. Aero Camino, USA) ile bilgisayar ortamında değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi SPSS 22.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İdrarda protein değerleri tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı verileri ile torasik aorta kasılma-gevşeme yanıtları tekrarlayan ölçümler için varyans analizi ile test edildi. Girişimlerin etkili olduğu durumlarda farkın hangi gruptan veya gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla *post hoc* çoklu karşılaştırmalarda Duncan testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Kan Basıncı

Tekrarlayan ölçümler için varyans analizinde gebelik bir faktör olarak alındığında gebeliğin etkisi önemsiz bulundu. Bu nedenle gebe ve gebe olmayan sıçanlar kendi içerisinde değerlendirildi.

4.1.1. Gebe Sıçanlarda Kan Basıncı

Gebe sıçanlarda deneyin 15. ve 19. günlerinde yapılan ölçümlerde saptanan ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Zaman içinde tekrarlayan ölçümler için varyans analizi sonuçları zamanın gebe hayvanların sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine istatistiksel açıdan önemli bir etkisinin olmadığını ve zaman ile girişimler arasında önemli bir etkileşimin bulunmadığını gösterdi.

Deneyin 15. gününde girişimlerden önce ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel bakımdan önemli bir fark bulunmadı. Ancak, girişimlerin deneyin 19. gününde yapılan ölçümlerde saptanan diyastolik kan basıncı ortalama değerlerini etkilediği görüldü ($P < 0,043$). Diyastolik kan basıncı ortalama değerleri için DEXA ile L-NAME + DEXA grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görüldü ($P = 0,044$). Subjeler arası etkiler testinde de girişimlerin diyastolik kan basıncı üzerine etkileri önemliydi ($P = 0,035$).

Tablo 4. Gebe sıçanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri [mmHg]

Gruplar	Kontrol	L-NAME	DEXA	L-NAME+DEXA
Ölçüm Zamanı	Sistolik kan basıncı değerleri [$\bar{X} \pm S\bar{x}$]			
15. gün	165,38 \pm 18,84	144,67 \pm 11,09	150,0 \pm 19,28	154,56 \pm 20,43
19. gün	151,57 \pm 10,26	142,50 \pm 18,15	143,78 \pm 15,92	161,22 \pm 18,38
Ölçüm Zamanı	Diyastolik kan basıncı değerleri [$\bar{X} \pm S\bar{x}$]			
15. gün	134,50 \pm 18,45	118,33 \pm 13,80	118,0 \pm 18,29	125,67 \pm 14,77
19. gün	123,29 \pm 05,47 ^{ab}	117,38 \pm 14,61 ^{ab}	115,44 \pm 11,18 ^a	132,22 \pm 16,09 ^b

^{a_b}: $P < 0,05$

4.1.2. Gebe Olmayan Sıçanlarda Kan Basıncı

Gebe olmayan dişi sıçanlarda deneyin 15. ve 19. günlerinde yapılan ölçümlerde saptanan sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri grup ortalamaları Tablo 5'de gösterilmiştir. Zaman içinde tekrarlayan ölçümler için varyans analizi zamanın sistolik (P=0.011) ve diyastolik (P=0.001) basınca etkisinin önemli olduğunu ve zaman ile girişimler arasında da bu açıdan önemli bir etkileşimin bulunduğunu gösterdi (P=0.005).

Deneyin 15. gününde ölçülen ortalama sistolik (P=0.006) ve diyastolik (P=0.032) kan basıncı değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulundu. Buna karşın 19. gün ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri için gruplar arasında bir fark saptanmadı. *Post hoc* karşılaştırmalar, 15. gündeki ortalama sistolik kan basıncı değerleri için farkın L-NAME + DEXA grubundan kaynaklandığını ve bu grubun ortalama sistolik kan basıncı değerinin kontrol ve DEXA grupları değerlerinden önemli ölçüde düşük olduğunu gösterdi (sırasıyla: P=0.010 ve P=0.018). Kontrol grubunun ortalama diyastolik kan basıncı değerinin L-NAME grubunun ortalama diyastolik kan basıncı değerinden daha yüksek olduğu bulundu (P=0.035).

Tablo 5. Gebe olmayan sıçanlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri [mmHg]

Gruplar	Kontrol	L-NAME	DEXA	L-NAME+DEXA
Ölçüm Zamanı	Sistolik kan basıncı değerleri [$\bar{X} \pm S \bar{x}$]			
15. gün	148,29 ± 16,70 ^a	146,29 ± 10,08 ^{ab}	133,14 ± 07,03 ^a	122,25 ± 19,64 ^b
19. gün	135,57 ± 20,07	153,43 ± 12,31	150,86 ± 10,89	151,14 ± 22,70
Ölçüm Zamanı	Diyastolik kan basıncı değerleri [$\bar{X} \pm S \bar{x}$]			
15. gün	122,57 ± 14,55 ^a	117,71 ± 08,12 ^{ab}	109,0 ± 09,13 ^{ab}	104,38 ± 14,46 ^b
19. gün	115,57 ± 15,97	132,29 ± 13,09	119,29 ± 10,08	135,43 ± 22,84

^{a_b}: **P<0,05**

4.2. İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri

4.2.1. Gebe Sıçanlarda İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri

Gebe sıçanlardan alınan 24 saatlik ortalama idrar miktarı ve idrardaki protein miktarı değerleri Tablo 6'da belirtilmiştir. Girişimlerin 24 saatlik ortalama idrar miktarı değeri üzerine önemli bir etkisi olmadı. Ancak, uygulamaların idrarla atılan protein üzerine etkileri önemliydi ($P=0,010$). *Post hoc* karşılaştırmalar idrardaki ortalama protein değerleri bakımından DEXA ve L-NAME + DEXA grupları arasındaki farkın önemli olduğunu gösterdi ($P=0,005$).

Tablo 6. Gebe sıçanların ortalama günlük idrar miktarı (ml) ve idrardaki protein değerleri [mg/dL]

Ölçümler	İdrar Miktarı [$\bar{X} \pm S\bar{x}$]	İdrar Protein Değerleri [$\bar{X} \pm S\bar{x}$]
<u>Gruplar</u>		
Kontrol	2,59 ± 3,48	0,80 ± 0,84 ^{ab}
L-NAME	5,25 ± 7,31	1,00 ± 0,00 ^{ab}
DEXA	4,83 ± 5,86	0,33 ± 0,71 ^a
L-NAME+DEXA	3,56 ± 1,74	1,75 ± 0,89 ^b

^{a_b}: **P<0,05**

4.2.2. Gebe Olmayan Sıçanlarda İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri

Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) sonuçları gebe olmayan dişi sıçanlarda girişimlerin 24 saatte çıkartılan ortalama idrar miktarı ve idrardaki protein miktarı değerleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını gösterdi (Tablo 7).

Tablo 7. Gebe olmayan sıçanların ortalama günlük idrar miktarları (ml) ve idrardaki protein değerleri [mg/dL]

Ölçümler	İdrar Miktarı [$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$]	İdrar Protein Değerleri [$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$]
<u>Gruplar</u>		
Kontrol	5,98 ± 7,49	1,25 ± 0,50
L-NAME	4,14 ± 4,88	1,40 ± 1,14
DEXA	6,71 ± 2,74	0,43 ± 0,79
L-NAME+DEXA	7,30 ± 6,90	1,00 ± 0,82

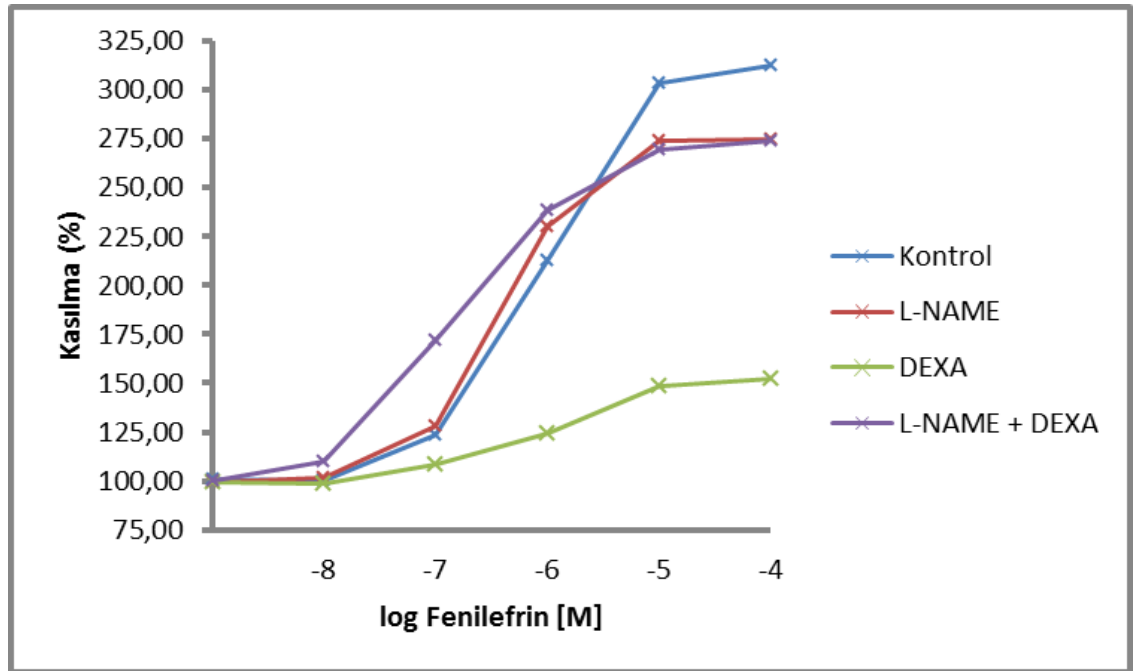
4.3. Torasik Aorta İzometrik Kasılma ve Gevşeme Cevapları

4.3.1. Fenilefrin Kasılma Yanıtları

4.3.1.1. Gebe sıçanlarda fenilefrin kasılma yanıtları

Gebe sıçanlarda fenilefrine karşı gelişen torasik aort düz kas yanıtları Şekil 3 ve Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tekrarlayan ölçümler için varyans analizi fenilefrin kasılma yanıtlarında zaman, grup ve zaman-grup etkileşiminin önemli olduğunu (sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.05$) ortaya koydu. *Post hoc* karşılaştırmalar 10^{-5} ve 10^{-4} M fenilefrin konsantrasyonuna bağlı kasılma yanıtı bakımından kontrol ile DEXA grupları arasındaki farkın önemli ($P < 0,05$) olduğunu gösterdi.



Şekil 3 . Gebe sıçanlar torasik aorta halkaları fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm S_x).

Tablo 8. Gebe sıçanlardan elde edilmiş torasik aorta damar parçalarına verilen değişik fenilefrin konsantrasyonlarına bağlı izometrik kasılma yanıtları (%)

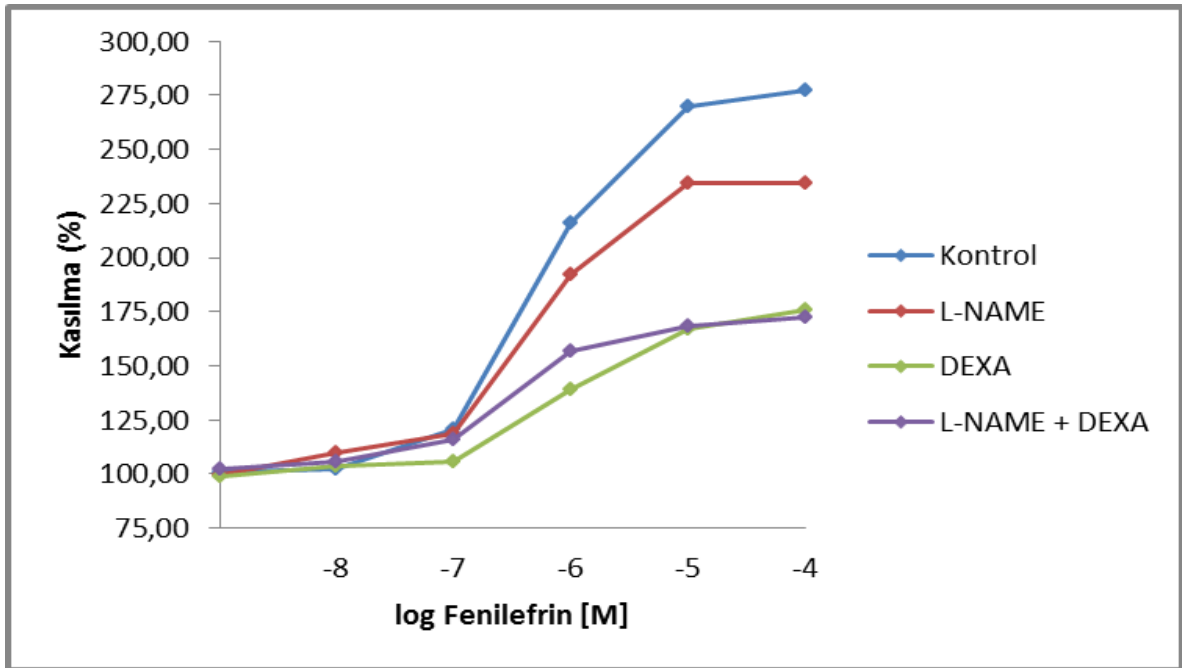
Gruplar	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-4} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	100,00±0,00	123,44±18,09	212,61±47,75	303,19±53,60 ^a	312,80±48,11 ^a			
L-NAME	101,72±1,72	128,03±12,54	230,25±75,43	274,37±87,94 ^{ab}	274,49±87,92 ^{ab}	<0.001	0.039	0.024
DEXA	98,25 ± 1,75	108,05±7,71	124,46±12,81	148,36±22,83 ^b	152,59±25,81 ^b			
L-NAME + DEXA	109,86±10,37	172,10±28,93	238,40±43,14	269,27±45,96 ^{ab}	273,79±46,59 ^{ab}			
P değeri (Post hoc)	0,736	0,068	0,080	0,033	0,018			

a, b: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası farklar önemlidir (P<0,05).

4.3.1.2. Gebe olmayan sıçanlarda fenilefrin kasılma yanıtları

Gebe olmayan sıçanlardaki fenilefrine karşı oluşturulan torasik aort düz kas yanıtları Şekil 4 ve Tablo 9'de belirtilmiştir.

Tekrarlayan ölçümler için varyans analizi fenilefrin kasılma yanıtlarında zaman ve zaman-grup etkileşiminin önemli olduğunu (sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0.05$) ortaya koydu. *Post hoc* karşılaştırmalar 10^{-5} ve 10^{-4} M konsantrasyonuna bağlı kasılma yanıtı bakımından kontrol ile L-NAME + DEXA grupları arasındaki farkın önemli ($P < 0.05$) olduğunu gösterdi. Diğer taraftan, 10^{-8} , 10^{-7} ve 10^{-6} M konsantrasyonunda fenilefrin uygulaması sonucu ulaşılan maksimal kasılma cevapları açısından gruplar arasında, istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$).



Şekil 4. Gebe olmayan sıçanlar torasik aorta halkaları fenilefrin (10^{-8} - 10^{-4} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm S.x).

Tablo 9. Gebe olmayan sıçanlardan elde edilmiş torasik aorta damar parçalarına verilen değişik fenilefrin konsantrasyonlarına bağlı izometrik kasılma yanıtları (%)

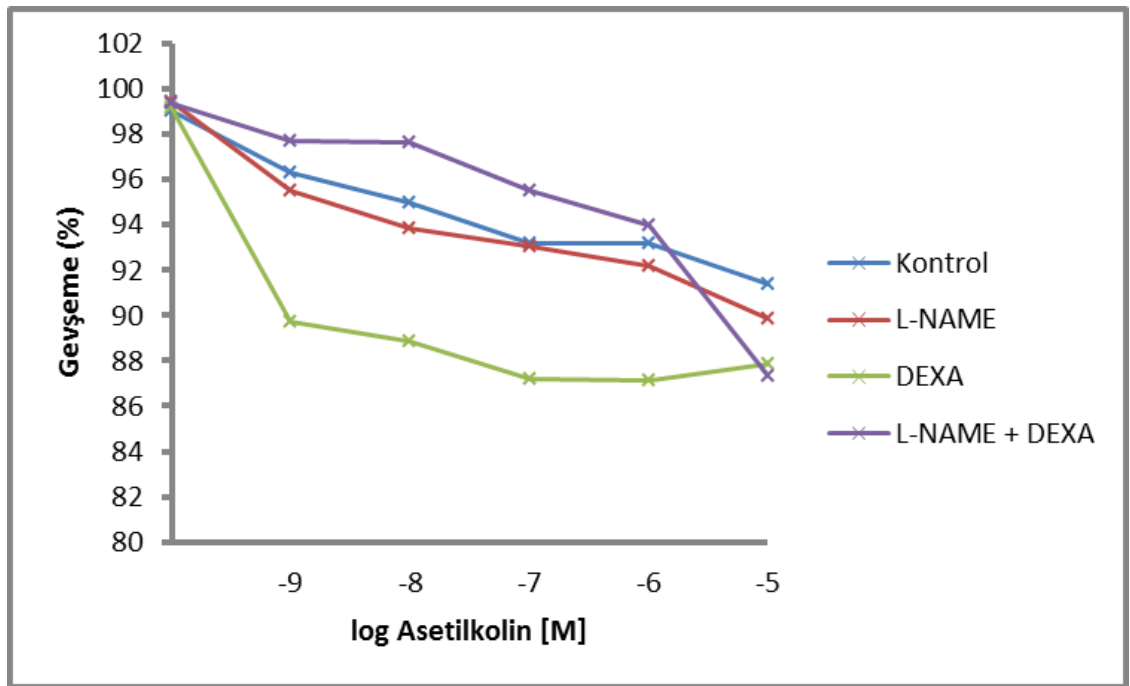
Gruplar	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-4} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	102,18±2,18	120,66±8,11	216,32±38,80	269,68±38,30 ^a	277,11±37,75 ^a			
L-NAME	109,93±7,87	118,53±7,63	192,29±17,55	234,34±30,38 ^{ab}	234,52±30,89 ^{ab}			
DEXA	103,99±4,03	105,69±4,04	139,30±8,82	167,32±17,08 ^{ab}	175,83±16,39 ^{ab}	<0.001	0.053	0.049
L-NAME + DEXA	105,50±4,35	115,82±6,31	156,73±18,14	168,56±18,13 ^b	172,55±18,73 ^b			
P değeri (Post hoc)	0,736	0,531	0,166	0,027	0,030			

4.3.2. Asetilkolin Gevşeme Yanıtları

4.3.2.1. Gebe sıçanlarda asetilkolin gevşeme yanıtları

Gebe sıçanların torasik aorta düz kasının asetil koline verdiği izometrik gevşeme cevapları Şekil 5 ve Tablo 10'da özetlenmiştir.

Gebe sıçanlardan alınan damar örneklerinde, asetil kolin etkisinin zamana bağlı değiştiği ($P < 0.01$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi.



Şekil 5. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm $S\bar{x}$).

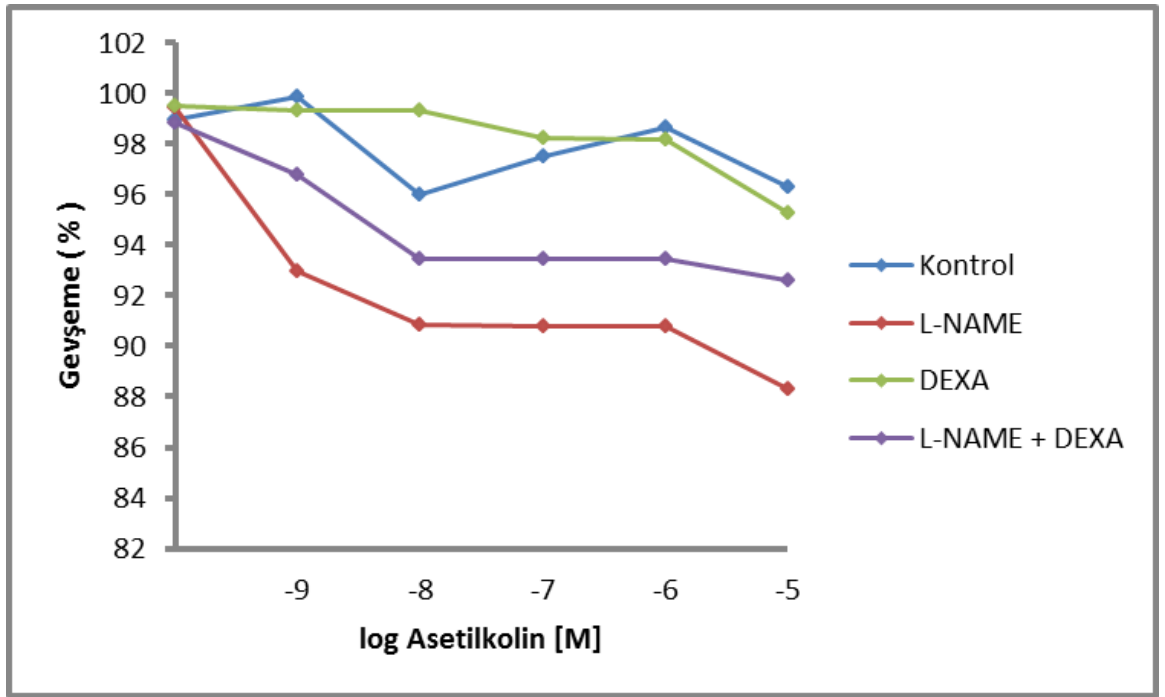
Tablo 10. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)

Gruplar	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	95,70 \pm 2,78	94,13 \pm 4,12	92,08 \pm 6,03	92,08 \pm 6,03	89,98 \pm 5,84	0.006	0.501	0.647
L-NAME	94,90 \pm 2,88	92,94 \pm 4,27	92,07 \pm 4,77	91,06 \pm 5,83	88,42 \pm 4,98			
DEXA	88,76 \pm 5,58	87,86 \pm 4,99	86,03 \pm 4,81	85,92 \pm 5,11	85,92 \pm 5,11			
L-NAME + DEXA	97,71 \pm 1,36	97,62 \pm 1,41	95,52 \pm 2,15	93,96 \pm 2,77	87,34 \pm 4,66			

4.3.2.2. Gebe olmayan sıçanlarda asetilkolin gevşeme yanıtları

Gebe olmayan sıçanların torasik aorta düz kasının asetilkoline verdiği izometrik gevşeme cevapları Şekil 6 ve Tablo 11'de gösterilmiştir.

Gebe olmayan sıçanlardan alınan damar örneklerinde, asetil kolin etkisinin zamana bağlı değiştiği ($P < 0.001$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi.



Şekil 6. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm S \bar{x}).

Tablo 11. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının asetilkolin (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)

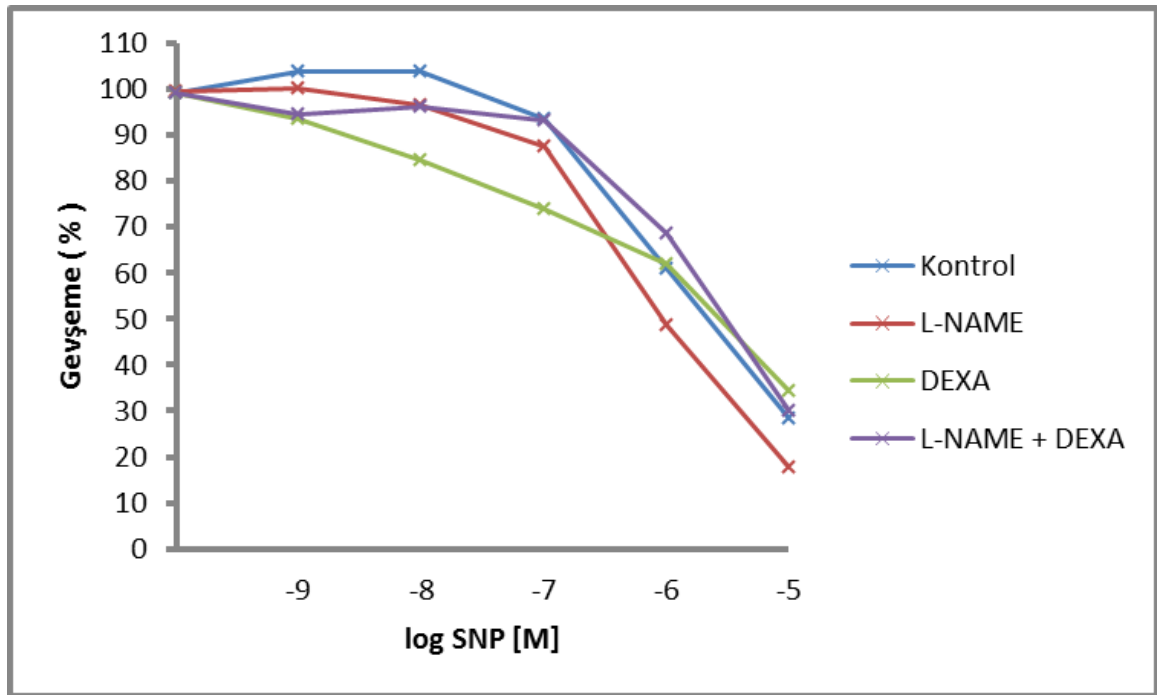
Gruplar	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	99,82 ± 0,18	95,18 ± 2,52	94,75 ± 2,71	92,60 ± 2,48	89,77 ± 3,38	<0.001	0.483	0.613
L-NAME	92,96 ± 1,93	90,83 ± 2,56	90,80 ± 2,55	90,80 ± 2,55	88,30 ± 2,65			
DEXA	99,23 ± 0,67	99,23 ± 0,77	97,99 ± 1,35	97,91 ± 1,41	94,55 ± 3,30			
L-NAME + DEXA	96,48 ± 2,72	92,78 ± 5,03	92,78 ± 5,03	92,78 ± 5,03	91,83 ± 4,87			

4.3.3. Sodyum Nitroprussid Gevşeme Yanıtları

4.3.3.1. Gebe sıçanlarda sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları

Gebe sıçanlarda değişik dozlarda SNP uygulamasına verilen izometrik gevşeme yanıtları grup ortalama değerleri Şekil 7 ve Tablo 12'de gösterilmiştir.

Gebe sıçanlardan alınan damar örneklerinde, SNP etkisinin zamana bağlı değiştiği ($P < 0.001$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi.



Şekil 7. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm $S_{\bar{x}}$).

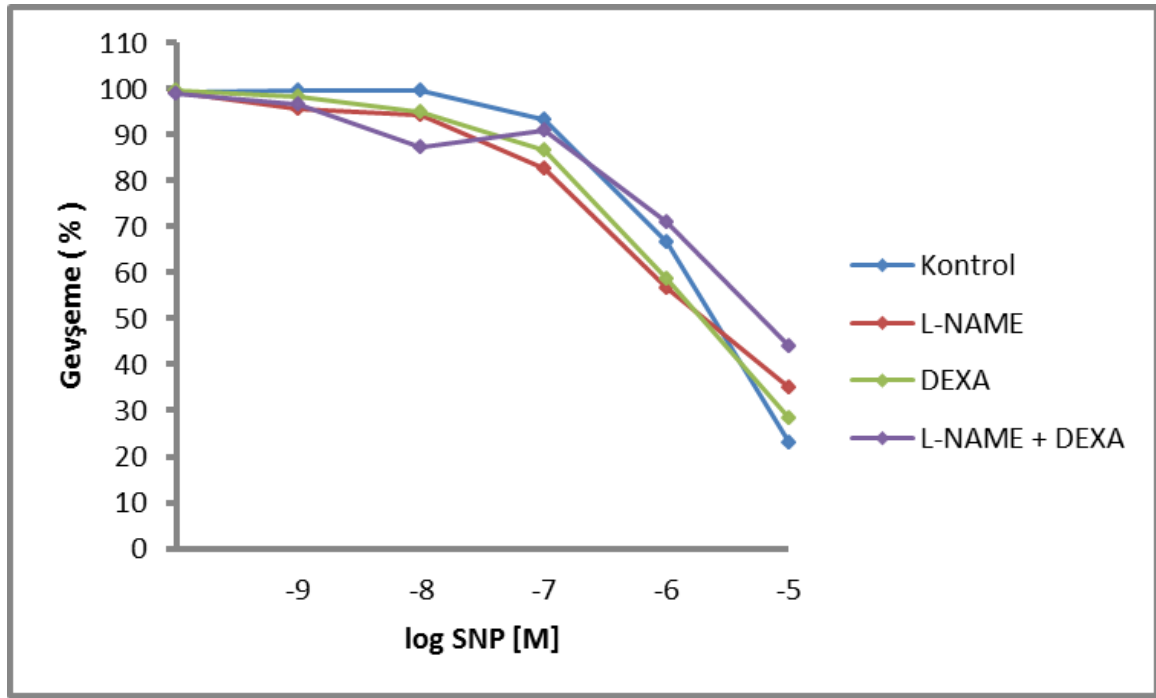
Tablo 12. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)

Gruplar	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	103,88 \pm 3,88	103,88 \pm 3,88	93,45 \pm 3,62	60,92 \pm 10,51	28,26 \pm 12,97			
L-NAME	100,32 \pm 1,90	96,71 \pm 3,33	87,63 \pm 5,90	48,59 \pm 5,62	17,72 \pm 4,43	<0.001	0.487	0.086
DEXA	93,54 \pm 2,77	84,47 \pm 7,98	73,92 \pm 7,47	61,85 \pm 7,67	34,40 \pm 9,05			
L-NAME + DEXA	94,64 \pm 3,70	96,34 \pm 4,56	93,14 \pm 5,63	68,60 \pm 5,23	29,93 \pm 7,08			

4.3.3.2. Gebe olmayan sıçanlarda sodyum nitroprusid gevşeme yanıtları

Gebe olmayan sıçanlarda değişik dozlarda SNP uygulamasına verilen izometrik gevşeme yanıtları grup ortalama değerleri Şekil 8 ve Tablo 13'de gösterilmiştir.

Gebe olmayan sıçanlardan alınan damar örneklerinde, SNP etkisinin zamana bağlı değiştiği ($P < 0.001$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi.



Şekil 8. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) doz- yanıt eğrisi (Ortalama \pm S \bar{x}).

Tablo 13. Fenilefrin (10^{-5} M) ile kastırılmış gebe olmayan sıçanlara ait izole torasik aorta halkalarının SNP (10^{-9} - 10^{-5} M) gevşeme yanıtları (%)

Gruplar	10^{-9} M	10^{-8} M	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	P değeri		
	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	$[\bar{X} \pm S_x]$	Zaman	Grup	Zaman x Grup
Kontrol	99,56 \pm 2,35	99,56 \pm 4,88	93,37 \pm 3,91	66,70 \pm 5,99	22,96 \pm 6,45			
L-NAME	95,63 \pm 2,71	94,28 \pm 5,63	82,55 \pm 4,51	56,55 \pm 6,92	35,00 \pm 7,45	<0.001	0.595	0.135
DEXA	98,07 \pm 2,87	94,93 \pm 5,98	86,47 \pm 4,79	58,53 \pm 7,34	28,47 \pm 7,90			
L-NAME + DEXA	96,56 \pm 2,45	87,40 \pm 5,10	90,87 \pm 4,08	71,02 \pm 6,26	44,10 \pm 6,73			

5. TARTIŞMA

5.1. Kan Basıncındaki Değişiklikler

Gebe ve gebe olmayan sıçanlarda L-NAME, DEXA ve L-NAME + DEXA kombinasyonunun sistemik kan basıncı üzerine etkileri değerlendirildiğinde, bu girişimlerin hayvanların sistemik kan basıncı üzerinde önemli etkilerinin olmadığı ayrıca gebeliğin etkisinin de önemsiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Birçok araştırmacı (Nathan ve ark., 1995; Ahokas ve Sibai, 1992; Molnar ve Hertelendy, 1992) NG-monomethyl-L-arginine (LNMMA) kullandıkları denemelerinde, gebe sıçanlarda kan basıncı değerlerini gebe olmayan sıçanlara göre daha düşük değerlerde bulmuşlardır. Bunun yanı sıra, Allen ve ark (1994) ise LNMMA kullanılan gebe olmayan sıçanlarda kan basıncı değerinin gebe sıçanlara göre daha yüksek değerde olduğunu bildirmiştir. Talebianpoor ve Mirkhani (2012) L-NAME uygulanan gebe sıçanlarda gebeliğin 13, 15, 18 ve 21. günlerinde sistolik kan basıncı değerinin, L-NAME uygulanmayan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Takiuti ve ark. (1999), L-NAME uygulanan ve uygulanmayan kontrol grubu gebe sıçanlarda aklimatizasyon periyodunda kan basıncı değerlerini sırasıyla 115.86 mmHg ve 113.28 mmHg olarak, gebeliğin üçüncü haftasında ise kan basıncı değerlerini yine aynı sırayla 137.98 mmHg ve 98.43 mmHg olarak tespit etmişler ve gruplar arasındaki bu farklılıkları istatistiksel olarak önemsiz bulmuşlardır. Kan basıncındaki düşüş, gebe insan ve hayvanlarda karakteristiktir. Wistar sıçanlarda gebeliğin son döneminde kan basıncında daha fazla düşüş gözlenmiştir. Bu sonuç, diğer literatürler ile (Molnar ve Hertelendy, 1992; Chu ve Beilin, 1993; Ahokas ve Sibai, 1992; Allen ve ark., 1994; Baylis ve Davinson, 1990; Baylis ve Engels, 1992) uyum içindedir. Bu durum aynı zamanda, hipertansiyon oluşturmak için uygulanan diğer hayvan modelleri (kendiliğinden hipertansif sıçanlar (spontan hipertansif sıçanlar, SHR, DOCA-tuz, Goldblatt sıçanlar gibi) tarafından da ortaya konmuştur (Takiuti ve ark., 1999). Kan basıncındaki bu düşüş, periferal damar direncindeki azalma ve vazoaaktif maddelere karşı vasküler reaktivite ile açıklanmıştır.

L-arjinin analogları L-NAME, L-NNA ve L-NMMA kullanılarak NOS blokajı ile hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda, farklı NOS inhibitörleri, kullanılan farklı dozlar, farklı uygulama süreleri ve veriliş yolları ile deney hayvanlarının cinsiyeti ve yaşının kan basıncı

bulgularını etkilediğini saptanmıştır. Gülhan (2014), sıçanlarda kronik hipertansiyon modeli oluşturmak için en uygun L-NAME dozu 40 mg/kg/gün olarak belirlemiştir.

Başka bir çalışmada (Moran ve ark, 2009), hipertansif sıçanlara, NOS inhibitörü olan L-NAME içme suyu ile birlikte 30 mg/kg/gün dozda 21 gün süresince verilmiştir. Çalışma sonucunda, L-NAME verilen grupta kan basıncı değerinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir .

Ma ve ark (1999) L-NAME uygulanan gebe sıçanlarda, gebelikle indüklenen hipertansiyonda ortaya çıkan benzer fizyolojik belirtiler gözlemlemiştir. Araştırmacılar, bu benzer belirtileri sistolik kan basıncındaki (140.6 +/- 3.8 mmHg) artış ve trombosit sayısındaki ((533 +/- 42) x 10⁹/L)) düşüş olarak saptamışlardır.

Takiuti ve ark. (1999), gebe olmayan sıçanlarda kan basıncı değerleri bakımından L-NAME uygulanan ve uygulanmayan kontrol grubu arasındaki farklılıkları önemsiz bulmuşlardır. Ancak, gebeliğin üçüncü haftasında gebe olmayan ve L-NAME uygulanan grupta kan basıncı değeri (154.37 mmHg), L-NAME uygulanmayan kontrol grubuna göre (109.89 mmHg) daha yüksek değerde ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar, mekanizmaları farklılıklar gösterse de, L-NAME ve dekzametazonun genellikle sistemik sistolik ve diyastolik kan basınçlarında yükselmeye neden olduğunu ortaya koymaktadır (Kemse ve ark, 2014, Tain ve ark, 2014, Safaeian ve ark, 2015a). Ayrıca, bu iki madde birlikte uygulandıklarında sinerjik etkiler göstermekte, dekzametazon L-NAME'in etkilerini güçlendirmektedir (Whitworthve ark, 1990; When ve ark, 2000; Lou ve ark, 2001). Dekzametazon ve L-NAME ile NO inhibisyonunun kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin birçok faktör tarafından programlandığı da görülmektedir. Gebelik, beslenme rejimi ve hipertansiyon bu faktörler arasında yer alır. Normal gebeliğin doğası gereği sistemik direnç azalmaktadır (Podjarny ve ark. 2004). Beslenme, özellikle yaşamın erken döneminde yaşanan yetersiz veya dengesiz beslenme problemleri kardiyovasküler sistemi direnç artışı yönünde ön-programlar ve sonuç olarak ileri yaşlarda hipertansiyon ile karakterize kardiyovasküler sistemin fizyopatolojik mekanizmalarında belirleyici bir role sahiptir (Thornburg ve ark. 2010). Gebeliğin de kardiyovasküler sistemde L-NAME ve dekzametazona duyarlılığı değiştirdiği bu sistem üzerine etkilerini modifiye ettiği konusunda birçok çalışma bulunmaktadır (Malee ve Mellon, 1991; Nathan ve ark, 1995; Losonczy ve ark, 1996; Troiano ve ark, 2016). Baylis ve ark. (1992) sıçanlarda günde 5 mg/kg dozda L-NAME'yi sekiz hafta boyunca kullandıkları çalışmalarında, bu maddenin hayvanlarda stabil hipertansiyon ve glomerüloskleroz gelişimine neden olduğunu belirlemiştir. Ribeiro ve ark. (1994) da günde 70 mg/kg dozunda

verdikleri L-NAME'nin sıçanlarda oldukça ağır bir hipertansiyona yol açtığını ve glomerüler iskemi, glomerüloskleroz gibi patolojilerin de buna eşlik ettiğini saptamışlardır. Yapılan başka bir araştırmada da, L-NAME'nin oral yoldan uzun süre uygulanmasının glomeruloskleroz, glomeruler iskemi ve interstisyel infiltrasyon ve belirgin renal zedelenme ile birlikte seyreden hipertansiyon oluşturduğu saptanmıştır (Li ve ark, 1996). L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon, periferik vazokonstriksiyon nedeniyle artan vasküler direnç ile belirgindir. Biancardi ve ark. (2007), L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonun başlangıç evresinde ve sürdürülmesinde artan sempatik etkinliğin neden olduğu vazokonstriksiyonun rol oynadığını bildirmişlerdir.

Çalışmada yukarıda konu edilen literatür bildirimlerin aksine kan basıncında uygulamaların etkisini gözlemleyemedik. Sadece gebe sıçanlarda 19. günde diyastoloik kan basınçları açısından DEXA grubu (115 mmHg) ile L-NAME+DEXA grubu (132 mmHg) arasında fark bulundu ($p<0.05$). Gebe olmayan hayvanlarda 15. günde ölçülen ortalama sistolik ($P=0.006$) ve diyastolik ($P=0.032$) kan basıncı değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli bulunmasına rağmen bu gündeki ölçümler girişimlerden önce yapıldığı için bu farklılık girişimlerin etkisine bağlı değildir.

5.2. İdrar Miktarı ve İdrar Protein Değerleri

L-NAME (Li ve ark, 1996) ve dekzametazon (Miyazaki ve ark, 2013)'un diürece neden olduğu bilinmektedir. L-NAME'ye bağlı hipertansiyonda bir diğer genel bulgu da proteinüridir. İçme suyuyla 4-5 aylık erkek Sprague-Dawley sıçanlarına 21 gün süren kronik L-NAME ($39.6\pm 3.7 \mu\text{mol/kg/gün}$) uygulamasına bağlı olarak glomerülerfiltrasyon hızında bir azalmayla birlikte 24 saatlik idrar protein atılımında progresif bir artış görülmüş ve idrardaki protein miktarı 21. günde maksimum düzeye ulaşmıştır (Qiu ve ark, 1998). Changbin ve Baylis (2000), aynı yaşlardaki erkek Sprague-Dawley sıçanlarında 24 saatlik idrarda protein atılımını L-NAME ve L-NAME + DEXA uygulamasının artırdığını, ancak sadece dekzametazon uygulandığında idrar protein miktarının etkilenmediğini saptamışlardır. Miyazaki ve ark (2013), dekzametazon uygulamasının idrar miktarını 1.5 kat artırdığını rapor etmişlerdir.

Sıçanlar ve insanlardaki gebelik, plazma hacim genişlemesi, artmış glomerüler filtrasyon oranları, düşük kan basıncı ve vazoaaktif maddelere karşı azalmış vasküler reaktivite gibi bazı benzerlikler göstermektedir (Paller, 1984; Conrad, 1984; Blizzard ve Folk, 1990;

Metcalf ve ark, 1988). Sıçanlar, gebelik süresince hemodinamik değişiklikleri gösterebilmeleri açısından çalışmalar için iyi bir hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. Normal gebe insanlarda glomerüler filtrasyon oranı ve renal plazma akışı, gebe olmayanlara göre % 30-50 oranında daha yüksek değerler göstermektedir. Bununla birlikte, preeklampside proteinüri ve hipertansiyon ile ilişkili olarak renal hemodinamikler nispeten azalır, glomerüler filtrasyon oranı, renal plazma akışından daha belirgin şekilde etkilenir. (Irons ve ark., 1997).

Rogachev ve ark. (2001), sıçanlarda gebeliğin ortasında hem glomerüler filtrasyon oranı hem de renal plazma akışında %40 artışın olduğunu ve gebe sıçanlarda NOS inhibisyonunun böbrek hemodinamiklerini gebeliğin olmadığı dönemlerdeki seviyelerine döndürdüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuç, gebelik döneminde böbrek vazodilatasyonunda, NO ve vasodilatör prostaglandinler arasındaki etkileşimlerin olduğunu destekleyen bir kanıttır. Yapılan bir çalışma, östrojenin vasküler endotelde NO sentezini uyarabileceğini göstermiştir. Bunun altında yatan sebep anlaşılmasına rağmen, östrojenin endotelial NOS'u aktive ettiği belirtilmiştir (Chen ve ark, 1999). NOS izoformunun farelerde gebelik süresince tüm böbrekte arttığı bildirilmiştir (Alexander ve ark., 1999). Talebianpoor ve Mirkhani (2012)'nin sıçan preeklampsia modelinde tempol eklenmesinin aorta kontraksiyon cevabı üzerine etkileri üzerine yaptıkları bir çalışmada, gebeliğin 10. gününden itibaren L-NAME verilmesinin, preeklampsinin iki belirgin işareti olan hipertansiyonu ve proteinüriyi indüklediğini belirtmişlerdir.

Ma ve ark (1999) L-NAME uygulanan gebe sıçanlarda, gebelikle indüklenen hipertansiyondakine benzer belirtiler gözlemişlerdir. Araştırmacılar, idrar protein düzeyindeki (801.38 +/- 57.12 mg/L) artışı bu fizyolojik belirtilerden biri olarak saptamışlardır.

Çalışmada L-NAME, DEXA ve L-NAME + DEXA 5 gün süreyle uygulanmıştır. Her iki deneyde de 24 saatlik idrar miktarı girişimlerden etkilenmemiştir. Gebe sıçanlarda idrar protein atılımı en az DEXA, en çok L-NAME + DEXA grubunda görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$). Buna karşın gebe olmayan sıçanlarda girişimlerin idrarda protein miktarı üzerine önemli bir etkisi saptanmamıştır ($P > 0.05$).

5.3. Torasik Aorta İzometrik Kasılma ve Gevşeme Cevapları

5.3.1. Fenilefrin Kasılma Yanıtları

Çalışmada, gebe sıçanlarda fenilefrin kasılma yanıtlarında zaman, grup ve zaman-grup etkileşiminin (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.05$) ve 10^{-5} ve 10^{-4} M fenilefrin konsantrasyonuna bağlı kasılma yanıtı bakımından kontrol ile DEXA grupları arasındaki farkın ($P<0,05$) önemli olduğu saptandı. DEXA grubunun fenilefrin kasılma yanıtının kontrole göre daha düşük olduğu görüldü. Gebe olmayanlarda ise fenilefrin kasılma yanıtlarında zaman ve zaman-grup etkileşiminin (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.05$) ve 10^{-5} ve 10^{-4} M konsantrasyonuna bağlı kasılma yanıtı bakımından kontrol ile L-NAME + DEXA grupları arasındaki farkın ($P<0.05$) önemli olduğu bulundu. Benzer şekilde L-NAME + DEXA grubunun fenilefrin yanıtı kontrole göre daha düşüktü.

Fenilefrin düz kasları kontraksiyona sevkeden bir ajan olarak bilinmektedir ve kardiyovasküler düzenleme mekanizmalarıyla ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmalardan elde edilen bulgular fenilefrinin düz kaslar üzerine etkilerinin çeşitli faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir. Örneğin, beslenme tipi, cinsiyet ve *in vitro* çalışmalarda çevre sıcaklığı bu faktörler arasında sayılabilir (Jiménez-Altayó 2013). Sánchez ve ark. (1996) tarafından yapılan erkek ve dişi tavşanlardan alınan aort halkalarına epinefrinin kontraksiyon yapıcı etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, dişilerden elde edilen halkaların yanıtlarının amplitüdlerinin erkeklerden elde edilen yanıtlardakinden daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, L-NAME'nin fenilefrinin etkilerini önlediğini ve bu açıdan da erkek ve dişiler arasında farklılıklar olduğunu ve bunun NO sentezindeki farklılıklardan kaynaklandığını da rapor etmişlerdir. Oubain uygulanmış sıçanlarda aort, kuyruk arteri ve superior mezenterik arterlerin düz kaslarına fenilefrinin etkisi düz kasın lokalizasyonuna göre bölgesel farklılıklar göstermiştir (Rossoni ve ark, 2002). Lemos ve ark. (2002) Sprague-Dawley (SD) ve TGR (mRen-2)27 [mRen-2] (transgenik) sıçanlardan elde ettikleri aort örneklerinde yaptıkları çalışmada fenilefrinin aort düz kasları üzerine kontraktıl etkilerinin Angiotensin-(1-7) ve bradikinin aracıl olduğunu saptamışlardır. İzole sıçan aort halkalarında fenilefrin ile indüklenen maksimum kontraksiyonların amplitüdünü, indigo carmino uygulaması yükseltirken, L-NAME'nin kontraksiyon gücünü azalttığı görülmüştür (Choi ve ark. 2011). Yaşlanma eğilimi yavaş ve hızlı olan farelerde yapılan bazı çalışmalarda (Sánchez ve ark, 1996; Jiménez-Altayó ve ark, 2013; Cho ve ark, 2013), batı tipi diyetinin erken yaşlanan farelerde mezenter arterlerin kontraksiyonunda

azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca fenilefrinin etkilerinde NO'nun rolü olduğunu da vurgulamışlardır. Bazı çalışmalar (Nathan ark, 1995; Ma ve ark, 1999), gebe ve gebe olmayan sıçanlarda fenilefrinin vazokonstriktör etkisinin L-NAME uygulamasıyla değişmediğini göstermiştir.

5.3.2. Asetilkolin Gevşeme Yanıtları

Çalışmada, gebe ve gebe olmayan sıçanlardan alınan damar örneklerinde, asetil kolin etkisinin zamana bağlı değiştiği (sırasıyla $P<0.01$, $P<0.01$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi. Ayrıca asetilkolin konsantrasyonuna bağlı gevşeme yanıtı bakımından gruplar arasında fark bulunamadı.

Sıçan torasik aort preparatlarında 10^{-6} M fenilefrinle ön kasılmayı takiben verilen asetilkolin konsantrasyonlarına bağımlı olarak gevşeme cevaplarının olduğu belirlenmiştir (Anacak Yetik ve ark, 2007). Ma ve ark. (1999) sıçanlarda fenilefrin ile indüklenen kasılma sonrası asetilkolin konsantrasyonlarının (10^{-8} - 10^{-5}) aorta halkaları üzerine etkisini incelemişlerdir. Asetilkolinin maksimum gevşeme yanıtını L-NAME uygulanan grupta %66, L-NAME uygulanmayan kontrol grubunda ise %86 olarak saptamışlar ve gruplar arasındaki bu farklılığı istatistiksel olarak önemli ($P<0,001$) bulmuşlardır.

Yapılan çalışmalar NOS-inhibisyonu hipertansiyon modelinde etkisini endotel üzerinden gösteren asetilkolin gevşeme yanıtlarının azaldığını göstermektedir. (Zhao ve ark, 1999; Torok, 2000; Kuru, 2006; Dos santos ve ark, 2003; De Gennaro Colonna ve ark, 2006).

Takiuti ve ark. (1999) L-NAME uygulanan gebe sıçanlarda torasik aorta düz kasında 10^{-8} , 3×10^{-8} , 10^{-7} , 3×10^{-7} , 10^{-6} , 3×10^{-6} konsantrasyonlarındaki asetilkolin ile oluşturulan gevşeme yanıtlarını sırasıyla %1.37, 3.25, 5.51, 8.46, 11.58, 13.83; L-NAME uygulanmayan kontrol grubunda ise sırayla %35.68, 58.45, 66.42, 73.05, 76.05, 76.05 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada, L-NAME uygulanan ve uygulanmayan gebe sıçanlarda, torasik aorta düz kasında endotel-bağımlı asetilkolin gevşeme yanıtları bakımından farklılıklar istatistiksel anlamda önemli bulunurken, farklı doz uygulamasına bağlı olarak her iki grup içindeki farklılıklar ise istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Gevşeme yanıtlarının azalması, endotelin harap olmasına, NO/cGMP yolağında bir bozulmaya, endotelde bulunan reseptörlerin sayısında veya duyarlılığında bir azalmaya veya reseptör aracılı yanıt olarak oluşan endotelial NO sentez veya salınımındaki bir azalmaya bağlanmıştır. Gevşeme yanıtlarındaki bu azalmanın aynı zamanda endotel-kaynaklı gevşetici faktörlerin bazal ve indüklenmiş sentez

veya salınımında azalmaya bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca, bu etkinin endotel hücrelerindeki oksidatif strese bağlı olarak endotel disfonksiyonunun şekillenmesi ile de açıklanabileceğini vurgulamışlardır. St-Louis ve Sciotte (1992) kontrol grubundaki gebe sıçanlarda maksimum cevaptaki artış ya da duyarlılığın gebe olmayan sıçanlara göre daha fazla olmadığını belirtmişlerdir.

Sunulan çalışmada elde edilen veriler Takiuti ve ark. (1999)'nın bulguları ile çelişirken; St-Louis ve Sciotte (1992) tarafından elde edilen sonuçlar ile uyumlu gözüküştür.

5.3.3. Sodyum Nitroprussid Gevşeme Yanıtları

Gebe ve gebe olmayan sıçanlardan alınan damar örneklerinde, SNP etkisinin zamana bağlı değiştiği ($P < 0.001$) ancak grup ve zaman-grup etkileşimi açısından herhangi bir farklılığın olmadığı belirlendi. Ayrıca SNP konsantrasyonuna bağlı gevşeme yanıtı bakımından gruplar arasında fark bulunamadı.

Çalışma sonucu ile uyumlu olarak Kuru (2006) sıçanlarda NO vericisi olan SNP'nin kümülatif dozlarıyla ($10^{-9} - 10^{-5}$ M) elde edilen doz-yanıt eğrilerinde ve düz kas gevşeme yanıtları arasında önemli bir farklılığın olmadığını bildirmiştir. Benzer yaklaşım ile yapılan bazı çalışmalarda da SNP yanıtları açısından NOS-inhibisyonu hipertansiyon modelinde istatistiksel anlamda önemli bir farklılık bulunmamıştır (Holecyova ve ark. 1996; De Gennaro Colonna, 2002; dos Santos ve ark, 2003).

Dantas ve ark. (1999) norepinefrin ile kasılmış aort düz kaslarının asetil koline daha duyarlı olduğunu ve KCl veya bir NO sintaz inhibitörü olan L-NMMA + norepinefrin ile kontraksiyona uğratılmış aortik halkalarda SNP'nin (10^{-10} - 10^{-6}) gebe ve gebe olmayan sıçanlarda maksimal gevşemeye neden olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, gebe ve gebe olmayan sıçanlardan alınan damarlarda SNP gevşeme yanıtı bakımından istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlememişlerdir. Çalışmada elde edilen sonuçlarla benzer olarak bazı araştırmalarda da (Pascoal ve ark, 1995; Gerber ve ark, 1998), gebe ve gebe olmayan sıçanlardan alınan arterler arasındaki NO donörlerine duyarlılıkta herhangi bir değişikliğin olmadığı, SNP'nin indüklediği gevşemede hiçbir farklılığın gözlenmediği belirtilmiştir. Tawfik ve ark (2008), dişi Long Evans sıçanlarda yaptıkları bir araştırmada, koroner arterlerde SNP konsantrasyonuna bağlı olarak endoteldeki bağımsız gevşemeyi değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, hem gebe sıçanlardan hem de gebe olmayan sıçanlardan

alınan koroner arterlerde SNP'nin indüklediği gevşeme yanıtlarının benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Honda ve ark (1998) gebe ve gebe olmayan sıçanlarda norepinefrin ile kontraksiyona uğratılmış aorta halkalarda SNP'nin (10^{-11} - 10^{-5}) maksimal gevşemeye neden olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, hem gebeliğin 21. günündeki sıçanların hem de östrus gösteren sıçanların kümülatif SNP gevşeme yanıtlarının, metöstrus dönemindeki sıçanlara göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bunun yanı sıra, 21.günde gebe ratlardan alınan torasik aortadaki gevşeme yanıtının, diğer gebelik dönemlerindeki (7. ve 14. günler) torasik aorta gevşeme yanıtlarından istatistiksel anlamda daha düşük değerde olduğunu da bildirmişlerdir.

Engin (2010), vasküler düz kasta direkt bir etki ile gevşeme oluşturan SNP (10^{-9} - 10^{-4} M)'nin NA ile prekontrakte edilen izole insan radyal arter halkalarında konsantrasyon bağımlı gevşetici etkiye neden olduğunu bildirmiştir.

Başka bir çalışmada (De Gennaro Colonna, 2006) ise SNP yanıtları açısından NOS-inhibisyonu hipertansiyon modelinde istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğu belirlenmiştir. Ma ve ark. (2003), sıçan torasik aortasında SNP'nin gevşetici etkisinin olduğunu saptamışlardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada literatür verilere paralel olarak hayvan modeli olarak sıçan seçildi. L-NAME ve DEXA ile yine önerilen dozlarda hipertansiyon oluşturulmaya çalışıldı. L-NAME ve DEXA uygulaması beklentilerin aksine hem gebe hem de gebe olmayan hayvanlarda hipertansiyon şekillendirmedi. Bunun seçilen hayvan materyalinden veya verilen dozların yetersizliğinden kaynaklanmış olabileceği sonucuna varıldı.

Buradan hareketle, L-NAME ve DEXA ile hipertansiyon oluşturmak amacı ile farklı hayvan modelleri ve farklı doz uygulamalarının yer aldığı yeni çalışmalara gerek olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS.** Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1998, 32, 123-127.
- Adeagbo AS, Triggle CR.** Interactions of nitric oxide synthase inhibitors and dexamethasone with alpha-adrenoceptor-mediated responses in rat aorta. *British Journal of Pharmacology* 1993, 109(2), 495-501.
- Ahokas RA, Sibai BM.** Endothelium-derived relaxing factors inhibition augments vascular angiotensin-II reactivity in the pregnant rat hind limb. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992, 167, 1053-1058.
- Akçakoyun M.** Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
- Alexander BT, Miller MT, Kassab S, Novak J, Reckelhoff JF, Kruckeberg WC, Granger JP.** Differential expression of renal nitric oxide synthase isoforms during pregnancy in rats. *Hypertension* 1999, 33, 435-439.
- Allen R, Castro L, Arora C, Krakow D, Huang S, Platt L.** Endothelium-derived relaxing factor inhibition and the pressor response to norepinephrine in the pregnant rat. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994, 83, 92-96.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG),** Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia, Practice Bulletin no. 33. *Obstetrics and Gynecology* 2002, 99(1), 159-167.
- Anacak Yetik G, Erol A, Çınar GM, Catravas DJ.** Rat thoracic aorta can be cold-preserved without any change in vascular reactivity. *Ege Journal of Medicine* 2007, 46(2), 79-86.
- Anacak Yetik G, Sevin G.** Deneysel Hipertansiyon Modelleri (Experimental Models of Hypertension), *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology-Special Topics* 2010, 3(3), 50-62.
- Arbaş D.** Nitrik oksit: Fizyolojik önemi ve çeşitli hastalıklardaki rolü. In: *Klinik Gelişim* 1998, 11, s 376-380.
- Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F.** Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3, 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1977, 74, 3203-3207.

Attaran S, John L, El-Gamel A. Clinical and potential use of pharmacological agents to reduce radial artery spasm in coronary artery surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008, 85, 1483-1489.

Babalık E. Hipertansiyon Patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005, 18, 2, 25-32.

Badimon L, Martinez-Gonzalez J, Lorente-Cortes V, Rodriguez C, Padro T. Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Current Molecular Medicine* 2006, 6(5), 439-456.

Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Current Hypertension Reports* 2004, 6, 493-499.

Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Katz SE, Douglas PS, Lorell BH. Chronic N(G)-nitro-L-Arginine methyl ester-induced hypertension novel molecular adaptation to systolic load in absence of hypertrophy. *Circulation* 2000, 101, 423-429.

Baylis C, Davinson J. The urinary system. In: Hytten F, Chamberleined G (eds), *Clinical Physiology in Obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific 1990, 245-302.

Baylis C, Engels K. Adverse interactions between pregnancy and the new model of systemic hypertension produced by chronic blockade of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) in rats. *Clinical and Experimental Hypertension. Part B: Hypertension in Pregnancy* 1992, 11(2-3), 117-129.

Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *The Journal of Clinical Investigation* 1992, 90, 278-281.

Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? *BioMed Research International* 2014, 2014, 1-14.

Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007, 40, 401-408.

Blizzard DA, Folk TG. Resource-sharing in rat gestation: role of maternal cardiovascular hemodynamics. *American Journal of Physiology* 1990, 250, 1299-1307.

Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003, 1, 23(2), 168-175.

Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *Journal of Internal Medicine* 1999, 245, 315-327.

Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet* 1980, 2(8196), 702.

Campese VM. Clinical aspects and management of essential hypertension, In: *Textbook of Nephrology*, Massry SG and Glasscock RJ, (Eds.), 3th edition. Williamsand Wilkins, Baltimore, 1995, s 1189.

Caudill TK, Resta TC, Kanagy NL, Walker BR. Role of endothelial carbon monoxide in attenuated vasoreactivity following chronic hypoxia. *American Journal of Physiology* 1998, 275, 1025-1030.

Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989, 161, 562-567.

Changbin Q, Baylis C. Dexamethasone worsens nitric oxide inhibition-induced hypertension and renal dysfunction. *American Journal of Hypertension* 2000, 13(10), 1097-1102.

Chen Z, Yuhanna IS, Galchera-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *The Journal of Clinical Investigation* 1999, 103, 401-406.

Cho JW, Lee CH, Jang JS, Kwon OC, Roh WS, Kim JE. Moderate and deep hypothermia produces hyporesposiveness to phenylephrine in isolated rat aorta. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013, 46, 402-412.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Hypertension* 2003, 42(6), 1206-1252.

Choi YS, Ok SH, Lee SM, Park SS, Ha YM, Chang KC, Kim HJ, Shin IW, Sohn JT. Indigo carmine enhances phenylephrine-induced contractions in an isolated rat aorta. *Korean Journal of Anesthesiology* 2011, 61, 55-62.

Chu ZM, Beilin LJ. Mechanisms of vasodilatation in pregnancy: studies of the role of prostaglandins and nitric oxide in changes of vascular reactivity in the in situ blood-perfused mesentery of pregnant rats. *British Journal of Pharmacology* 1993, 109, 322-329.

Cicala C, Morello S, Iorio C, Capasso R, Borrelli F, Mascolo N. Vascular effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on isolated rat thoracic aorta. *Life Sciences* 2003, 73(1),73-80.

Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995, 92(11), 3337-3349.

Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *Am J Hypertens.* 2001;14:258-263.

Conrad KP. Renal hemodynamics during pregnancy in chronically catheterized, conscious rats. *Kidney International* 1984, 26, 24-29.

Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *The Journal of Clinical Investigation* 1992, 90, 1168-1172.

Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL. *Williams Obstetrics.* 21th edition. Connecticut, The McGraw-Hill, 2001, s 567-609.

Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy, In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clarks SL, (eds), *Williams Obstetrics* Appleton and Lange, 21st ed. 2001, s 567-618.

Dantas MFV, Urban M, Spray D, de Carvalho MHC, Passaglia Rita de CAT. Increased acetylcholine-induced vasodilation in pregnant rats. A role for GAP junctional communication. *Hypertension* 1999, 34(2), 937-942.

Das R, Kravtsov GM, Ballard HJ, Kwan CY. L-NAME inhibits Mg^{2+} -induced rat aortic relaxation in the absence of endothelium. *British Journal of Pharmacology* 1999, 128(2), 493-499.

De Artinano AA, Gonzalez VL. Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacological Research* 1999, 40(2), 113-124.

De Gennaro Colonna V, Fioretti S, Rigamonti A, Bonomo S, Manfredi B, Muller EE, Berti F, Rossoni G. Angiotensin II type 1 receptor antagonism improves endothelial vasodilator function in L-NAME-induced hypertensive rats by a kinin-dependent mechanism. *Journal of Hypertension* 2006, 24(1), 95-102.

De Gennaro Colonna V, Rossoni G, Rigamonti A, Bonomo S, Manfredi B, Berti F, Muller E. Enalapril and quinapril improve endothelial vasodilator function and aortic eNOS gene expression in L-NAME-treated rats. *European Journal of Pharmacology* 2002, 450(1), 61-66.

Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998,179(5), 1359-1375.

di Villa Bianca RE, Lippolis L, Autore G, Popolo A, Marzocco S, Sorrentino L, Pinto A, Sorrentino R. Dexamethasone improves vascular hyporeactivity induced by LPS in vivo by

modulating ATP-sensitive potassium channels activity. *British Journal of Pharmacology* 2003, 140, 91-96.

Dieye AM, Gairard A. Which basal tension for the study of aortic reactivity in pregnant Wistar rats. *Dakar Medical* 2002, 47(2), 118-121.

Doğan M. Ratlarda Damar Kasılmaları Üzerine Kalsiyum Kanal Blokeri ve Magnezyumun Etkilerinin Karşılaştırılmalı Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta 2009.

dos Santos L, Xavier FE, Vassallo DV, Rossoni LV. Cyclooxygenase pathway is involved in the vascular reactivity and inhibition of the Na⁺, K⁺-ATPase activity in the tail artery from L-NAME-treated rats. *Life Sciences* 2003, 74(5), 613-627.

Doyle MP, Duling BR. Acetylcholine induces conducted vasodilation by nitric oxide-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol.* 1997, 272(3), 1364-1371.

Durmuş AÖ. Sıçanlarda N-LDL Enjeksiyonu Sonrasında Oluşan Endotelial Disfonksiyon Sonucu Korpus Kavernosum Penis ve Torakal Aortadaki Histopatolojik Değişiklikler, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir 2007.

Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2005, 72(2), 71-80.

Engin Ersoy. İloprost'un İzole Edilen Radyal Arter Reaktivitesi Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul 2010.

Erbası S, Tüfekçioğlu O, Sabah İ. Hypertension and the Elderly. *Turkish Journal of Geriatrics* 1999, 2, 2, 67-70.

Fishman AP. Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982, 401, 1-8.

Forstermann U, Nakan M, Tracey WR, Pollock JS. Isoforms of nitric oxide synthase: functions in the cardiovascular system. *European Heart Journal* 1993, 14, 10-15.

Förstermann U, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Kleinert H. Isoforms of nitric oxide synthase-Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochemical Pharmacology* 1995, 50(9), 1321-1332.

Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circulation Research* 1986, 58, 783-789.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980, 288, 373-376.

- Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, Palmer RM, Moncada S.** Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *European Journal of Pharmacology* 1992, 213, 449-451.
- Garland CJ, Plane F, Kemp BK, Cocks TM.** Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends in Pharmacological Sciences* 1995, 16, 23-30.
- Gerber RT, Anwar MA, Poston L.** Enhanced acetylcholine induced relaxation in small mesenteric arteries from pregnant rats: an important role for endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF). *British Journal of Pharmacology* 1998, 125, 455-460.
- Girod JP, Brotman DJ.** Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovascular Research* 2004, 64, 217-226.
- Goodwin JE, Zhang J, Gonzalez D, Albinsson S, Geller DS.** Knockout of the vascular endothelial glucocorticoid receptor abrogates dexamethasone-induced hypertension. *Journal of Hypertension* 2011, 29(7), 1347-1356.
- Guyton AC, Hall JE.** Tıbbi fizyoloji. In: Çavuşoğlu H. Yeğen BÇ. (eds), 11, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007.
- Gülhan MF.** Nitrik Oksit Sentaz Blokajı İle Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Propolis, Cape ve Polen'in Kan Basıncı, Adma, Nf-Kb ve Paraoksanaz Düzeylerine Etkileri, Doktora Tezi, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Niğde 2014
- Güray A, Samancı N, Ovalı F, Dağoğlu T.** Nitrik oksit: Fizyolojisi ve klinik önemi. In: *Klinik Tıp Bilimleri* 1997, 17, s 117-119.
- Haynes WG, Webb DJ.** Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994, 344, 852-854.
- He GW, Yang CQ.** Comparison of the vasorelaxant effect of nitroprusside and nitroglycerine in the human radial artery in vitro. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1999, 48, 99-104.
- Holecyova A, Torok J, Bernatova I, Pechanova O.** Restriction of nitric oxide rather than elevated blood pressure is responsible for alterations of vascular responses in nitric oxide-deficient hypertension; *Physiology Research* 1996, 45(4), 317-321.
- Honda H, Isihara H, Kogo H.** A variation in acetylcholine-induced relaxation of rat aorta in pregnancy. *Physiology and Behavior* 1998, 65(3), 409-412.
- Huynh HH, Ching-Dustin J.** Amino acids, arginase and nitric oxide in vascular health. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006, 33(1-2), 1-8.
- Ignarro LJ, Kadowitz PJ.** The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth cell relaxation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1985, 25, 171-191.

- Irons DW, Baylis PH, Butler TJ, Davison JM.** Atrial natriuretic peptide in preeclampsia: metabolic clearance, sodium excretion, and renal hemodynamics. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 1997, 273, 483-487.
- Januszewicz W, Chodakowska J.** Pathogenesis of essential hypertension-present views. *Polish Journal of Pharmacology* 1996, 48(1), 61-65.
- Jiménez-Altayó F1, Onetti Y, Heras M, Dantas AP, Vila E.** Western-style diet modulates contractile responses to phenylephrine differently in mesenteric arteries from senescence-accelerated prone (SAMP8) and resistant (SAMR1) mice. *Age* 2013, 35, 1219–1234
- Junqueira LC, Jose C.** Temel Histoloji. In: Aytekin Y. (ed), Nobel Kitabevi, 2006 s 208-226.
- Kanno K, Hirata Y, Imai T, Marumo F.** Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1993, 22, 34-39.
- Kaplan NM.** *Clinical Hypertension*. 7th edition. Williams and Wilkins, 1998, 34-363.
- Karolina K, Kazimierz C, Krzysztof S, Joanna B, Edyta G, Ewa K, Joanna KK, Marek O, Grazyna A, Dariusz C.** GNB3 C825T and ACE I D polymorphisms on the sodium proton exchanger and the prevalence of essential hypertension in males. *Archives of Medical Research* 2006, 37, 150-157.
- Kaur M, Rana AC, Kumar S.** Induction of hypertension by various animal models. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 2011, 1(3), 335-340.
- Kayaalp SO.** Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 9.Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 2000, 1145-1195.
- Kemse NG, Kale AA, Joshi SR.** A combined supplementation of omega-3 fatty acids and micronutrients (folic acid, vitamin B12) reduces oxidative stress markers in a rat model of pregnancy induced hypertension. *Public Library of Science One* 2014, 18, 9(11), 111902.
- Kharbanda RK, Deanfield JE.** Functions of the healthy endothelium. *Coronary Artery Disease* 2001, 12(6), 485-491.
- Kone BC, Baylis C.** Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *American Journal of Physiology* 1997, 272(5 Pt 2), 561-578.
- Kornitzer M, Dramaix M, De Backer G.** Epidemiology of risk factors for hypertension: implications for prevention and therapy. *Drugs* 1999, 57(5), 695-712.
- Kumar KV, Das UN.** Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free radical research communications* 1993, 19(1), 59-66.

- Kuru O.** Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonuna Bağlı Hipertansiyon Modelinde Egzersizin Çizgili Kas Rezistans Arter Yanıtlarına Etkisi, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Antalya 2006.
- Lemos VS, Cortes SF, Silva DMR, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS.** Angiotensin-(1-7) is involved in the endothelium-dependent modulation of phenylephrine-induced contraction in the aorta of mRen-2 transgenic rats. *British Journal of Pharmacology* 2002, 135, 1743-1748.
- Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C.** Animal models of hypertension: an overview. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2005,146(3), 160-173.
- Levin ER.** Endothelins. *The New England Journal of Medicine* 1995, 333, 356-363.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360(9349), 1903-1913.
- Li J, Deng LY, Grove K, Deschepper CF, Schiffrin EL.** Comparison of effect of endothelin antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on blood and vascular structure in spontaneous hypertensive rats treated with N omega-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 1996, 28, 188-195.
- Lopez RM, Perez T, Castillo C, Castillo MC, Castillo EF.** Acute intravenous injection and short-term oral administration of N(G)-nitro-L-arginine methyl ester to the rat provoke increased pressor responses to agonists and hypertension, but not inhibition of acetylcholine-induced hypotensive responses. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2011, 25(3), 333-342.
- Loscalzo J, Welch G.** Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995, 38(2), 87-104.
- Losonczy G, Mucha I, Müller V, Kriston T, Ungvári Z, Tornóci L, Rosivall L, Venuto R.** The vasoconstrictor effects of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, in pregnant rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1996, 118(4), 1012–1018.
- Lou YK, Wen C, Li M, Adams DJ, Wang MX, Yang F, Morris BJ, Whitworth JA.** Decreased renal expression of nitricoxide synthase isoforms in adrenocorticotropin-induced and corticosterone-induced hypertension. *Hypertension* 2001, 37(4), 1164-1170.
- Ma C, Zhuang Y, Xu Y.** The effect of inhibition of nitric oxide synthesis on vasoregulatory factors in pregnant rats. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999, 34(9), 521-524.
- Ma FX, Liu LY, Xiong XM.** Protective effects of lovastatin on vascular endothelium injured by low density lipoprotein. *Acta Pharmacologica Sinica* 2003, 24(10), 1027-1032.

- Majithiya JB, Parmar AN, Trivedi CJ, Balaraman R.** Effect of pioglitazone on L-NAME induced hypertension in diabetic rats. *Vascular Pharmacology* 2005, 43, 260-266.
- Malee MP, Mellon SH.** Zone-specific regulation of two messenger RNAs for P450c11 in the adrenals of pregnant and nonpregnant rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1991, 88(1), 4731-4735.
- Maryland B.** Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000, 183, 1-22.
- McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L.** Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993, 168, 4, 1323-1330.
- Metcalfe J, Stock MK, Barron DH.** Maternal physiology during gestation. In: Knobil E, Neil JD, Ewing LL, Market CL, Greenwald GS, Pfaff DW (eds), *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press, 1988, 2145-2176.
- Miao CY, Shen FM, Su DF.** Blood pressure variability is increased in genetic hypertension and L-NAME -induced hypertension. *Acta Pharmacologica Sinica* 2001, 22(2), 137-140.
- Mitchell BM, Webb RC.** Impaired vasodilation and nitric oxide synthase activity in glucocorticoid- Induced hypertension. *Biological Research for Nursing* 2002, 4(1), 16-21.
- Miyazaki N, Misaka S, Ogata H, Fukushima T, Kimura J.** Effects of itraconazole, dexamethasone and naringin on the pharmacokinetics of nadolol in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2013, 28(4), 356-361.
- Molnar M, Hertelendy F.** N omega-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis, increases blood pressure in rats and reverses the pregnancy-induced refractoriness to vasopressor agents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992, 166, 5, 1560-1567.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA.** Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991, 43, 109-142.
- Moran A, Urbina AVO, Martin ML, Rodriguez-Barbero A, Roman LS.** Characterization of the contractile 5-hydroxytryptamine receptor in the autoperfused kidney of L-NAME hypertensive rats. *European Journal of Pharmacology* 2009, 620, 90-96.
- Morton JJ, Beattie EC, Speirs A, Gulliver F.** Persistent hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young Wistar rat: role of renin and vascular hypertrophy. *Journal of Hypertension* 1993, 11, 1083-1088.
- Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ.** Hypertension, kidney and transgenics: a fresh perspective. *Physiological Reviews* 2006, 86, 709-746.

- Nakajima K, Nakano T, Tanaka A.** The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clinica Chimica Acta* 2006, 367, 36-47.
- Nathan L, Cuevas J, Chaudhuri G.** The role of nitric oxide in the altered vascular reactivity of pregnancy in the rat. *British Journal of Pharmacology* 1995, 114, 955-960.
- Nguyen HB, Lee SY, Park SH, Lee MY, Chang IH, Myung SC.** Relaxing effect of acetylcholine on phenylephrine-induced contraction of isolated rabbit prostate strips is mediated by neuronal nitric oxide synthase. *Korean Journal of Urology* 2013, 54, 333-338.
- O'Brien E, Beevers DG, Lip Gregory YH.** ABC of hypertension. London, BMJ Books, ISBN 1-4051-3061-X, 2007.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Annals of Internal Medicine* 2003, 139, s 761-776.
- Özkurt M.** Sıçanlarda L-name ile Oluşturulmuş Hipertansiyonun Kan TNF- α , Eritropoetin Düzeyleri ile Böbrek Dokusu Harabiyeti Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
- Paller MS.** Mechanism of decreased pressor responsiveness to angiotensin II, norepinephrine and vasopressine in pregnant rats. *American Journal of Physiology* 1984, 247, 100-108.
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S.** Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988, 333, 664-666.
- Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG.** Contraction and endothelium-dependent relaxation in mesenteric microvessels from pregnant rats. *American Journal of Physiology* 1995, 269, 1899-1904.
- Pascoal IF, Umans JG.** Effect of pregnancy on mechanisms of relaxation in human omental microvessels. *Hypertension* 1996, 28(2), 183-187.
- Paulis L, Zicha J, Kunes J, Hojna S, Behuliak M, Celec P, Kojsova S, Pechanova O, Simko F.** Regression of L-NAME-induced hypertension: the role of nitric oxide and endothelium-derived constricting factor. *Hypertension Research* 2008, 31(4), 793-803.
- Pigazzi A, Heydrick S, Folli F, Benoit S, Michelson A, Loscalzo J.** Nitric oxide inhibits thrombin receptor-activating peptide-induced phosphoinositide 3-kinase activity in human platelets. *Journal of Biology Chemistry* 1999, 274, 14368-14375.
- Podjarny E, Losonczy G, Baylis C.** Animal Models of Preeclampsia. *Semin Nephrology* 2004, 24(6), 596-606.

- Pollock DM.** Chronic studies on the interaction between nitric oxide and endothelin in cardiovascular and renal function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999, 26(3), 258-261.
- Qiu C, Muchant D, Beierwaltes WH, Racusen L, Baylis C.** Evolution of chronic nitricoxide inhibition hypertension: relationship to renal function. *Hypertension* 1998, 31(1), 21-26.
- Qiu CC, Zhou WY.** Susceptible genes of essential hypertension. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2006, 28(2), 284-288.
- Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S.** Role of endothelium- derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989, 86, 3375- 3378.
- Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson FH, Moncada S.** Characterisation of three inhibitors of endothelial NO synthase in vitro and in vivo. *British Journal of Pharmacology* 1990, 101, 746-752.
- Ribeiro MO, Antunes E, de-Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R.** Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992, 20, 298-303.
- Richard K.** Nitric oxide synthases. *The Biochemist* 1994, 16(5), 3-6.
- Roberts JM, Cooper DW.** Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001, 357, 53-56.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK.** Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1989, 161(5), 1200-1204.
- Rogachev B, Ladtkow T, Carter EP, Schrier RW, Cadnapaphornchai MA, Ohara M, Rossoni LV1, Salaices M, Marín J, Vassallo DV, Alonso MJ.** Alterations in phenylephrine-induced contractions and the vascular expression of Na⁺,K⁺-ATPase in ouabain-induced hypertension. *British Journal of Pharmacology* 2002, 135, 771-781.
- Safaeian L, Ghannadi A, Javanmard SH, Vahidian MH.** The effect of hydroalcoholic extract of *Ferula foetida* stems on blood pressure and oxidative stress in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Research in Pharmaceutical Science* 2015, 10(4), 326-334.
- Sakuma ISH, 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 Press, 1994, s 245-247.

Sanchez A, de Jesus Gomez M, Dorantes AL, Rosales JL, Pastelin G, Diaz V, Posadas F, Escalante B. The effect of ovariectomy on depressed contractions to phenylephrine and KCl and increased relaxation to acetylcholine in isolated aortic rings of female compared to male rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1996, 118, 2017-2022.

Schneider JC, El Kebir D, Chereau C, Mercier JC, Dall'Ava-Santucci J, Dinh-Xuan AT. Involvement of Na⁽⁺⁾/Ca⁽²⁺⁾ exchanger in endothelial NO production and endothelium-dependent relaxation. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2002, 283(2), 837-844.

Seto S, Kitamura S, Nagao S, Nonaka M, Akahoshi M, Yano K. Contribution of central amiloride-sensitive transport systems to the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Brain Research* 2001, 906, 164-169.

Shepherd JT, Katusic ZS. Endothelium-derived vasoactive factors. *Hypertension* 1991, 18, 76-85.

Shichiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S, Ogura M, Inoue A, Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990, 15, 493-496.

Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, MacPherson C, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Dombrowski M. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *The New England Journal of Medicine* 1998, 339(10), 667-671.

Simari RD, San H, Rekhter M, Ohno T, Gordon D, Nabel GJ, Nabel EG. Regulation of cellular proliferation and intimal formation following balloon injury in atherosclerotic rabbit arteries. *The Journal of Clinical Investigation* 1996, 98, 225-235.

Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008, 35(6), 701-708.

Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. *Medicina* 2003, 39(4), 333-341.

St-Louis J, Sciotte B. Prostaglandin- or endothelium-mediated vasodilatation is not involved in the blunted response of blood vessels to vasoconstrictors in pregnant rats. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992, 166, 684-692.

Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO. Plasma fibronectin levels in preeclampsia: a possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984, 150(7), 885-887.

Stuehr DJ, Griffith OW. Mammalian nitric oxide synthases. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* 1992, 65, 287-346.

Süzer Ö. Farmakolojinin temelleri. In: *Kolinerjik Agonistler (Parasempatomimetikler)*. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2002, s 53-58.

Tai MH, Wang LL, Wu KLH, Chan JYH. Increased superoxide anion in rostral ventrolateral medulla contributes to hypertension in spontaneously hypertensive rats via interactions with nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine* 2005, 38, 450-462.

Tain YL, Chen CC, Sheen JM, Yu HR, Tiao MM, Kuo HC, Huang LT. Melatonin attenuates prenatal dexamethasone-induced blood pressure increase in a rat model. *Journal of American Society of Hypertension* 2014, 8(4), 216-226.

Takemoto M, Egashira K, Usui M, Numaguchi K, Tomita H, Tsutsui H, Shimokawa H, Sueishi K, Takeshita A. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Journal of Clinical Investigation* 1997, 99, 278-287.

Takiuti NH, Carvalho MHC, Kahhale S, Nigro D, Barbeiro HV, Zugaib M. The effect of chronic nitric oxide inhibition on vascular reactivity and blood pressure in pregnant rats. *Sao Paulo Medical Journal/Rev Paul Med* 1999, 117(5), 197-204.

Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002, 186, 3, 544-550.

Talas ZS, Göğebakan A, Örün I. Effects of propolis on blood biochemical and hematological parameters in nitric oxide synthase inhibited rats by N ω -Nitro-L-arginine methyl ester. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013, 26, 5, 915-919.

Talebianpoor MS, Mirkhani H. The effect of tempol administration on the aortic contractile responses in rat preeclampsia model. *International Scholarly Research Notices Pharmacology* 2012, Article ID 187208, 8 pages.

Tanır M, Şener T, İnal M, Akyüz F, Uzun K, Sivri E. Effect of quercetin and glutathione on the level of superoxide dismutase, catalase, malonyldialdehyde, blood pressure and neonatal outcome in a rat model of pre-eclampsia induced by NG-nitro-L-arginine-methyl ester. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2005, 118, 190-195.

Tawfik HE, Cena J, Schulz R, Kaufman S. Role of oxidative stress in multiparity-induced endothelial dysfunction *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2008, 295, 1736-1742.

Textor SC. Pathogenesis of hypertension, In: Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Greenberg A. (ed). San Diego, Academic Press, 1998, s 491-495.

Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta* 2010, 31, Suppl. A, *Trophoblast Research*, 24, 54-59.

Tinker JH, Michenfelder JD. Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology* 1976, 45(3), 340-354.

Torok J. Histamine-induced relaxation in pulmonary artery of normotensive and hypertensive rats: relative contribution of prostanoids, nitric oxide and hyperpolarization. *Physiology Research* 2000, 49(1), 107-114.

Troiano JA, Potje SR, Graton ME, Cavalari P, Pereira AA, Vale GT, Nakamune AC, Sumida DH, Tirapelli CR, Antoniali C. Decreased reactive oxygen species production and NOX1, NOX2, NOX4 expression contribute to hyporeactivity to phenylephrine in aortas of pregnant SHR. *Life Science Journal* 2016, 144, 178-184.

Turgut NH. Suraminle Oluşturulan Sıçan Preeklampsi Modelinde Damar Düz Kas Cevaplarında Oluşan Değişiklikler Üzerine Fosfodiesteraz-5 İnhibisyonunun Etkisi, Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas 2007.

Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001, 85(3), 342-350.

Vanderlelie JJ, Perkins AV. Chronic nitric oxide synthase inhibition in pregnant rats does not result in placental oxidative stress. *Hypertension in Pregnancy* 2006, 25, 103-114.

VanWijk MJ, Kublickienec K, Boera K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovascular Research* 2000, 47(1), 38-48.

Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Journal of American Medical Association* 2002, 287(8), 1003-1010.

Vural P, Çevik A, Çurgunlu A, Canbaz M. Effects of diabetes mellitus and acute hypertension on plasma nitric oxide and endothelin concentrations in rats. *Clinica Chimica Acta* 2002, 320, 43-47.

Wallerath T, Witte K, Schafer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P, Kleinert H, Lehr HA, Lemmer B, Förstermann U. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid- mediated hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999, 96(23), 13357-13362.

WEB_1 (2016). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization. http://who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf (16.03.2016).

Weksler BB, Marcus AJ, Jaffe EA. Synthesis of prostaglandin I₂ (prostacyclin) by cultured human and bovine endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977, 74, 3922-3926.

Wen C, Li M, Whitworth JA. Role of nitric oxide in adrenocorticotrophin-induced hypertension: L-arginine effects reversed by N-nitro-L-arginine. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 2000, 27(11), 887-890.

Wennman A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 1994, 235, 317-327.

Whitworth JA, Hewitson TD, Ming L, Wilson RS, Scoggins BA, Wright RD, Kincaid-Smith P. Adrenocorticotrophin-induced hypertension in the rat: haemodynamic, metabolic and morphological characteristics. *Journal of Hypertension* 1990, 8, 27-36.

Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Andrews MC, Mangos GJ, Kelly JJ. The Nitric oxide system in glucocorticoid- induced hypertension. *Journal of Hypertension* 2002, 20, 1035-1043.

Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vascular Health and Risk Management* 2005, 1(4), 291-299.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT. İnsan fizyolojisi. In: Özgünen T. (ed), *Vücut Fonksiyon Mekanizmaları*, Güneş Tıp Kitabevleri, 13, 2014.

World Health Organisation-International Society of Hypertension (WHO/ISH). Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. 1993, *BMJ*, 307, 1541-1546.

Yallampalli C, Izumi H, Byam-Smith M, Garfield RE. An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate system exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994, 170, 175-185.

Yaylalı Y.T, Küçükaslan M. Endothelial dysfunction. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2011, 4(3), 152-157

Yuasa S, Li X, Hitomi H, Hashimoto M, Fujioka H, Kiyomoto H, Uchida K, Shoji T, Takahashi N, Miki S, Miyatake A, Mizushige K, Matsuo H. Sodium sensitivity and

sympathetic nervous system in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2000, 27(1-2), 18-24.

Zabeeda D, Medalion B, Jakobshvilli S, Ezra S, Schachner A, Cohen AJ. Comparison of systemic vasodilators: effects on flow in internal mammary and radial arteries. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001, 71, 138–141.

Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998, 32(6), 958-964.

Zeiger AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *The Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 652–662.

Zhao H, Shimokawa H, Uragami-Harasawa L, Igarashi H, Takeshita A. Long-term vascular effects of Nomega-nitro-L-arginine methyl ester are not solely mediated by inhibition of endothelial nitric oxide synthesis in the rat mesenteric artery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1999, 33, 554-566.

Zoghi M, Nalbantgil G. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2002, 2, 142-147.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 25 Şubat 2016

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2016 Yılı II. Oturumu
Sayı : 64583101/2016/32
Proje Başlığı : Gebe ve gebe olmayan sıçanlarda L-NAME ve deksametazon uygulamalarının torasik aorta düz kas yanıtı üzerine etkileri
Proje Yürütücüsü : Ferda BELGE
Proje Ekibi : Halit FİDAN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN

(Başkan)

Prof. Dr. Turhan DOST

(Başkan Yrd.)

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ

(Üye)

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN

(Üye)

Doç. Dr. Yücel KOCA

(Üye)

Vet. Hek. Serdar AKTAŞ

(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN

(Üye)

Vet. Hek. Atilla Muhtarrem UÇMAKLIOĞLU

(Üye)

Yurdagül ALTINBAŞ

(Üye)

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : FİDAN Halit
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Keşan 1975
Telefon : 533 321 42 09
E-mail : halit.fidan@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	ADU Sağlık Bilimleri Enstitüsü	...
Y. Lisans	ADU Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2006
Lisans	ADÜ Veteriner Fakültesi	2001

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

xxxx

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2011-201..	Aydın İl Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü Gıda ve Yem Şubesi	Veteriner Hekim
2005-2011	Sultanhisar/Aydın İlçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü	Veteriner Hekim
2003-2005	Adaklı/Bingöl ilçe Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü	Veteriner Hekim
2002-2003	Edirne Damızlık Sığır Yetiştiriciler Birliği	Veteriner Hekim

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

Xxx

2. PROJELER

xxx

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

xxx

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

xxx