

**ACE İNHİBİTÖRLERİ VE ANJİOTENSİN RESEPTÖR
BLOKÖRLERİNİN GASTROPROTEKTİF VE
GASTROTOKSİK ETKİLERİNİN OKSİDAN VE
ANTİOKSİDAN MEKANİZMALARLA İLİŞKİSİ**

Ecz. Mustafa Bahadır SAĞLAM

Farmakoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN**

Doktora Tezi-2013

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

**ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ VE
ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN
GASTROPROTEKTİF VE GASTROTOKSİK ETKİLERİNİN
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN MEKANİZMALARLA
İLİŞKİSİ**

Ecz. Mustafa Bahadır SAĞLAM

**Farmakoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN**

**ERZURUM
2013**

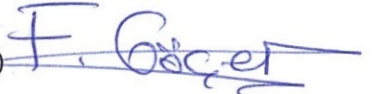
T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ
VE ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN
GASTROPROTEKTİF
VE GASTROTOKSİK ETKİLERİNİN OKSİDAN-ANTIOKSİDAN
MEKANİZMALARLA İLİŞKİSİ**

Mustafa Bahadır SAĞLAM

Tez Savunma Tarihi: 01.08.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi) 

Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatma GÖÇER (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri üyesi : Doç. Dr. Elif ÇADIRCI (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Nihal ÇETİN (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi) 

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM

Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2013**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Renin-Anjiotensin Sistemi	3
2.2.Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	5
2.2.1.Etki Mekanizmaları	6
2.2.2. Klinik Kullanımları	8
2.2.3. Yan Etkileri	10
2.3.Angiotensin II Reseptör Blokörleri.....	12
2.3.1.Angiotensin II Reseptörleri.....	12
2.3.2.Etki Mekanizmaları	13
2.3.3.Klinik Kullanımları	17
2.3.4.Yan Etkileri	20
2.4.Serbest Radikaller	20
2.4.1.Serbest Radikal Çeşitleri	20

2.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2\bullet^-$)	20
2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	21
2.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\bullet OH$).....	21
2.4.1.4. Singlet Oksijeni (1O_2)	22
2.4.1.5. Nitrik Oksit (NO) ve Azot Dioksit (NO_2).....	22
2.4.1.6. Diğer Serbest Radikaller.....	22
2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	23
2.4.2.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri.....	23
2.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	24
2.4.2.3. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri.....	24
2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	25
2.5.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar	25
2.5.1.1. SüperoksitDismutaz (SOD)	25
2.5.1.2. Katalaz (KAT)	26
2.5.1.3. GlutatyonPeroksidaz (GPx)	26
2.5.1.4. Glutatyon S-Transferaz (GST).....	27
2.5.1.5. GlutatyonRedüktaz (GR-az)	27
2.5.1.6. Myeloperoksidaz (MPO)	28
2.5.1.7. Glutatyon (GSH).....	28
2.5.2. Eksojen (Sekonder) Antioksidanlar	28
2.6. Peptik Ülser.....	29
2.7.İndometazin	30

2.8. Gastrik Adaptasyon.....	31
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1. Deney Hayvanları	33
3.2. ACE İnhibitörlerinin İndometazin Ülserlerine Etkisi	33
3.3. AnjiotensinReseptör BlokörlerininİndomatozinÜlserlerine Etkisi.....	33
3.4. Mide Dokusunun Biyokimyasal Analizi.....	34
3.4.1. Numunelerin Hazırlanması.....	34
3.4.2. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler	34
3.4.3. Kimyasal Parametrelerin Tayini	36
3.4.3.1. Glutasyon (GSH) Tayini	36
3.4.3.2. Malondialdehit (MDA) Tayini.....	36
3.4.3.3. Nitrik Oksit (NO) Tayini	36
3.5. İstatistiksel Analizler	37
4.BULGULAR.....	38
4.1. ACE İnhibitörlerininİndometazin Ülserine Etkileri	38
4.2. Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin İndometazin Ülserine Etkileri.....	39
4.3. Biyokimyasal Analizler	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49

KAYNAKLAR	50
EKLER.....	64
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	65
EK-2. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ONAY FORMU.....	66

TEŞEKKÜR

Doktora tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde bana yol gösteren tez danışmanım Sayın; Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN'a, öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Fatma GÖÇER'e, Prof. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na, Doç. Dr. Zekai HALICI'ya, çalışma ve mesai arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Beyzagül POLAT'a, Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Elif ÇADIRCI'ya, tüm Farmakoloji Anabilim Dalı personeline ve değerlişim Dr. Zehra GÜVEN SAĞLAM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa Bahadır SAĞLAM

ÖZET

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin Gastroprotektif Ve Gastrotoksik Etkilerinin Oksidan ve Antioksidan Mekanizmalarla İlişkisi

Amaç: Bu çalışmada, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin antiülser aktivitesi, sıçanlarda indometazinle oluşturulan ülser modelinde araştırıldı ve antiülser aktivitesinin mide dokusundaki oksidan-antioksidan parametrelerle bağlantısının olup olmadığı incelendi.

Materyal ve Metot: ACE inhibitörlerinin tümü 2 ve 5 mg/kg dozlarda sıçan gruplarına (gavajla) oral yoldan uygulandı. Deneyimizin ikinci serisinde valsartan, losartan ve irbesartanın antiülser aktivitesi 50 ve 100 mg/kg dozlarda indometazin ülser modelinde araştırıldı.

Bulgular: ACE inhibitörlerinden sadece kinapril 2 mg/kg ve 5 mg/kg, trandolapril 2 mg/kg dozlarda antiülser aktivite göstermiştir. Valsartan 50 ve 100 mg/kg dozlardaki ülserojen aktivitesi sırasıyla %14.7 ve %34.8, losartanın ülserojen aktivitesi ise sırasıyla 50 mg/kg dozda %32.3 ve 100 mg/kg dozda %52.9 olurken, irbesartan antiülser aktivitesi % 38 ve %50 olmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak incelenen ilaçlardan anlamlı antiülserojen etki gösteren ilaçların tümü (kinapril, düşük dozda trandolapril, irbesartan) GSH düzeyini anlamlı arttırırken, MDA düzeylerini ise anlamlı şekilde baskılamıştır. Anlamlı ülserojen etki gösteren ilaçlar lisinopril ve losartan GSH düzeyini anlamlı azaltırken, MDA düzeylerini ise anlamlı şekilde arttırmıştır. Fakat yine ülserojen olan ramipril ise GSH düzeyini baskılmış fakat MDA düzeyini anlamlı olarak etkilememiştir. Anlamlı gastrotoksik ve gastroprotektif etki göstermeyen ilaçlar ise GSH ve MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

Anahtar Kelimeler: ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, indometazin, oksidan ve antioksidan parametreler, rat, ülser.

ABSTRACT

The Relationship Between Gastroprotective and Gastrotoxic Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Oxidant-Antioxidant Mechanisms

Aim: In this study, antiulcer activity of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers was investigated in indomethacin-induced ulcer model in rats and it was examined whether antiulceractivity of the oxidant-antioxidant parameters in stomach tissue was related to their antiulceractivity.

Material and Method: All of ACE inhibitors were orally administered by gastric gavage at 2 mg/kg and 5 mg/kg doses. In these condseries of experiment, antiulceractivity of valsartan, losartanandirbesartan at 50 and 100 mg/kg doses was investigated in indomethacin-induced ulcer model.

Results: From ACE inhibitors, only quinapril 2mg/kg and 5 mg / kg, trandolapril 2 mg / kg doses showed antiulceractivity. Ulcerogenicactivity of valsartan 50 and 100 mg / kg doseswasrespectively 14.7% and 34.8%, ulcerogenicactivity of losartan 50 mg / kg and 100 mg / kg was respectively32.3% and 52.9%, and antiulceractivity of irbesartan50 mg / kg and100 mg / kgwasrespectively %38 and %50.

Conclusion: As a result, all of drugs (quinapril, low dose trandolapril, irbesartan) show ing antiulcer effect in examined drugs have increased GSH levels, the mean while they have significantly suppressed the levels of MDA. Lisinopril and losartan having prominent ulcerogenic effect have significantly reduced GSH levels and have significantly increased MDA levels. However, when it comes toramipril showing ulcerogeneffect, it has suppressed GSH levels but has significantly affected MDA levels.

Keywords: ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, indomethacin, oxidant and antioxidant parameters, rat,ulcer.

SİMGELER VE KISALTMALARDIZINI

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
Ang	:Anjiotensin
AT	:Anjiotensin
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
JNC	: Ortak ulusal komitesi
MI	: Miyokardinfarktüsü
KVS	: Kardiyovasküler sistem
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
cGMP	: Siklikguanozinmonofosfat
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
PG	: Prostaglandin
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
SOD	: Süperoksitdismutaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon S-Transferaz
MPO	: Myeloperoksidaz
COX	: Siklooksijenaz
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. ACE inhibitörlerinin indometazin ülserlerine etkileri.....	37
Tablo 4.2. Anjiotensin reseptör blokörlerinin indometazin ülserlerine etkileri.....	38
Tablo 4.3. ACE inhibitörlerinin sıçan mide dokusundaki GSH, MDA, NO düzeylerine etkileri.....	40
Tablo 4.4. Anjiotensin reseptör blokörlerinin sıçan mide dokusundaki GSH, MDA, NO düzeylerine etkileri.....	41

1.GİRİŞ

Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS) vücut sıvı ve elektrolit dengesi, arteriyel basıncı etkileyerek kardiyovasküler, renal ve adrenal fonksiyonları kontrol eder. Anjiotensin dönüştürücü enzim, reninin anjiotensinojenden oluşturduğu inaktif anjiotensin I'ı aktif anjiotensin II'ye dönüştürür. Anjiotensin II aldosteronu uyarır. Bu renin-anjiotensin-aldosteron üçlü sistemi hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatinin patogeneğinde önemli rol oynar. Anjiotensin Dönüştürücü Enzimin kronik hipotansif etkisinden ise hem plazmadaki hem de dokudaki ACE sorumludur. Ancak doku renin-anjiotensin sisteminin fizyopatolojik rolü ve ACE inhibitörlerinin bu duruma etkisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Anjiotensin II'nin oluşumunda renin- anjiotensin sistemi dışında bazı faktörler rol almakla beraber; anjiotensin II, anjiotensin I üzerinden de ACE dışı enzimlerle de oluşabilir.^{1,2} Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri doku ve dolaşımdaki bu üçlü sistemi inhibe ederek, bradikinin ve vazodilatör prostaglandinlerin oluşumunu artırarak antihipertansif etki oluşturmaktadırlar. Ayrıca ACE inhibitörleri sempatik aktiviteyi azaltırlar, endojen endotelin salgısını baskırlar, endotel fonksiyonlarında düzelmeye yol açarlar ve aldosteron düzeylerini azaltarak su ve tuz retansiyonuna engel olurlar. Bu grup ilaçlar esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek hastalıkları, ateroskleroz ve kardiyak hastalıkların eşlik ettiği hipertansiyon tedavisinde etkili bulunmuşlardır.^{3,4} Anjiotensin reseptör antagonistleri AT1 ve AT2 reseptörlerini bloke ederek; ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, β Blokörler ve diüretikler gibi antihipertansif etki meydana getirir. Öksürük, anjiödem gibi yan etkiler nedeniyle ACE inhibitörlerini kullanamayan hastalara anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) tavsiye edilmektedir. Anjiotensin reseptör blokörleri de her ne kadar ACE inhibitörlerine benzer yan etkiler gösterse de öksürük ve anjiödem oluşturmaz.^{5,6}

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan birçok ilacın antiülser aktivite gösterdikleri bilinmektedir.^{7,8} Fakat literatür taramalarında ACE inhibitörleri ve ARB'nin antiülser aktivitelerine ait bilgilere rastlanmamıştır. Hayvan çalışmaları antiülser aktivite gösteren ilaçların antioksidan etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Gastrik hasar oluşumundaki temel mekanizmaların başında toksik oksijen radikallerinin miktarının artması gelmektedir. Bu yüzden gastrik mukozadaki ülserin giderilmesinde antioksidan mekanizmalarının koruyucu fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı doku hücreleri toksik oksijen radikallerinin zararlı etkilerini önleyebilecek veya oluşan hasarı onarabilecek enzimatik ve nonenzimatik birçok mekanizmaya sahiptir. Bilindiği gibi antioksidan mekanizmaların artması antiülser aktiviteyle, oksidan mekanizmaların artışı ise ülser şiddetiyle paralellik göstermektedir.^{9,10} Bu çalışmada, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinin sıçanlarda antiülser aktivitelerini ve bu aktivilerinin oksidan-antioksidan parametrelerle ilişkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Renin-Anjiotensin Sistemi

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

Renin, böbreğin afferent arteriollerinin özel bir bölgesi olan jukstaglomerüler hücrelerinden, azalan infüzyon basıncına cevap olarak salgılanan bir aspartil proteazdır. Renin, 386 aminoasitten oluşmuş inaktif öncül bir protein olan pro-reninden, “proreninprocessing” enziminin etkisiyle molekül ağırlığı 42000 olan 343 amino asitlik proteinden oluşur.^{14,15}

Renin salgısını etkileyen faktörler:

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

Jukstaglomerüler aparatıstan salgılanan renin, majör kaynağı karaciğer olan Anjiotensinojeni, 10 numaralı aminoasit olan lösin ile 11 numaralı aminoasit olan valin arasındaki bağı ayırarak decapeptit C formu olan anjiotensin I'i oluşturur. İnaktif anjiotensin I, endotel hücrelerinde mevcut olan ACE tarafından, karboksil ucundan histidin-lösin dipeptidinin ayrılmasıyla oldukça aktif bir yapı olan anjiotensin II'ye

dönüştürür. anjiotensin II norepinefrinden 40 kat daha fazla vazokonstriksiyon meydana getirir. Vazokonstriksiyonu daha belirgin olarak arteriyollerde ve daha az derecede venlerde yapar. Bu etki özellikle böbrek, deri, beyin ve kas damarlarında daha fazladır. anjiotensin II, sürrenallerden aldosteron salınımına yol açarak, renal proksimal tubulustan belirgin sodyum ve su reabsorbsiyonu yapar, potasyum atılımını artırır. Ayrıca, sempatik aktiviteyi arttırıp, sempatik sistemde gangliyonik stimulasyonu kolaylaştırır. Ve son olarak da antidiüretik hormon sekresyonunu ve dolayısıyla da vücuttaki serbest su miktarını artırır. anjiotensin II bu etkilerini hücre membran reseptörü yoluyla fosfolipaz C aktivasyonu yaparak sağlar. İnsanlarda anjiotensin II, Anjiotensin III'e çevrilir. Anjiotensin III aldosteron oluşumunun güçlü bir uyarıcısıdır. Anjiotensin II düzeyi anjiotensin III'den 4 kat fazladır. Anjiotensin II ve anjiotensin III hızlı bir şekilde anjiotensinaz ile inaktif edilir.¹⁴⁻¹⁶ Anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlayan enzim ACE'dir. Aynı zamanda bradikinin yıkımında da etkili olan ana enzimdir. Bir çinko metalopeptidaz olan ACE'nin iki formu vardır: Endotel, epitelyum ve nöronal hücrelerde bulunan yüksek 15 molekül ağırlıklı formu (170kDA), germinal hücrelerde bulunan düşük molekül ağırlıklı formu (90kDA). ACE; plazmada ve kan damarlarında, kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi dokularda bulunmaktadır. ACE'nin ancak %10'luk kısmı plazmada bulunurken %90'nı dokulardadır. ACE'nin akut etkilerinden plazma ACE aktivitesi, kronik etkilerinden ise doku ACE aktivitesi sorumludur. Doku ACE'i damarda; vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon, büyümenin uyarılması ve önlenmesi, pro ve antiinflamatuvar faktörler, trombotik ve fibrinolitik dengede etkilidir. ACE aktivitesinin en fazla bulunduğu doku akciğer olmakla birlikte diğer dokularda da önemli miktarda ACE aktivitesi mevcuttur. Kalpte en fazla sağ atriumda bulunmaktadır. Beyinde ise bazal

ganglionlar, periventriküler alanlar, hipokampus, hipotalamik nörosekretuar çekirdekler ve serebellum (özellikle de dentat gyrusda) da daha fazla bulunmaktadır.¹⁴⁻¹⁷

2.2. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

İlk kez 1971'de Brezilya yılanının (Bothrops Jararaca) zehirinden elde edilen peptidlerin ACE'yi inhibe ettiği bulunduğundan sonra bunlardan bir tanesinin intravenöz yoldan kullanıldığında kan basıncını etkin bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır. Daha sonraları ACE ve anjiotensin üzerine yapılan etkileşim çalışmalarından çinkometalloproteinin enzimin aktif alanı olduğu anlaşılmış ve bunu inhibe edebilecek oral ACE inhibitörleri tasarlanmıştır.¹⁸

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

Tedaviye ilk giren ACE inhibitörü kaptoprildir. Bu ilacın sülfidril grubu içermesine bağlı özel yan tesirleri bulunduğundan ondan kısa bir süre sonrasülfidril grubu içermeyen enalapril uygulamaya girmiştir. Bu grup ilaçlar başlangıçta sadece renovasküler hipertansiyonun tedavisinde ve esansiyel hipertansiyonun 3. basamak tedavisinde kullanılmışlardır. Sonra güvenliliklerinin ve geleneksel antihipertansif ilaçlara göre üstünlüklerinin belirlenmesi sonucu esansiyel hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde monoterapi şeklinde kullanılmalarına başlanılmıştır. Enalapril ve lisinopril hariç diğerleri önilaçlardır. Ağız

yolundan verilip barsaktan absorbe edildikten sonra karaciğerden geçerken aktif şekillerine (örneğin enalaprilat, silazaprilat, benazeprilat, perindoprilat ve ramiprilat gibi) dönüşürler. Ön ilaç şeklinde hazırlanmalarının nedeni, barsaktan absorpsiyon oranlarını artırmak ve birlikte besin alındığında absorpsiyonun azalmasını önlemektir. Lipitte daha iyi çözünebilen ön ilaçlar daha hızlı ve tam emilirler. Aktif ilaç olan kaptopril, 30-60 dk da kanda pik düzeyine ulaşırken, enalaprilin aktif metaboliti olan enalaprilat yaklaşık 4 saatte pik düzeyine ulaşır. Biyoyararlanımları farklı da olsa genel etkinin kaynağı olan ACE'ye bağlanma benzer olduğundan klinik etkilerde pek fazla değişiklik görülmez. ACE inhibitörleri, değişik derecelerde metabolize olduktan sonra esas olarak böbrekten atılırlar. Bu yüzden yaşlılarda, böbrek fonksiyonun bozulduğu durumlarda ve serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği durumlarda dozlarının azaltılması gerekir. Fosinoprilin ise dengeli bir atılma yolu vardır; böbrek işlevleri azaldıkça daha fazla karaciğerden atılmaya başlar. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz değişikliğine gerek yoktur.^{11,19}

2.2.1. Etki Mekanizmaları

Anjiotensin Dönüştürücü Enzimin kronik hipotansif etkisinden hem plazmadaki hem de dokudaki ACE sorumludur. Ancak doku renin-anjiotensin sisteminin fizyopatolojik rolü ve ACE inhibitörlerinin bu duruma etkisi kesin olarak henüz bilinmemektedir. Anjiotensin II'nin oluşumunda renin- anjiotensin sistemi dışında bazı faktörler rol almakla beraber; ayrıca anjiotensin II, anjiotensin I üzerinden de ACE dışı enzimlerle de oluşabilir. ACE inhibitörleri sadece klasik yoldan anjiotensin II üretimini bloke ettikleri için AT-II reseptör Blokörlerinin ACE inhibitörlerine göre daha farklı etkileri olabilir. ACE, anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünden başka güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkımından da sorumludur. Bradikinin direkt vazodilatatör etkisi yanında endotel hücrelerinden iki güçlü vazodilatatör olan

EDRF ve prostaglandinlerin salınımına da neden olur. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisinden bradikinin yıkımının inhibe olmasının ne kadar sorumlu olduğu bilinmemektedir.^{2,11,14,15,19}

Ayrıca ACE inhibitörleri sempatik aktiviteyi azaltırlar, endojen endotelin salgısını baskırlar, endotel fonksiyonlarında düzelmeye yol açarlar ve aldosteron düzeylerini azaltarak su ve tuz retansiyonuna engel olurlar³. Bütün bu farklı etkilerin sonucunda kan basıncı düşer ve aynı zamanda reaktif sodyum retansiyonu da önlenmiştir. Antihipertansif etkinin özellikleri, hastada kan basıncının sürdürülmesi RAS'a büyük ölçüde bağımlıdır. Bu nedenle hastanın başlangıçtaki plazma renin değeri ile ACE inhibitörlerinin akut verilişlerinde oluşan hipotansif etkileri doğru orantılıdır, fakat bu ilişki uzun süre verildiklerinde geçerli değildir. Gerçekte bütün hipertansiyon şekillerinde kan basıncını düşürürler. Yüksek reninli esansiyel hipertansiyonda ve renovasküler hipertansiyonda düşme daha fazla belirgin olur. Hastanın sodyum dengesi ve dolaşan kan hacminin durumu da yanıtın büyüklüğünde rol oynar.

ACE inhibitörlerine başlangıçta yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşük sodyum diyeti uygulanırsa veya tedaviye diüretik ilaç eklenirse, kan basıncını düşürücü etkinlik artar. ACE kan basıncını düşürürken yaşamsal organlar kalp, beyin ve böbrekleri koruma eğilimindedirler. Örneğin, serebral kan akımının otoregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırarak koruyucu rol oynarlar.^{11,14,15,19,20}

2.2.2. Klinik Kullanımları

İlk kez piyasaya çıktığında kaptopril yalnızca diğer ilaçlara yanıt alınamayan ağır hipertansiyonda kullanılıyordu. Ancak günümüzde ACE inhibitörleri hipertansiyonda ilk basamak ajanlar arasına girmişler, hatta en sık kullanılan ilaç grubu

haline gelmişlerdir. Bu sık kullanımın nedeni diğer antihipertansiflerle eşit etkinliğe sahip olup ve birçok antihipertansif gruba göre daha az yan etki görülmesidir.^{19,21}

ACE inhibitörlerinin sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezlikli hastalarda yararlı etkiler sağladığı gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü sonrasında, özellikle sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda, kalp yetmezliği ve mortaliteyi önlemek için de yararlı olabilirler. Diyabette Uygun Kan Basıncı Kontrolü çalışmasında, tip II diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi ve ilerlemelerinin yavaşlatılması hususunda ilk basamak antihipertansif ilaç olarak uzun etkili bir kalsiyum kanal blokörü (nisoldipin) ile bir ACE inhibitörünü (enalapril) karşılaştırılmıştır. 470 hipertansif hasta arasında fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü insidansı nisoldipin ile tedavi edilen grupta (n=25) enalapril ile tedavi edilenlere göre (n=5) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalardan sağlanan verilerin karşılaştırılması, gözlenen farklılığın kalsiyum kanal blokörlerinin zararlı etkisinden çok, ACE inhibitörünün yararlı bir etkisinin sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi hipertansiyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur ve kardiyovasküler hastalık için güçlü bir bağımsız risk faktörüdür. Meta-analizler ACE inhibitörlerinin sol ventrikül kitlesini azaltmada diğer ilk basamak antihipertansiflerden daha etkili olabileceğini telkin etmektedirler.^{19,20}

ACE inhibitörlerinin, non-diyabetik böbrek hastalığı kadar diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada da yararlı bir etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. ACE inhibitörleri, diyabetik nefropati ve ona bağlı proteinürinin tedavisinde hasta ister normotansif ister hipertansif olsun yararlıdır. Yeterli kan basıncı kontrolü ortamında ACE inhibitörleri, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada yararlı bir etkiye sahip gözükümler. Bu etki, efferent arterioller tonusta azalma yoluyla glomerüler kapiller hipertansiyondaki düşmeye veya anjiotensin II'nin mezangial hipertrofi ve

glomerüloskleroz üzerindeki zararlı etkilerinin hafifletilmesine bağlı olabilir. Bu yüzden, böbrek yetmezlikli hipertansif hastalar, kontrendike olmadıkça bir ACE inhibitörü almalıdırlar.^{20,22-24}

Bulguları 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla diyabetli hastada, 4.5 yıl uygulanan ramiprilin miyokard infarktüsü riskini ortalama %22, inme riskini %33, kardiyovasküler hastalıktan ölümü %37 ve belirgin nefropati riskini %24 oranında azalttığı bulunmuştur. Bu olayları önleme bakımından yararı kan basıncını düşürmesinden beklenene göre daha fazla olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar incelenen ACE inhibitörlerinin, özellikle diyabetli hastalarda, damar-koruyucu ve böbrek koruyucu etkinliği olduğunu kanıtlamıştır.²³⁻²⁶

Anjiotensin Reseptör Blokörleri (ARB) ile yapılmış klinik denemeler halen ACE inhibitörleriyle yapılmış olanlar kadar fazla ve çeşitli değilse de gerek ACE inhibitörleri ve gerekse ARB'ler, renin-anjiotensin etkinliğini inhibe ederek glukoz toleransı ve dokuların insüline duyarlılığını artırır. Bu ilaçların, 3-6 yıl kullanan hastalarda tip 2 diyabet gelişmesini, tiazid diüretiklere, beta-blokörlere ve kalsiyum kanal blokörlerine kıyasla %14 ile 34 arasında değişen oranlarda azalttıkları, kaptopril, ramipril, lisinopril, kandesartan, losartan ve valsartan kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷ Sonuçları 2005'de yayımlanan ASCOT-BPLA çalışmasında da benzer sonuçlar alınmıştır.²⁸

Deney hayvanlarında bazı ACE inhibitörleri ile yapılan deneylerde hiperkolesterolemiye bağlı endotel disfonksiyonunun ve damar çeperinde aterosklerotik değişmelere yol açan hiperplastik reaksiyonun yavaşladığı gösterilmiştir.²⁹

ACE inhibitörleri yararlı etkilerini yeterli kan basıncı ortamında gösterirler. Bu bakımdan, ACE inhibitörleri kan basıncını kontrol etmede tek başına yeterli olamayabilir ve çoğu olguda, ideal kan basıncı kontrolünü sağlamak ve böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için, diüretik gibi başka ajanlarla kullanılmalıdır. Belirgin böbrek yetmezliği olan (kreatinin 3 mg/dL'den yüksek) veya hiporeninemik hipoaldosteronizmin altta yattığı diabetli hastalarda, aldosteron yapımının inhibisyonuna bağlı yaşamı tehdit edici hiperkalemi riskinden dolayı ACE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ile tedavi edilen övolemik hastalarda kreatininde bazal düzeye göre 1 mg/dL'den daha fazla bir yükselme, bilateral renal arter stenozu ile iskemik nefropati varlığını gösterebilir. Çünkü birlikte renal perfüzyonun azaldığı koşullarda anjiotensin II etkisinin azalması glomerüler filtrasyonun otoregülasyonuna engel olur. Bu durumda, ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kesilmelidir, çünkü renal perfüzyonu belirgin olarak azaltabilirler ve bilateral renal arter stenozlu veya soliter böbreği tutan renal arter stenozlu hastalarda renal hasarı artırabilirler.²³

2.2.3. Yan Etkileri

ACE inhibitörlerinin sınıflarına göre yan etkileri azdır. Kontrollü klinik çalışmaların çoğunda yan etki insidansı %10'un altında olduğu ve ACE inhibitörlerinin bildirilen tüm antihipertansif ajanlardan daha düşük oranda yan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.^{11,30}

Öksürük: ACE inhibitörü tedavisinin en önemli yan etkisi, özellikle kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha çok görülen, aşırı rahatsız edici kuru ve non-produktif öksürüktür. Çeşitli çalışmalarda %1 ila %14 arasında değişen öksürük insidansı bildirilmektedir, ancak gerçek insidansını tahmin etmek oldukça zor olmaktadır. Genellikle tedavinin erken dönemlerinde (günler veya en sık birkaç hafta içinde) ortaya çıkmakta ve

kümülatif olabilmektedir, ilacın kesilmesi ile en geç birkaç haftada kaybolur. Bu yan etkinin ACE inhibitörlerinin bradikinin metabolizması üzerine olan etkileri sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Öksürükten daha az sıklıkta bronkospazm da görülür³⁰.

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

İlk doz hipotansiyonu: Ciddi volüm veya tuz kaybı olan hastalarda ve yüksek plazma renin düzeyi (genellikle aşın diüretik tedaviye bağlı) varlığında ACE inhibitörünün ilk dozu ile ciddi ve derin bir hipotansiyon ortaya çıkmaktadır. Özellikle ciddi renal arter darlığı olan veya ciddi kalp yetmezliği nedeniyle yüksek doz diüretik kullanan hastalarda hipotansiyon riski fazladır. Test dozu ile ilaca başlanması bu yan etkiyi azaltacaktır. Benzer olarak sabit kardiyak debisi olan olgularda (ciddi aort darlığı veya mitral darlık) ACE inhibitörlerinin oluşturduğu periferik rezistanstaki düşüş kompanze edilemeyecek, kan basıncında derin bir düşme görülecektir. Bu hastalarda klinik gidiş bozulacağından ACE inhibitörü kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek fonksiyonlarının geçici kötüleşmesi: ACE inhibitör tedavisi sırasında görülebilen bir diğer yan etki de böbrek fonksiyonlarındaki geçici bozulmadır. Bilateral renal arterdarlığı ve ciddi kalp yetmezliği olan olgularda en sık olarak görülmektedir. Özellikle renal fonksiyonlarında hafif bozukluk olan, artroz nedeniyle de non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanan yaşlı hastalara ACE inhibitörü başlandığında sıklıkla hiperkalemi daha nadiren de böbrek yetmezliğinin belirginleştiği görülmektedir. Bu

hastalarda ilaç dozu düşük tutulmalıdır. Böbrek yetmezliği, ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon değildir; JNC VI raporunda böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda başka bir kontrendikasyon yoksa hipertansiyonu kontrol altına almak ve böbrek yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatmak için mutlaka ACEinhibitörü başlanması önerilmekte ve serum kreatinin 3mg/dL olursa veya daha da yükselirse ilacın dozu azaltılıp veya kesilmesinin gündeme geleceği belirtilmektedir.

Hiperkalemi: ACE inhibitörleri, aldosteron açığa çıkışınıhıbe ederek plazma potasyumunu arttırmırlar. Bu yüzden potasyum tutucu diüretiklerle (triamteril, amilorid, spironolakton) kombinasyonları sakıncalıdır. ACE inhibitörleri plazma lityum düzeylerini arttırabilirler ve lityum toksisitesini presipite edebilirler. ACE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı ile abortus ve malformasyonlarla karşılaşlmıştır. Bu yüzden gebelerde ve kontrasepsiyon uygulamayan doğurgan çağ kadınlarda kullanımı kontrendikedir.³¹

2.3. Anjiotensin II Reseptör Blokörleri

2.3.1. Anjiotensin II Reseptörleri

Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS) vücut sıvı ve elektrolit dengesi, arteryel basıncı etkilemek suretiyle kardiyovasküler, renal ve adrenal fonksiyonları kontrol eder. RAS'ın ana medyatörü olan anjiotensin II damar düz kaslarının direkt kasılmasıyla kan basıncının yükseltilmesi, miyokardiyal kontraktilitenin artırılması, adrenallerden aldesteron salınımının uyarılmasıyla su ve tuz retansiyonu, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımının uyarılması, hücre büyüme ve çoğalmasının aktivasyonunu içeren etkilere sahiptir.³² Her ne kadar anjiotensin II asıl mediatör ise de A₀' den orjin alan anjiotensin III (anjiotensin 2-8), anjiotensin IV (anjiotensin 3-8) ve anjiotensin 1-7'in de rolü olduğu bilinmektedir.^{33,34} Anjiotensin II' ye aminopeptidazların etkisi ile anjiotensin III ve anjiotensin IV oluşurken, anjiotensin 1-7; doku endopeptidazları

denen nötral endopeptidaz (NEP) 24.11, NEP 24.15 ve NEP 24.26'ların anjiotensin I'e etkisi ile oluşmaktadır.³⁵ Anjiotensin II' adrenaller, böbrekler, beyin, hipofiz bezi, damar düz kasları ve sempatik sinir sistemi gibi dokularla etkileşir. Anjiotensin sadece kan kaynaklı dolaşımında bulunan hormon olmayıp, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilir. Böylelikle, anjiotensin II hem parakrin hem de otokrin hormon görevi yapar. Diğer peptid hormonlar gibi anjiotensin II de hedef hücrelerin plazma membranlarına yerleşik bulunan reseptörler aracılığı ile etki eder.³⁴ 1980 yılından itibaren yapılan çalışmalar, anjiotensin II için AT1 ve AT2 isimli birbirinden farklı en az iki tane reseptör alt tipleri tanımlamışlardır. Daha sonraki çalışmalar ise AT3 ve AT4 reseptörlerinin varlığını göstermiş olsa da yeterince klonlama çalışmaları yapılmadığı için bu reseptör fonksiyonları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.³⁶

2.3.2. Etki mekanizmaları

Anjiotensin II kardiyovasküler, nöronal, renal, endokrin ve hepatik sistem üzerindeki fizyolojik etkilerinin hemen hemen tamamını AT1 reseptörünün stimülasyonu ile gerçekleştirir.³⁷ AT1 reseptörü; kalp, böbrek, vasküler düz kas hücreleri, beyin, adrenal bez, plateletler, yağ dokusu ve plasentada yerleşmiştir.^{38,39} Rat, fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda AT1 reseptörünün AT1A ve AT1B olmak üzere alt tipleri tanımlanmıştır. G protein ailesinin bir üyesi olan AT1 anjiotensin II ile uyarıldığında bazı yapısal değişikliklere uğrar ve fosfolipaz C, fosfolipaz D, fosfolipaz A2 gibi enzimler, adenil siklaz, L-tip, T-tip voltaj duyarlı kalsiyum iyon kanalları gibi çeşitli membran efektör sistemlerini etkiler. AT1 reseptörlerinin aktivasyonu hücrenin kasılması için gerekli olan fosfolipaz C'yi uyararak, inositol trifosfat (IP3) oluşumuna veya yağ kalsiyum kanallarının açılarak endoplazmik

retikulumde kalsiyum saliverilmesine neden olur. Ayrıca fosfolipaz A2 aktivasyonu ve adenilat siklaz inhibisyonu yaptığı da belirtilmiştir.⁴⁰

Anjiotensin II bir sıçana uygulandığında embriyo kültüründe ventriküler büyümede artış ve miyositlerde hipertrofi gözlenirken⁴¹, spontan hipertansif olan sıçanlarda da sol ventrikül hipertrofisinin oluşumu AT1A ve AT1B reseptörlerinin artışı ile ilişkili bulunmuştur.⁴² AT1 reseptörlerinin kalpte ekstrasellüler matriks birikimi yaparak kardiyak hipertrofi geliştirdiği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Spesifik olarak kardiyak fibroblast uyarımları, kalbin ekstrasellüler matriks kollajenlerinde artışla sonuçlanmaktadır. Ayrıca anjiotensin II, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) aktivitesini bloke eder ki, bu enzim direkt olarak fibriller kollajenin yıkımından sorumludur. Sonuçta, ekstrasellüler matrikste proliferasyon olur ve kollajen birikir. Anjiotensin II kardiyak miyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde, hücre sayısını artırmadan protein sentez ve hücre çapında artış yapmak suretiyle hipertrofi yapar. Uzun süreli anjiotensin II etkisine maruz kalıncada mitojenik aktivitenin arttığı görülmüştür.⁴³ Anjiotensin II'nin pozitif ve negatif inotropik etkileri direkt veya indirekt olarak AT1 reseptörleri ve nöradrenerjik sinir uçlarından salınan noradrenalin salınımı ile olmaktadır. Genel olarak AT1 reseptörleri pozitif kronotrop etkiden sorumludur. Yine anjiotensin II, koroner arterleri AT1 reseptörleri aracılığıyla büzer.⁴⁴

AT1 reseptörlerinin etkilerini; vazokonstriksiyon, renin sekresyonunun baskılanması, sodyum alımının artışı, vazopressin salınımının artırılması, endotelin seviyesinin artırılması, sempatik aktivasyon, miyositlerde hipertrofi, miyokardiyal kasılmanın artırılması, vasküler ve kardiyak fibrozis, aritmiler, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in uyarılması ve süperoksit oluşumu ve apoptozisin tetiklenmesi olarak özetleyebiliriz.⁴⁵⁻⁴⁸

1970 yılından itibaren yapılan çalışmalar anjiotensin II'nin kalp ve böbrekte önemli ölçüde zararlı etkilerini ortaya koymuştur. Özellikle de yüksek plazma renin aktivitesinesahip hastaların düşük plazma renin aktivitesi gösterenlere oranla daha ileriderecede MIve şok riski taşıdığı kanıtlanmıştır.⁴⁹ Daha sonraları, RAS'ı bloke eden ilaçların gelişimi ile sistemik kan basıncı, hipertansiyon gibi hastalıklar, KKY ve kronik bbrekyetmezliği kontrol altına alınabilmıştir. Yapılan seri çalışmalar sonucunda RAS inhibisyonu yapan ACE inhibitörleri geliştirilmiştir.^{50,51} ACE inhibitörlerinin hipertansif hastalarda kan basıncını kontrol ettiğini ve KKY' li hastalarda mortalite vemorbiditeyi azalttığını gösterilmiştir. Ayrıca diyabeti de içeren yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda KVS kaynaklı mortalite ve morbiditeyi de düzeltmişlerdir.⁴⁸ Anjiotensin II'nin etkilerini daha spesifik düzeyde bloke etmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda AT1 reseptör antagonisti olan losartan geliştirilmiştir.⁵² Daha sonraları, diğer "sartan" ilaveli ilaçlar elde edilmiştir (kandesartan, irbesartan...vb).⁵³ AT1 reseptör blokörleri ile yapılan çalışmalara baktığımızda kendi aralarında etkinlik farkları olduğunu görüyoruz. şyleki; AT1 reseptör antagonistleri aynı etki mekanizmalarını paylaşmakla beraber, etkide potansiyel farklılıktan sorumlu olabilecek farklı farmakokinetik profile sahip oldukları grlmştir.⁴⁸

Akut uygulanan AT1 reseptör antagonistlerinin vazodilatatör etkilerinden dolayı hayvanlarda⁵¹ ve kalp yetmezliği olan hastalarda⁵³ kalbin çalışma yknazalttığı grlmştir. AT1 reseptör antagonistleri ile kronik tedavi görmüş köpeklerde ya da domuzlarda kalp yetmezliğinin gelişimi esnasında hemodinamiyi dzeltebildiği ve miyokard infarktüslü sıçanlarda sol ventriküler değişiminin yararlı yönde etkilediği tesbit edilmiştir.⁵⁵ Farklı AT1 reseptör blokörleri ile yapılan alışmalar AT1 reseptör blokajının hipoperfüzyonun şiddetini ve iskemiye bağlı metabolik değişiklikleri azalttığını gösterir. AT1 reseptör antagonisti kandesartanın, spontan hipertansif olan

sıçanlarda 30 dk koroner arter oklüzyonu esnasındaki ventriküler taşikardi ve fibrilasyon insidanslarını da azaltmıştır.⁵⁶ AT1 reseptörantagonisti losartan (DuP753) izole kobay kalplerine uygulanan 15 dk global iskemi boyunca iskemiye bağlı aritmilerin insidansını azalttığı ve transmural iletinin uzunluğunu kısalttığı ve ayrıca iskemiye takiben reperfüzyon esnasındaki ventriküler taşikardi süresini ve ventriküler ektopik atımlarının insidansını da düşürdüğü tesbit edilmiştir.⁵⁷

Yapılan birçok çalışmada hafif, orta ve şiddetli hipertansiyonlu hastalarda AT1 reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisi gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar şunu da göstermiştir ki; AT1 reseptör antagonistleri; ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, β Blokörler ve diüretikler gibi hipertansiyonda etkilidir.⁴⁸ Klinik olarak hemen hemen tüm AT1 reseptör antagonistleri mükemmel tolerabilite profiline sahiptir ve yan tesirlerinin insidansı kontrolden farklı görülmemektedir. Anjiotensin II reseptör antagonistleri ilk dozda hipotansif etki göstermezler. Anjiotensin II reseptör blokajı esnasında plazma anjiotensin II seviyesi belirgin şekilde arttığından ilaç terapisi aniden kesilirse hipertansiyon meydana gelmesine rağmen, losartanın ani kesilmesinin böyle bir hipertansiyon meydana getirmediği görülmüştür. ACE inhibitörlerinin aksine anjiotensin II reseptör antagonistleri öksürüğe neden olmamaktadır. Anjiotensin II reseptör antagonistleri verildiğinde bazen karaciğer enzimlerinde küçük ve geçici artmalar tespit edilmiştir.^{58,59}

Anjiotensin II'nin iyi bilinen kardiyovasküler ve renal etkilerinin hemen tamamından AT1 reseptörü sorumlu tutulurken AT2 reseptörlerinin fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir. Anjiotensin II'nin AT1 reseptörü üzerinden gerçekleştirdiği etkilerin AT2 reseptörü tarafından fonksiyonel olarak antagone edildiğini gösteren çalışmalarmevcuttur. Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT2 reseptör mRNA'sının fetal dönemlerde yüksek iken, doğumdan sonra hızla

düştüğünü göstermiştir. Yine neonatal sıçan kardiyomiyositlerinden yapılan primer kültür çalışmaları fetal yaşama göre %50 oranında AT2 reseptöründe azalma göstermişken AT1 reseptörlerinde hiçbir değişme olmamıştır. Her ne kadar erişkin yaşamda AT2 reseptör yoğunluğudüşse de, kardiyak hipertrofi, MI, kardiyomiyopati, KKY gibi patolojik durumlarda baroreseptör sayısında belirgin artış olmaktadır. İlginç olarak, end-stage insan kalbinde AT2 reseptörleri total anjiotensin II reseptörlerinin %65'ini oluşturmaktadır⁶⁰. AT2 reseptörünün sinyal mekanizmaları da iyi tanımlanmış değildir. Bazı durumlarda Gi proteinlerle eşleşerek etki gösterirler. Nöronlarda ve muhtemelen diğer dokularda da protein serin/tireoninfosfataz aktivasyonu yaparak geç tip K⁺kanal aktivasyonuna yol açarlar. İkinci bir sinyal mekanizması fosfotirosinfosfataz (PTPases) aktivasyonu yapmasıdır. Bu yolak normal dokuların kontrolsüz çoğalmasını hızlı bir şekilde önleyerek büyümeye zıt etki gösterir. cGMP oluşumunu takiben, NO salınımı da intrasellüler diğer önemli bir AT2 reseptör etkisidir. Özellikle vasküler yapı ve böbrek dokusunda etkisi görülür. T-tip kalsiyumkanallarını da kapattığı gösterilmiştir. Ayrıca bu reseptör aktivasyonunun protein tirozin fosfatazın inhibisyonu veya aktivasyonu ile ilişkili olduğu, guanilat siklaz inhibisyonu yaptığı ve hücre membranındaki K⁺kanallarının kapanmasına yol açtığı da belirtilmiştir.³⁷

2.3.3.Klinik Kullanımları

AT IIreseptörantagonistleri, son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. ACE inhibitörlerine benzer antihipertansif etkinliğe ve düşük bir yan etki potansiyeline sahiptirler. AT1reseptörlerini, seçici ve yarışmalı olarak bloke ederler. Anjiotensin II, çeşitli dokuların hücre membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Ayrıca vücutta sodyum tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını teşvik eder. Anjiotensin II'nin vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin

düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri, tip I reseptörü aracılığıyla olur.

Valsartan, oral yolla alındığı zaman aktif olan, spesifik bir AT2reseptör antagonistidir. Özellikle AT1reseptör alt-tipi üzerinde seçici bir etki gösterir. AT1reseptöründe hiçbir kısmi agonist etkisi olmayan valsartanınbu reseptöre olan afinitesi, AT2 reseptörüne olan etkisinin yaklaşık 20 000 katıdır. Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli oldukları bilinen iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez. Hipertansiyon hastalarına valsartan verilmesi sonucunda, nabız sayısı değişmez ve kan basıncı azalır. Hastaların çoğunda antihipertansif etki, bir tek oral dozun alınmasından sonraki 2 saat içerisinde başlar ve 4-6saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır. Antihipertansif etki, dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, maksimal kan basıncı azalması, hangi doz kullanılırsa kullanılsın genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder

Losartan, bir non-peptid anjiotensin II reseptör antagonistidir. Losartan, vücutta dönüştüğü aktif metaboliti ile birlikte selektif olarak AT1reseptörlerine bağlanarak anjiotensinII'nin vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini bloke eder ve bu yolla antihipertansif etki gösterir. Losartan, ağız yoluyla iyi absorbe olur, karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Sistemik biyoyararlılığı, yaklaşık %33'tür. Absorbe olan losartanın % 14'ü, aktif metabolite dönüşür. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları, losartan için 1 saatte, metabolit için 3-4 saatte oluşur ve bunlar yaklaşık birbirinin aynıdır.

İrbesartan, anjiotensinII reseptör antagonistidir. Anjiotensin II, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE, kininaz II) tarafından anjiotensin I'den katalizlenen güçlü bir vazokonstriktördür. Anjiotensin II, renin-anjiotensin sisteminin (RAS) temel pressor

ajanlarından olup aynı zamanda aldosteron sentezini ve adrenal korteksten salımını uyarır; ayrıca kalp kasılması, böbreklerden sodyum tutulumu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve düz kas hücrelerinin büyümesini uyarıcı özelliklere de sahiptir. İrbesartan, ATII reseptörüne seçici olarak bağlanarak anjiotensin II' nin vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini önler. İrbesartan, AT₁ reseptörlerinin özgül yarışmalı antagonistidir ve AT₁afinitesinin AT₂'ye kıyasla 8.500 kat daha fazla olduğu, öte yandan agonist etkisinin ise bulunmadığı bilinmektedir.

Telmisartan, yağda çözülebilen, tetrazol yapısı taşımayan anjiotensinII (Tip1) reseptör blokörüdür. Aynı gruptaki valsartan ve losartana benzemektedir. Telmisartanın AT₁reseptör alt tipine olan ilgisi, AT₂ reseptör alt tipine olan ilgisine göre çok daha fazladır. Antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını da artırarak, hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı ve mortalite, morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi bulunur. Telmisartan da, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye çeviren ve bradikininini parçalayan ACE' yi (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibe etmez. Diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke etmez. Anjiotensin II reseptörleri antagonizması, plazma renin düzeylerinde, anjiotensin I ve anjiotensin II düzeylerinde doza bağlı artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur. Telmisartan, diğer benzeri ilaçların moleküllerinden daha kuvvetli biçimde kalp, karaciğer ve böbreklerde bulunan AT₁reseptörlerine bağlanarak uzun süre koruma sağlar. Kanda bulunan ve vücuttaki kan basıncını arttıran AT₂ hormonunu daha etkili baskıladığı için daha uzun süreli etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar telmisartanın 35 saat etki yapabildiği için hipertansiyon hastalarında görülen sabah kalp krizi riskini azalttığı yönündedir.⁶¹⁻⁶³

2.3.4. Yan Etkileri

Anjiotensin reseptör blokörlerinin yan etkileri ACE inhibitörlerine benzer ancak öksürük ve anjiödem gözlenmez. Fetotoksisite bildirildiği için hamilelerde kontrendikedirler. Anjiotensinin etkilerini azaltmada ACE inhibitörlerinden daha etkin olabilirler. Çünkü ACE'den başka anjiotensin II oluşumunu sağlayan enzimlerde vardır. Hepsi oral yoldan verilir ve günde tek doz uygulanırlar.⁶⁴

2.4. Serbest Radikaller

Serbest radikaller paylaşılmamış bir ya da daha fazla elektronu bulunan atom veya moleküllerdir. Başka bir maddeden elektron alma ihtiyaçları, serbest radikalleri oldukça reaktif bir hale getirir.⁶⁵ Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikal kaynağı oksijendir. Oksijen atomu, eşleşmemiş elektron çiftine sahiptir. Oksijen bu özelliğinden dolayı serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerken, radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer. Oksijen atomu orbitallerindeki elektronların farklı dizilimiyle süperoksit, peroksit ve singlet oksijen gibi radikallerin oluşumuna neden olur. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşumunda oksijenin kendisinin yanı sıra; süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metali iyonları ve hidroksil radikalleri de rol oynamaktadır. Aerobik (oksijenli) solunum yapan canlılar dışarıdan aldıkları besin maddelerini, oksijeni kullanarak enerjiye çevirirler. Dolayısıyla aerobik solunum yapan canlılar, serbest radikallerin en fazla olduğu canlı grubudur. Bu yüzden aerobik solunum yapan canlılar serbest oksijen radikallerinin etkilerine daha fazla maruz kalırlar.⁶⁶

2.4.1. Serbest Radikal Çeşitleri

2.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot -}$)

Oksijen molekülünün içerdiği iki serbest elektrondan bir tanesinin dışarıdan bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Süperoksit radikali hemen hemen bütün

aerobik hücrelerde bulunmaktadır. Bu radikal eozinofil, monosit, makrofaj ve nötrofil gibi fagositik hücreler tarafından üretilmektedir.⁶⁶ Ancak süperoksit radikali nadir olarak oksidatif hasara neden olur. Çünkü bu radikal süperoksit dizmutaz (SOD) enzimi ile hızlı bir şekilde hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. Süperoksit radikallerinin asıl zararları, hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmalarıdır.⁶⁷

2.4.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Asidik ortamda moleküler oksijenin iki elektron alması sonucu meydana gelir.⁶⁸ Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl kaynağı, herhangi bir sistem tarafından üretilen süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonudur. Ayrıca ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi enzimler iki elektronunu oksijene vererek H_2O_2 oluştururlar. H_2O_2 kendi başına çok zayıf oksidan özelliği gösterir. Bunun nedeni ortaklanmamış bir elektron içermemeleridir. H_2O_2 gerektiğinde hücreler tarafından, selenyum içeren glutatyon peroksidaz, katalaz ve belirli peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılabılır. H_2O_2 serbest bir radikal olmadığı halde, SOR içine girer ve serbest radikaller içerisinde önemli bir rol oynar. Çünkü demir ve bakır gibi geçiş metalleri süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve en toksik SOR olan hidroksil radikalini oluştururlar.⁶⁹

2.4.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

Hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında veya suyun yüksek enerji ile iyonlarına ayrılması sonucu oluşan son derece reaktif bir oksijen radikalıdır. Hidroksil radikali özellikle canlı dokulara saldıran ve olduğu yerde büyük hasarlara neden olan oldukça reaktif bir oksidandır.⁷⁰ Belki de $\cdot OH$ 'ın en iyi bilinen doku üzerindeki hasarı, lipid peroksidasyonudur. Bu durum, hidroksil radikallerinin membrana yakın bir yerde üretilmesi ve membran fosfolipit zincirinin yağ asidi tabakasına atak yapması ile

meydana gelir. Ayrıca $\cdot\text{OH}$ radikalının araşidonik asit gibi doymamış yağ asitlerine olan afinitesinin de fazla olduğu ileri sürülmektedir.

2.4.1.4. Singlet Oksijeni ($^1\text{O}_2$):

Eşleşmemiş elektron ya da elektronlara sahip olmadığından dolayı bir serbest radikal değildir. Oksijenin eşleşmemiş elektronlarından birinden verilen enerji sonucu, bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur. Ancak orbitalinde içerdiği elektronların aynı yönlü olması singlet oksijenin diğer SOR ile okside olmasını artırmaktadır. Singlet oksijen özellikle fotokimyasal reaksiyonlar için oldukça önemlidir⁷¹.

2.4.1.5. Nitrik Oksit (NO) ve Azot Dioksit (NO_2)

Nitrik oksit ve azot dioksit eşleşmemiş elektronları ile birer radikaldirler. NO_2 , NO'nun oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. NO_2 oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidandır. Düşük miktarda NO_2 'nin araşidonik asit metabolizmasını büyük oranda artırdığı gözlenmiştir.⁷¹ Nitrik oksit ise L-arginin amino asidinden in vivo olarak üretilmektedir. NO kokusuz, renksiz ve az indirgenebilen oksidan bir gazdır. Son yıllarda radikal olan nitrik oksit üzerinde oldukça fazla durulmaya başlanmıştır. Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde süperoksit, tiyol grupları ve azot dioksit ile hızlı reaksiyonlar oluşturmaktadır. Diğer radikallerle birlikte diabetes mellitus, septik şok, kalp bozuklukları, alzheimer hastalığı ve gastrik hasar oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.⁷² Mukozal bütünlüğün sağlanmasında PGE2 ve NO gibi sitoprotektif ajanların rol oynadığı, bu ajanların miktarının düşmesi durumunda ise hasar oluştuğu bildirilmiştir.⁷³

2.4.1.6. Diğer Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikallerinin etkisi sonucu karbon merkezli radikaller ($\text{R}\cdot$), peroksil radikalleri ($\text{ROO}\cdot$), alkoksil radikalleri ($\text{RO}\cdot$), tiyol radikalleri ($\text{RS}\cdot$) gibi

önemli serbest radikaller de oluşabilir. Bunlardan özellikle poli doymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali, yarı ömrü uzun olan bir radikaldır. Tiyol radikalleri de tekrar oksijenle reaksiyona girerek sülfenil ($\text{RSO}\cdot$) veya tiyol peroksil ($\text{RSO}_2\cdot$) vb gibi radikalleri oluşturabilirler.

2.4.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller etkilerini canlı hücreler için yaşamsal öneme sahip olan DNA, yağlar ve proteinlere saldırarak gösterirler. Mitokondride, oksijenli solunum sonucunda meydana gelen serbest radikallerin, alveolar epitelyum tabakaya ve DNA'ya zarar vererek metabolik çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.⁷⁴

2.4.2.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Membran üzerindeki birçok bileşik ve molekül serbest radikallerden etkilenir. Ancak radikallerin en belirgin etkileri, yağ asitleri üzerine olan etkileridir. Radikaller yağ asitleri üzerine etki ederek lipit peroksidasyonunu (LPO) başlatırlar. LPO, poli doymamış yağ asitlerinin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlayan ve oto katalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eden, birçok organizmada hasarlara neden olan reaksiyonlar sürecidir. LPO'nun membranlarda oluşturduğu yıkıcı etki, genellikle reaksiyon sırasında açığa çıkan hidroksil radikalının membran yağ asidi yan zincirlerine saldırmasıyla oluşur. LPO ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.⁷⁵ Lipit hidroperoksitlerin membranlarda birikimi sonucu, membran fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelir. Ayrıca lipit hidroperoksitlerinin geçiş metalleri katalizörlüğünde yıkılması sonucu çoğu toksik olan aldehitler oluşmaktadır. LPO sonucunda ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. MDA ölçümü ile LPO'nun değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu bileşikler ya hücrel olarak metabolize olurlar ya da başlangıçta etkili oldukları bölgeden difüze olup, hasarı hücrenin diğer bölümlerine yayarlar. Lipit

radikallerinin hidrofobik yapıda olması dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ve aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olarak, membranlarda reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar meydana getirebilirler. Ayrıca iyon transportunu etkileyebilirler.^{76,77} LPO reaksiyonu ya süpürücü antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır veya oto katalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder⁷¹. Lipit peroksidasyonu ile oluşturulmuş hasar sonucunda daha fazla miktarda ROS oluşur. Oksijen radikallerinin varlığında ise fosfolipitlerin doymamış yağlarının çifte bağları okside olur.⁷⁸

2.4.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler, lipitlere göre serbest radikallerden daha az etkilenirler. Proteinlerin radikallerden, etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein vb.) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden daha çabuk etkilenirler. Proteinlerin radikallerle reaksiyona girmesi sonucu karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Bu karbon merkezli radikallerden karbonillerin ölçülmesi ile proteinlerde meydana gelen oksidatif hasar ölçülebilir.⁷⁹

2.4.2.3. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyondan kaynaklanan hücre ölümünün başlıca nedeni olarak, nükleik asitlerin SOR ile reaksiyona girmesi gösterilmektedir. Bu reaksiyon ise DNA'da mutasyon ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın nadir de olsa DNA'da mutasyona sebep olduğu, kansere ve bazı genetik hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir.⁸⁰

Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve bu yapılarda değişikliklere yol açar. Eğer hidroksil radikali DNA'nın yakınında oluşursa, mutasyonlara neden olabilir. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarma veya çift bağlara katma reaksiyonları ile DNA hasarına neden olur. Hidroksil radikali ve singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer.⁸¹

Aktive olmuş nötrofillerin ürettiği hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. SOR ile DNA'nın oksidatif hasarı sonucu, karsinogenez ve çeşitli hastalıklar görülebilir.⁸²

2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlı organizmalar, serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek için hem hücre içerisinde hem de hücre membranında etkili olan çok sayıda korunma mekanizması geliştirmektedirler. Bu mekanizmalar gerek radikal üretimini engelleyerek, gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırarak etki göstermektedirler. Canlıların kendi vücut bütünlüklerini, serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyabilmek için oluşturduğu bu koruma sistemine antioksidan savunma sistemi denir. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılırlar.

2.5.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Bu enzim, süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimdir. SOD aktivitesi yaş ilerledikçe artar. SOD hemen hemen bütün canlılarda bulunmaktadır. Memelilerde üç tip SOD bulunmaktadır. Bunlar; sitozolde

bulunan dimerik Cu ve Zn ihtiva eden Cu-Zn SOD, ekstraselüler etki gösteren EC SOD ve mitokondride bulunan tetrametrik Mn ihtiva eden Mn-SOD'dur. SOD'un demir ihtiva eden izomeri Fe-SOD ise sadece mikroorganizmalarda ve bazı bitkilerde bulunmaktadır. SOD'un tüm çeşitleri süperoksitin dismutasyon reaksiyonunu katalizleyebilir.⁸³ Hemen hemen bütün canlılarda bulunan ve süperoksit gibi oldukça saldırgan bir radikalın etkisini ortadan kaldıran SOD'un, canlılarda önemli roller üstlendiği ve yaşamsal etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.⁸⁴ Serbest radikallerin oluşturduğu yıkıcı etkinin önlenmesinde, SOD enziminin katalaz enzimi ile birlikte incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan hidrojen peroksit, oksijenin toksik türlerinden biridir ve katalaz tarafından birikimi önlenmektedir.⁸⁵

2.5.1.2. Katalaz (KAT)

Katalaz, tüm canlı hücre çeşitlerinde farklı miktarlarda bulunan bir enzimdir. Adından da anlaşılacağı üzere bu enzim hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya katalize eder.⁸⁶ Bu enzim daha çok peroksizomlarda lokalizedir. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır.⁸⁷

2.5.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GPx, hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. GPx, intraselüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu nedenle hücrenin özellikle sitozolik kompartımanında yer alan bu enzim, hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korur.⁸⁸ Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla meydana gelen okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın (GR-az) katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutatyon (GSH) 'a dönüşür. GPx'in hücredeki dağılımı, GR-az'a bağımlıdır. Her iki enzim de en yüksek konsantrasyonlarda sitozolde bulunur.⁸⁹

2.5.1.4. Glutasyon S-Transferaz (GST)

“Selenyuma bağılı olmayan GPx” olarak bilinmektedir. GST’ler, glutasyonu sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofillere aktaran proteinlerdir. *E. coli*’den insana kadar pek çok türden GST saflaştırılabilirken, en çok saflaştırma sıçan karaciğerinden yapılmıştır.⁹⁰ GST’lerin antioksidan aktivitelerinin yanı sıra, çok önemli biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahip GST’lerin tüm canlı hücrelerde bulunması, hayati önemlerinin bir göstergesi olarak sayılabilir. GST’ler hem detoksifikasyon yaparlar, hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak, yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait –SH grubu ile bağlayarak, onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünebilir hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir ve daha ileri bir ürüne metabolize olabilirler. GSH’dan glutamat ve glisin koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asite dönüştürülür. GST’ler başta araşidonik ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere, LPO’ya karşı gösterdikleri selenyum bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi ile koruyucu mekanizma oluştururlar.⁹¹

2.5.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR-az)

Yükseltgenmiş glutasyonu (GSSG), indirgenmiş (GSH) hale çeviren bir enzimdir. Bu indirgenme işlemi sırasında NADPH’dan gelen elektronlar, okside glutasyonun disülfid bağına doğrudan transfer edilmezler. Sıklıkla önce NADPH’dan sıkıca bağılı bulunan flavin adenin difosfat (FAD)’a transfer edilirler. Daha sonraki alt birimlerde bulunan iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatona aktarılmış olurlar.⁹² Alyuvarlardaki pentoz fosfat yolu, GR-az’ın GSSG’yi GSH’ye dönüştürmesi için gereken NADPH’ı sağlar.⁶⁵

2.5.1.6. Myeloperoksidaz (MPO)

Nötrofil granüllerinde bol miktarda bulunan MPO enzimi, H_2O_2 'den hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. Asidik pH oluşumuna bağlı olarak, MPO aktivitesi artmaktadır. Artan MPO aktivitesiyle membranı kolayca geçen H_2O_2 , bakteriye toksik etki yapmakta ya da hidroksil ($OH\cdot$) radikaline dönüşmektedir. Bu tepkimede HOCl yer almaktadır. H_2O_2 ile MPO, Cl^- iyonlarını kullanarak H_2O_2 'yi HOCl'ye dönüştürmektedir. Çok reaktif olan HOCl birçok biyolojik molekülü oksitlemektedir.⁶⁵

2.5.1.7. Glutasyon (GSH)

GSH, birçok hücrede bulunan tripeptid yapısındaki indirgenmiş glutatyondur. GSH L-glutamat, L-sistein ve glisinden iki basamakta sentezlenir. Oluşan her peptid için bir molekül ATP harcanır. GSH, hemoglobin ve diğer eritrosit proteinlerinde bulunan sistein rezidülerini indirgenmiş halde tutarak sülfhidril tamponu görevini görür. Eritrosit hücrelerinde GSH/GSSG oranı yaklaşık 500 civarındadır. GSH aktif bölgesinde selenyum içeren bir enzim olan GPx enzimi katalizörlüğünde, H_2O_2 ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek antioksidan etki gösterir ve H_2O_2 'yi alyuvarlardan uzaklaştırır.⁶⁵ GSH hidrojen peroksiti veya organik oksitleri kimyasal olarak detoksifiye edebilir. Belirli oksidaz tepkimeleriyle oluşan hidrojen peroksiti uzaklaştıran enzim GPx'e substratlık yaparak proteinlerin sülfhidril gruplarını da korur. GSH yokluğunda hidrojen peroksit birikir. GSSG, GR-az tarafından sürekli GSH'ya indirgenerek GSH miktarı düzenlenir.

2.5.2. Eksojen (Sekonder) Antioksidanlar

Vitaminlerin bir bölümü biyokimyasal olayların düzenlenmesinde görev alırken A, C ve E vitaminleri serbest radikallerin hücrelerde meydana getirebileceği oksidatif hasarları önleyerek hücrelerin normal işlevlerini sürdürmelerini sağlarlar. Antioksidan etki olarak tanımlanan bu özellik, hücrelerimizi serbest radikalleri nötrleştirmek

suretiyle korur. β -karoten, askorbik asit ve tokoferolün antioksidan etkileri yıllardan beri bilinmektedir. Hücrelerin dış yüzeyinde β -karoten nöbet tutarken, hücre dışından içeri girmek isteyen saldırganlara karşı savunmayı ise selenyumun yardımıyla E vitamini üstlenmiştir. Hücre içerisindeki C vitamini ise serbest radikallere son darbeyi vurarak radikallerin etkilerini ortadan kaldırmaya çalışmaktadır. E vitamini de lipitleri oksidatif hasardan korur. E vitamini ince barsaktan kolayca emilir ve vücudun tüm dokularına taşınarak, hücre membranları etrafında depolanır. Böylece hücre membranında koruyucu bir tabaka oluşmuş olur.⁹² Vitaminlerin yanı sıra ksantin oksidaz, soya fasulyesi, NADPH oksidaz, demir redoks döngüsü, nötrofil adezyon inhibitörleri, rekombinant SOD, bir E vitamini analogu olan troloks c, ebselen ve asetilsistein gibi endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler, serbest radikal toplayıcıları, sitokinler, barbitüratlar, demir şelatörleri ve bütillenmiş hidroksitoluen, propilgalat, sodyum benzoat gibi gıda oksidanları da sekonder antioksidanlar arasında sayılmaktadır.

2.6. Peptik Ülser

Peptik ülser, mide ve duodenum ülserleri için kullanılan ortak bir addır. Peptik ülserin önemli bir özelliği, gastrik dokunun asit ve pepsinle temas eden bölgelerinde daha sık görülmesidir.⁹³ İleri yaşlardaki erişkinlerde çok daha yaygın olmak üzere hemen hemen bütün toplumda sıklıkla görülmektedir. İnflamatuar hasarın yüzeysel olarak görüldüğü gastritin aksine, ülserde hasar kas tabakasına kadar inmiştir.⁹⁴

Gastrik hasar mide dokusundaki agresif faktörler ile mukus, bikarbonat, sitoprotektif prostaglandin (PG) gibi koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Agresif faktörler doğal (asit, pepsin, safra asitleri) ve doğal olmayan (stres, travma, sepsis, hemorajik şok, yanıklar, rezerpin, sigara kullanımı, alkol

ve steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) faktörler olmak üzere ikiye ayrılırlar.⁹⁴⁻⁹⁶

Ülseri meydana getiren en önemli sebepler arasında NSAİİ'lerin yaygın bir şekilde kullanılması, alkol tüketimi ve stres ilk sıralarda yer almaktadır.⁹⁷ NSAİİ'lerin gelişen toplumlarda en sık reçetelenen ilaçların başında geldiği çok iyi bilinmektedir.⁹⁸ Bu nedenle toplumda NSAİİ kullanımına bağlı ülser görülme insidansı çok yüksektir. NSAİİ'lerin gastrik hasar oluşturma mekanizmaları PG sentezinin inhibisyonu, lokal kan akımındaki azalma, bölgesel tahriş ile doku rejenerasyonunun engellenmesi şeklindedir.⁹⁹ Aspirin ve indometazin gibi NSAİİ'lerin COX enzim sistemini bloke etmesiyle PG biyosentezi baskılanır, gastrik mukozal bariyer bozulur ve sonuçta gastrik hasar oluşur. COX inhibisyonuna bağlı olarak araşidonik asit metabolizmasının 5-lipooksijenaz yolunda bir artış görülür. Bu durum lökotrienlerin yanı sıra hidroperoksieikozatetraenoik asitin oksijeninden gastrotoksik oksijen radikallerinin oluşumuna yol açmaktadır.¹⁰⁰

NSAİİ'lerin gastrik hasar oluşumundaki temel mekanizmaların başında PG miktarının düşmesinin yanı sıra serbest oksijen radikallerinin (SOR'ların) miktarının artması da gelmektedir. SOR'ların gastrik ve duodenal mukozadaki hasar oluşturuu etkileri hayvanlarda ve insanlarda yaygın bir biçimde araştırılmıştır.^{95,101}

2.7. İndometazin

Bir indol asetik asit türevi olan indometazin, güçlü antiinflamatuvar etkiye sahip olan non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır.¹⁰² İndometazinin antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, analjezik ve antipiretik etkileri de bulunmaktadır.¹⁰³ Ülser yapma özelliği fazla olan indometazin¹⁰⁴, daha çok deneylerde ülser modeli oluşturmak amacı ile kullanılmaktadır^{105,106}. İndometazin hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe ederek, prostaglandin sentezini güçlü bir şekilde engeller.¹⁰³ İndometazinin

antiinflamatuvar etkisinden COX–2, gastrointestinal toksik etkilerinden ise COX–1 enzim inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır.¹⁰⁷ İlacın plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi 30 ile 90 dakika arasındadır ve bu süre gıda alımıyla değişebilir.¹⁰⁸ İndometazinin enterohepatik siklusa girerek yarılanma ömrünü uzattığı bilinmektedir.¹⁰⁹ İndometazin plasentaya, süte ve sinoviyal sıvıya geçme özelliği olan bir ilaçtır.¹¹⁰ İntravenöz olarak verilen indometazinin çocuklarda serebrospinal sıvıya geçtiği bulunmuştur.¹¹¹ İndometazin karaciğerde, N- desklorobenzoil indometazin, O-desmetil- N- desklorobenzoil indometazin ve O-desmetil indometazin gibi inaktif bileşiklere metabolize edilir. Oral verilen indometazinin yaklaşık %60'ı idrarla, %40 ise safrayla ıtrah edilir ve daha sonra feçes ile atılır.¹¹⁰

2.8. Gastrik Adaptasyon

Mide dokusunun çeşitli iritanlar tarafından oluşturulan mukozal hasarı azaltma ve hatta tamamen önleme yeteneği olduğu çok iyi bilinmektedir ve bu durum sitoproteksiyon (hücre korunması) olarak adlandırılmıştır.¹¹¹ Ancak kısa süreli iskemi sonrasında veya hafif iritanlara karşı kısa sürede oluşabilen sitoproteksiyonun dışında, daha uzun etki süresine sahip adaptif sitoproteksiyondan da (gastrik adaptasyon) bahsedilmiştir. Gastrik adaptasyon sık tekrarlanan hasara karşı mide mukozasının direncinin artması şeklinde özetlenebilir.¹¹² NSAİİ'lerin tek bir dozunun gastrik mukozayla temas etmesi, çok sayıda kanamalı mukozal hasara neden olur. Fakat ilacın tekrarlayan verilmesiyle mukozal lezyon azalır ve böylece gastrik adaptasyon gelişmiş olur.¹¹³ Diklofenak'a adapte olmuş sıçanlara daha sonra etanol, indometazin, aspirin veya piroksikam verilmesi durumunda sıçan midelerinin bu hasarlardan da korunduğu görülmüştür. Bu durumda çapraz bir adaptasyonun olduğu ve sadece adapte eden ajanın hasarına özgü olmadığı anlaşılmaktadır. Bu çapraz adaptasyon doza bağımlıdır ve

histolojik olarak derin hasardaki azalmayla kendini gösterir.¹¹⁴ Çeşitli NSAİİ'ler haricinde, mide dokusunun strese karşı da adaptasyon geliştirdiği bildirilmiştir.¹¹⁵

NSAİİ'lere karşı adaptasyon gelişmesinde rol oynayan çok çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Adaptasyon olayının uzun süre NSAİİ kullanımı sonucu geliştiği, ayrıca bu olaya mukozal kan akımındaki artışın ve PG sentezinde azalmanın eşlik ettiği görülmüştür.¹¹⁶ Bir başka çalışmada ise, tekrarlanmış dozların kullanımı sonucu PG düzeyindeki azalmanın, COX-2 enzim sentezinin hızlı bir şekilde artırılmasıyla telafi edilebileceği de rapor edilmiştir.¹¹⁷ Daha sonra yapılan çalışmalarda NSAİİ'nin kronik verilişyle PGE2 oluşumu büyük oranda engellenmiş olmasına rağmen mukozal lezyonun azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle adaptasyonun, endojen PG biyosentezine bağlı olmadığı, fakat bu olayda mukozal rejenerasyonun ve büyüme faktörü artışına paralel olarak artmış hücre proliferasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir.¹¹⁸

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmamızda kullanılan hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel uygulama ve araştırma merkezinden temin edildi. Deney için ağırlıkları 200-220 gram arasında değişen toplam 180 adet Albino wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuarda normal oda sıcaklığında 22 derecede barındırıldı ve beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamalarının Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 12.05.2010 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.02/2577 sayılı yazı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

3.2. ACE İnhibitörlerinin İndometazin Ülserlerine Etkisi

Bu deneyde enalapril, lisinopril, ramipril, kinapril, fosinopril, trandopril, perindopril, silazapril, zofenopril ve kaptoprilin antiülser aktivitesi sıçanlarda indometazinle oluşturulan ülser modelinde araştırıldı. ACE inhibitörlerinin tümü 2 ve 5 mg/kg dozlarda sıçan gruplarına (gavajla) oral yoldan uygulandı. Su ile çözülen ilaçlar uygulandıktan 5 dak. sonra bütün hayvan gruplarına indometazin 25 mg/kg dozda aynı yoldan verildi. İndometazin verildikten 6 saat sonra tüm hayvan grupları yüksek doz tiopental sodyum (50 mg/kg) verilerek öldürüldü. Öldürülen sıçanların mideleri çıkartıldı ve mide yüzeyinde oluşan ülser odakları makroskopik olarak değerlendirildi. Ülser alan genişlikleri ise mm² li kâğıt üzerinde ölçüldü. 2 ve 5 mg/kg dozlarda kullanılan ACE inhibitörlerinin antiülser aktivitesi kontrol indometazin grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

3.3. Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin İndometazin Ülserlerine Etkisi

Deneyimizin ikinci serisinde valsartan, losartan ve irbesartanın antiülser aktivitesi 50 ve 100 mg/kg dozlarda indometazin ülser modelinde araştırıldı. İlaçların

tümü oral yoldan uygulandı. Daha sonra yukarıda belirtilen prosedür uygulanarak anjiotensin reseptör blokörlerinin antiülser aktiviteleri araştırıldı.

3.4. Mide Dokusunun Biyokimyasal Analizi

Mide dokularındaki enzim aktivitelerini ölçmek için, mide dokularından homojenatlar hazırlandı. Bu homojenatlardan elde edilen süpernatantlarda GSH, MDA, NO miktarları literatüre dayalı, uygun metotlar kullanılmak suretiyle saptandı.

3.4.1. Numunelerin Hazırlanması

Çalışmanın bu aşamasında çıkarılan her bir mideden 0,2 g. tartıldı. Mideler sırasıyla MDA tayini için % 1.15'lik potasyum klorür çözeltisi, diğer ölçümler için pH=7.5 olan fosfat tamponu içinde 2 ml.'ye tamamlanarak buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra +4 °C'de 10000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı analiz numunesi olarak kullanıldı.

3.4.2. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler

Deneyler esnasında kullanılan tüm aletlere aşağıda gösterilmiştir.

Cihazlar	ModeliveFirması
Santrifüj(Soğutmalı)	Heraeus4600,Germany
Mikro Santrifüj	MSE, MicroCentaur, Sanyo, UK
Homojenizatör	OMNI International
Hassas Terazı	SartoriusnAGGöttingenTipNo:BA3105, Germany
Distile Su Cihazı	EasypureRF Compact Ultrapure Water Sysytem, USA
Karıştırıcı	Vortex-Geine, Model K550-EG Massachusetts, USA
Magnetik Karıştırıcı	Labincol32, Netherlands
Su Banyosu	Nüve BM101, Nüve Malz. San. Lim. ve Tic. A.Ş., Ankara
pH metre	Jenway 3010 pH Meter, UK
Derin Dondurucu	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd., Japan
Otomatik Pipet	Fin pipette Lasys systems, Finland

Spektrofotometre BeckmanDU500,USA

Deneyleler

esnasındaki kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıkta olup aşağıda gösterilmiştir.

Kimyasal Maddeler	Firma
İndometazin	DEVA
TiyopentalNa	İEULAGAY
Potasyum Klorür(KCl)	MERCK
Hidroklorik asit(HCl)	MERCK
Sodyum hidroksit(NaOH)	MERCK
5,5'-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)	SIGMA
Mixed Alkyl(HexACEcyl)TrimetylAmonyum Bromid(HDTMAB)	SIGMA
4-Aminoantipyrine(4-AAP)	SIGMA
Potasyum Fosfat Monobazik(KH ₂ PO ₄)	FISHER
Etilendiamin tetraasetik asit Disodyum Tuzu(Na ₂ EDTA)	MERCK
Asetik asit(CH ₃ COOH)	RIEDEL-DE-HAEN
Tiyobarbitürik asit(TBA,C ₄ MH ₄ O ₂ N ₂ S)	MERCK
Hidrojen peroksit(%30,H ₂ O ₂)	MERCK
N-Bütanol	FULUKA
Piridin	SIGMA
Glutasyon Redükte Form(GSH,C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₁₃ S ₃₂)	SIGMA
Glutasyon Redüktaz(GR,EC1,6,4,2)	SIGMA
NADPH, Tetrasodyum Salt, Redükte Form (C ₂₁ H ₂₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ Na ₄)	SIGMA
NaN ₃	FULUKA
Triton-x-100	SIGMA
1-choloro2,4dinitrobenzen(CDNB)	SIGMA
Ksantin(C ₅ H ₄ NaO ₂)	SIGMA
Enalapril	SANDOZ

Lisinopril	SANOVEL
Ramipril	NOBEL
Kinapril	PFIZER
Fosinopril	DEVA
Trandolapril	ABBOTT
Perindopril	SANOVEL
Silazapril	DEVA
Kaptopril	DEVA
Zofenopril	UFSA
Valsartan	SANOVEL
İrbesartan	NOBEL
Losartan	NOBEL

3.4.3. Kimyasal Parametrelerin Tayini

3.4.3.1. Glutasyon (GSH) Tayini

Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] disülfid bir kromojendir ve sülfidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir. Meydana gelen sarı renk 412 nm spektrofotometrik olarak ölçülür.¹¹⁹

3.4.3.2. Malondialdehit (MDA) Tayini

Yüksek sıcaklıkta (95°C'de) tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.¹²⁰

3.4.3.3. Nitrik Oksit (NO) Tayini

NO çok kısa ömürlü bir radikaldır ve hızla NO_2^- ile NO_3^- 'e okside olmaktadır. Bu deneyde, ortamda bulunan NO_3^- 'ün NO_2^- 'ye indirgenmesinden sonra NO ölçümü gerçekleştirildi.^{121,122}

3.5. İstatistiksel Analizler

Deney sonuçları ortalama olarak ifade edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi one-way Anova testi kullanılarak belirlendi ve tüm sonuçlar $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ACE İnhibitörlerinin İndometazin Ülserine Etkileri

Tablo 4.1. ACE inhibitörlerinin indometazin ülserlerine etkileri

İlaç	Doz mg/kg	Hayvan sayısı	Ülser alan mm ² 'de	Antiülser etki %	P	Ülserojen etki %	P
Enalapril	2	6	27	10	>0.05		
Enalapril	5	6	31.3			4	>0.05
Lisinopril	2	6	41.3			38	<0.05
Lisinopril	5	6	49			63	<0.05
Ramipril	2	6	36			20	<0.05
Ramipril	5	6	40			33	<0.05
Kinapril	2	6	19	36.7	<0.05		
Kinapril	5	6	16.2	46	<0.05		
Fosinopril	2	6	27	10	>0.05		
Fosinopril	5	6	24.2	19.4	>0.05		
Trandolapril	2	6	21	30	<0.05		
Trandolapril	5	6	25	16.7	>0.05		
Perindopril	2	6	31	3.3	>0.05		
Perindopril	5	6	38	6.7	>0.05		
Silazapril	2	6	25	16.7	>0.05		
Silazapril	5	6	36	13.3	>0.05		
Kaptopril	2	6	27	10	>0.05		
Kaptopril	5	6	24	20	>0.05		
Zofenopril	2	6	31			3.3	>0.05
Zofenopril	5	6	36			20	<0.05
Kontrol indometazin		6	30				

Tablo 4.1.'den görüldüğü gibi enalapril 2 mg/kg, fosinopril 2-5 mg/kg, trandolapril 5mg/kg, perindopril 5 mg/kg, silazapril ve kaptoprilin 2-5 mg/kg dozlardaki antiülser aktiviteleri anlamsız bulunmuştur. Lisinopril ve ramipril 2 ve 5 mg/kg, zofenopril 5 mg/kg dozlarda ülserojen etki oluşturmuştur. Enalaprilin 5mg/kg zofenoprilin 2 mg/kg dozlardaki ülserojen etkileri anlamsız bulunmuştur. Sadece kinapril 2mg/kg ve 5 mg/kg ve trandolapril 2 mg/kg dozlarda antiülser aktivite göstermiştir.

4.2. Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin İndometazin Ülserine Etkileri

Tablo 4.2. Anjiotensin reseptör blokörlerinin indometazin ülserlerine etkileri

İlaç	Doz mg/kg	Hayvan sayısı	Ülser alan mm ² 'de	Antiülser etki %	P	Ülserojen etki %	P
Valsartan	50	6	39			14.7	>0.05
Valsartan	100	6	46			34.8	<0.05
İrbesartan	50	6	21	38	<0.05		
İrbesartan	100	6	17	50	<0.05		
Losartan	50	6	45			32.3	<0.05
Losartan	100	6	52			52.9	<0.05
Kontrol indometazin		6	34				

Valsartan 50 ve 100 mg/kg dozlardaki ülserojen aktivitesi sırasıyla %14.7 ve %34.8 ve losartanın ülserojen aktivitesi ise sırasıyla 50 mg/kg dozda %32.3 ve 100 mg/kg dozda %52.9 olurken irbesartanın antiülser aktivitesi % 38 ve %50 olmuştur.

4.3.Biyokimyasal Analizler

Tablo 4.3.'ten görüldüğü gibi 2 ve 5 mg/kg dozlarda GSH miktarları sırasıyla ortalama olarak enalaprilde 2.5 ve 2.2, lisinoprilde 1.6 ve 0.9, ramiprilde 1.8 ve 1.5, kinaprilde 3.8 ve 4.6, fosinoprilde 2.9 ve 2.7, trandolaprilde 3.5 ve 2.8, perindoprilde 2.5 ve 2.7, sialzaprilde 2.9 ve 2.7, kaptoprilde 2.9 ve 2.7, zofenoprilde 2.5 ve 2.1 nmol/mg doku, kontrol indometazin grubunda 2.7 ve kontrol intakt grubunda 6.5 nmol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

MDA miktarları sırasıyla ortalama olarak enalaprilde 7.7 ve 7, lisinoprilde 12 ve 14.8, ramiprilde 9.8 ve 9.5, kinaprilde 5.4 ve 5.2, fosinoprilde 7.2 ve 7, trandolaprilde 5.9 ve 7.2, perindoprilde 8 ve 7.7, sialzaprilde 7.8 ve 8.1, kaptoprilde 8.3 ve 7.8, zofenoprilde 8.6 ve 9.9 nmol/mg doku, kontrol indometazin grubunda 8.3 ve kontrol intakt grubunda 2.2 nmol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

NO miktarları sırasıyla ortalama olarak enalaprilde 48 ve 51, lisinoprilde 63 ve 68, ramiprilde 44.2 ve 48.2, kinaprilde 55.2 ve 46, fosinoprilde 58 ve 53, trandolaprilde 45 ve 50, perindoprilde 43 ve 47, sialzaprilde 56 ve 55, kaptoprilde 67.5 ve 63, zofenoprilde 54 ve 42 μ mol/g doku, kontrol indometazin grubunda 22.5 ve kontrol intakt grubunda 55 μ mol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

Tablo 4.3. ACE inhibitörlerinin sıçan mide dokusundaki GSH, MDA, NO düzeylerine etkileri

İlaçlar	Doz mg/kg	GSH (nmol/mg doku)	P	MDA (nmol/mg doku)	P	NO (µmol/g doku)	P
Enalapril	2	2.5	>0.05	7.7	>0.05	48	<0.05
Enalapril	5	2.2	>0.05	7	>0.05	51	<0.05
Lisinopril	2	1.6	<0.05	12	<0.05	63	<0.05
Lisinopril	5	0.9	<0.05	14.8	<0.05	68	<0.05
Ramipril	2	1.8	<0.05	9.8	>0.05	44.2	<0.05
Ramipril	5	1.5	<0.05	9.5	>0.05	48.2	<0.05
Kinapril	2	3.8	<0.05	5.4	<0.05	55.2	<0.05
Kinapril	5	4.6	<0.05	5.2	<0.05	46	<0.05
Fosinopril	2	2.9	>0.05	7.2	>0.05	58	<0.05
Fosinopril	5	2.7	>0.05	7	>0.05	53	<0.05
Trandolapril	2	3.5	<0.05	5.3	<0.05	45	<0.05
Trandolapril	5	2.8	>0.05	7.2	>0.05	50	<0.05
Perindopril	2	2.5	>0.05	8	>0.05	43	<0.05
Perindopril	5	2.7	>0.05	7.7	>0.05	47	<0.05
Silazapril	2	2.9	>0.05	7.8	>0.05	56	<0.05
Silazapril	5	2.7	>0.05	8.1	>0.05	55	<0.05
Kaptopril	2	2.4	>0.05	8.3	>0.05	67.5	<0.05
Kaptopril	5	2.9	>0.05	7.8	>0.05	63	<0.05
Zofenopril	2	2.5	>0.05	8.6	>0.05	54	<0.05
Zofenopril	5	2.1	>0.05	9.9	<0.05	42	<0.05
Kontrol indometazin		2.7		8.3		22.5	
Kontrol intakt		6.5	<0.05	2.2	<0.05	55	<0.05

Tablo 4.4.'ten görüldüğü gibi 50 ve 100 mg/kg dozlarda GSH miktarları sırasıyla ortalama olarak valsartanda 2.8 ve 1.6, irbesartanda 4.5 ve 5.6, losartanda 1.4 ve 1.6 nmol/mg doku, kontrol indometazin grubunda 3 ve kontrol intakt grubunda 7.2 nmol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

MDA miktarları sırasıyla ortalama olarak valsartanda 9.2 ve 12.5, irbesartanda 6 ve 4.8, losartanda 13.7 ve 15 nmol/mg doku, kontrol indometazin grubunda 9 ve kontrol intakt grubunda 2.9 nmol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

NO miktarları sırasıyla ortalama olarak valsartanda 60.5 ve 55.5, irbesartanda 59.7 ve 59.2, losartanda 41 ve 40.5 μ mol/mg doku, kontrol indometazin grubunda 35 ve kontrol intakt grubunda 67.2 μ mol/mg doku şeklinde ölçülmüştür.

Tablo 4.4.Anjiotensin reseptör blokörlerinin sıçan mide dokusundaki GSH,MDA,NO düzeylerine etkileri

İlaçlar	Doz mg/kg	GSH (nmol/mg doku)	P	MDA (nmol/mg doku)	P	NO (μ mol/g doku)	P
Valsartan	50	2.8	>0.05	9.2	>0.05	60.5	<0.05
Valsartan	100	1.6	<0.05	12.5	<0.05	55.5	<0.05
İrbesartan	50	4.5	<0.05	6	<0.05	59.7	<0.05
İrbesartan	100	5.6	<0.05	4.8	<0.05	59.2	<0.05
Losartan	50	1.4	<0.05	13.7	<0.05	41	>0.05
Losartan	100	1.6	<0.05	15	<0.05	40.5	>0.05
Kontrol indometazin		3		9		35	
Kontrol intakt		7.2	<0.05	2.9	<0.05	67.2	<0.05

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinin antiülser aktiviteleri sıçanlarda indometazin ülser modelinde araştırıldı ve oksidan-antioksidan mekanizmalarla ilişkisinin olup olmadığı incelendi. Antiülser aktiviteyi gözlemlemek amacıyla; ACE inhibitörlerinden enalapril, lisinopril, ramipril, kinapril, fosinopril, trandolapril, perindopril, silazapril, kaptopril, zofenoprilin ve anjiotensin reseptör blokörlerinden valsartan, irbesartan, losartanın indometazin ülser modelinde GSH, MDA, NO düzeyleri test edildi.

Bilindiği gibi indometazin sadece antiinflamatuvar ilaç olarak değil, hayvanlarda ülser modeli oluşturmak için de kullanılmaktadır.¹⁰⁵ İndometazin 10, 20 ve 25 mg/kg dozlarda sıçan mide dokusunda belirgin hasar oluşturur.^{123,124} Daha yüksek dozlarda (30 mg/kg), daha şiddetli mide hasarına yol açtığı da gösterilmiştir¹²⁵. Mide dokusunun çeşitli irritanlar tarafından oluşturulan mukozal hasarı azaltma ve hatta tamamen önleme yeteneği olduğu çok iyi bilinmektedir ve bu durum sitoproteksiyon (hücre koruması) olarak adlandırılmıştır.¹¹² Ancak kısa süreli iskemi sonrasında veya hafif irritanlara karşı oluşturulabilen kısa süreli gastroproteksiyonun aksine, daha uzun etki süresine sahip adaptif sitoproteksiyondan da (gastrik adaptasyon) bahsedilmiştir. Gastrik adaptasyon sık tekrarlanan hasara karşı mide mukozasının direncinin artmasıdır¹¹³. NSAİİ'lerin tek bir dozunun gastrik mukozayla temas etmesi çok sayıda kanamalı lezyon oluşumu gösteren şiddetli mukozal hasara neden olur, fakat ilacın tekrarlayan verilmesiyle mukozal lezyon azalır ve böylece gastrik adaptasyon gelişmiş olur¹¹⁴. Ayrıca, NSAİİ'lerin ülserojenik toksik etkilerine karşı mide mukozasında adaptasyon gelişebilmesi için, bu ilaçların tekrarlanmış ve daha uzun süreli verilmesinin gerekli olduğu da bildirilmiştir.^{126,127} Fakat daha yüksek dozlarda indometazinin kronik verilimi hayvanların ölümüne yol açmaktadır.¹²⁸

İndometazinin sıçan mide dokusu üzerindeki toksik etkisinin diğer NSAİİ'lere göre çok daha şiddetli olduğu bilinmektedir.¹⁰⁵ İndometazinin gastrointestinal sistem üzerindeki hasar oluşturu bu etkisinin, prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonundan ileri geldiği rapor edilmiştir. NSAİİ'lerin, mide mukoza hasarını meydana getirmesinde öne sürülen COX teorisi bu hasarı açıklamada yetersiz kalmaktadır.¹²⁹ Yapılan bazı çalışmalarda ilacın tekrarlanmış verilişiyle PGE₂ oluşumu büyük oranda engellenmiş olmasına rağmen, mukozal lezyonun azaldığı da gözlemlenmiştir.^{113,130}

Naito Y. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada indometazinle oluşturulan gastrik hasarın etiopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin (SOR'ların) rolü olduğu gösterilmiştir.¹³¹ Hasar oluşturan bu SOR'lara karşı dokularda enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmaları (antioksidan mekanizmalar) gelişmektedir.¹³² Doku hasarı hücre membranında lipit radikali oluşumuyla başlar, daha sonra bu radikal önce lipit hidroperoksitlere ve en son olarak da aldehit, alkan ve malondialdehit gibi toksik ürünlere dönüşerek hasar tamamlanmış olur.⁷⁸ Bu yüzden çalışmamızda ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörlerinin antioksidan aktiviteleri araştırılırken mide dokusundaki oksidan-antioksidan parametrelerinden hareketle sonuca gidildi.

Deney sonuçlarımız totalde ele alındığında, ACE inhibitörlerinden sadece kinapril ve trandolaprilin indometazin ülserlerinin istatistiksel olarak anlamlı önlediğini göstermiştir. Ayrıca düşük ve yüksek doz itibariyle de antiülser aktivitede değişkenlik gözlenmiştir. Örneğin, trandolapril düşük dozda (2mg/kg) antiülser etki oluşturuyorken buna karşın, kinaprilin antiülser etkisi ise yüksek dozda (5 mg/kg) daha anlamlı bulunmuştur. Lisinopril ve ramipril ise antiülser aktivitenin tersine indometazin ülserlerinin oluşumunu doza bağımlı olarak artırmıştır. Enalapril düşük dozda (2mg/kg) anlamsız da olsa antiülser aktivite gösterirken daha yüksek dozda (5mg/kg) indometazin

ülserlerini hafif artırmıştır. Zofenopril'de ufak dozda anlamsız yüksek dozda ise anlamlı ülserojen etki oluşmuştur.

Anjiotensin reseptör blokörlerinde ise valsartanın ve losartanın ülserojen, irbesartanın ise antiülserojen etkisi olduğu gözlenmiştir. Fakat valsartanyüksek dozdaülserojen aktivitesi anlamlı, losartanın hem yüksek hemde düşük dozda ülserojen aktivitesinin anlamlı olduğu belirlenmiştir. İrbesartanın ise düşük ve yüksek dozda antiülser aktivitesi anlamlı bulunmuştur.

Deney sonuçlarımız indometazin ülserinin anlamlı önleyen ACE inhibitörleri kinapril (2 ve 5 mg/kg),trandolapril (2 mg/kg) gastrik doku GSH düzeyinin indometazin ile düşürülmesini de anlamlı olarak önlediği görülmüştür. Antiülser aktivitesi olmayan veya anlamsız olan (fosinopril 2 ve 5mg/kg, trandolapril 5 mg/kg, perindopril 5 mg/kg, silazapril 2 ve 5 mg/kg, kaptopril 2 ve 5 mg/kg, zofenopril 2 ve 5 mg/kg) ilaçlar gastrik GSH'nın indometazinle düşmesini önleyememişlerdir. Bunun yanında mide mukozasında indometazin ülserini belirgin bir şekilde artıran (lisinopril 2 ve 5 mg/kg, ramipril 2 ve 5 mg/kg) ilaçların ise gastrik GSH düzeyini kontrol (indometazin) grubuna göre anlamlı olarak düşürdükleri görülmüştür. ACE inhibitörleri için antiülser aktivitesi belirgin olanlar GSH düzeyini belirgin şekilde arttırırken, anlamlı ülserojen etkiye sahip olanlar ise GSH düzeyini anlamlı şekilde düşürmüştür. Antiülser aktivitesi olmayan veya anlamsız olanlar ise indometazin ülserlerine göre GSH düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Buna paralel olarak anjiotensin reseptör blokörlerinin de ülserojen ve antiülserojen aktivitelerine bağlı olarak GSH düzeylerini etkilediği gözlenmiştir. Yüksek ve düşük dozda ülserojen etkiye sahip losartan doza bağımlı olarak anlamlı şekilde GSH düzeyini düşürmüştür. Yüksek dozda anlamlı ülserojen olan valsartan ise yüksek dozda GSH düzeyini anlamlı şekilde düşürmüştür. Yüksek ve düşük dozda

anlamli antiülser olan irbesartan ise yine yüksek ve düşük dozda GSH düzeyini anlamli şekilde arttırmıştır.

Hasarsız doku ile hasarlı dokudaki GSH düzeyleri arasındaki farkın anlamli olması, bundan önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.¹⁶ GSH'nın antioksidan özelliği yapısındaki sisteinin tiyol grubuna bağlıdır. GSH antioksidan özelliğinden dolayı gastroprotektif etki oluşturur. Deney sonuçlarımız da her iki grup ilaçlarında antiülser aktivite ile gastrik GSH düzeyleri arasında önemli bir ilişkinin olduğunu gösterir.

MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve lipid peroksidasyonunun düzeyini gösterme de kullanılmaktadır. İndometazin verilen kontrol sıçan grubunun mide dokusunda MDA düzeyi intakt sıçan grubuna göre anlamli arttırarak gastrotoksik etki meydana getirmiştir.^{76,77} Deney sonuçlarımız indometazin ülserini anlamli önleyen ACE inhibitörleri kinaprilin (2 ve 5 mg/kg) ve trandolaprilin (2 mg/kg) gastrik doku MDA düzeyinin anlamli olarak düşürmüştür. Antiülser aktivitesi olmayan veya anlamsız olan (fosinopril 2 ve 5mg/kg, trandolapril 5 mg/kg, perindopril 5 mg/kg, silazapril 2 ve 5 mg/kg, kaptopril 2 ve 5 mg/kg) ilaçlar gastrik MDA düzeyinde anlamli değişiklik meydana getirmemişlerdir. Bunun yanında mide mukozasında indometazin ülserini belirgin bir şekilde artıran lisinopril 2 ve 5 mg/kg ve zofenopril 5 mg/kg ilaçların ise gastrik MDA düzeyini kontrol (indometazin) grubuna göre anlamli olarak yükseltirken, ramipril 2 ve 5 mg/kg ise anlamli bir etki göstermemiştir. Fakat düşük dozda ramipril anlamli olmasa da yüksek dozda anlamli etki gösteren zofenopriyle (MDA değeri 9,9) çok yakın şekilde MDA düzeyini yükseltmiştir (MDA 9,8). ACE inhibitörleri için antiülser aktivitesi belirgin olanlar MDA düzeyini de belirgin şekilde azaltmıştır. Anlamli ülerojen etkiye sahip olanlardan lisinopril MDA düzeyini anlamli şekilde arttırırken, ramiprilin ise etkisi anlamsızdır. Antiülser aktivitesi olmayan veya anlamsız olanlar ise yüksek dozda zofenopril hariç indometazin ülserlerine göre

MDA düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır.

Aynı şekilde anjiotensin reseptör blokörlerinin de ülserojen ve antiülserojen aktivitelerine bağlı olarak MDA düzeylerini etkilediği gözlenmiştir. Yüksek ve düşük dozda ülserojen etkiye sahip losartan doza bağımlı olarak anlamlı şekilde MDA düzeyini arttırmıştır. Yüksek dozda anlamlı ülserojen olan valsartan ise yüksek dozda MDA düzeyini anlamlı şekilde arttırmıştır. Yüksek ve düşük dozda anlamlı antiülserojen olan irbesartan ise yine yüksek ve düşük dozda doza bağımlı olarak MDA düzeyini anlamlı şekilde düşürmüştür.

İndometazin ülserlerini önleyen ACE enzim inhibitörleri (kinapril, düşük doz trandolapril) ve anjiotensin reseptör blokörleri sıçan midesinde indometazinle artırılan MDA düzeyini anlamlı olarak baskılamışlardır. İndometazinin gastrotoksik etkisini potense eden ACE inhibitörlerinden lisinopril ve anjiotensin reseptör Blokörleri ilaçların ise MDA düzeyinde artış oluşturdıkları saptanmıştır. Yani gastrik hasarın artışı MDA artışına paralellik göstermiştir.

Sıçan midesine verilen 25 mg/kg dozdaki indometazin mide dokusundaki NO düzeyini intakt sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri NO'nun indometazinle azalmasını önlemişlerdir. Fakat NO düzeyi tüm ilaç gruplarında yüksek bulunduğu göre, NO'nun ACE ve anjiotensin reseptör blokörlerinin gastroprotektif veya gastrotoksik aktivitelerinde öneminin olmadığını göstermektedir. NO'nun mide hasarı ile ilişkisine ait çelişkili sonuçlar mevcuttur. Şöyleki hasarlı mide dokusunda NO'nun sağlıklı dokuya göre anlamlı azaldığını, ranitidinin ise NO düzeyini yükselterek antiülser etki oluşturduğunu gösteren deneyler mevcuttur.¹⁷ Fakat indometazinin NO düzeyini artırarak ülser oluşturduğunu eugenolun ise NO düzeyini düşürerek antiülser etki oluşturduğunu gösteren çalışmalarda vardır.¹⁸ Bu bilgiler NO gastroprotektif veya gastrotoksik aktivitedeki

rolünü değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak, deneyde kullandığımız ACE inhibitörlerinin ve anjiotensin reseptör blokörlerinin antiülser aktivitesinde GSH düzeyinin korunması ve MDA'nın ise baskılanması sebep olarak gösterilebilir. Ancak NO'nun bu grup ilaçların antiülser veya ülserojen aktivitelerindeki rolleri soru işareti olarak kalmaktadır.

Deney sonuçlarımız anjiotensin II inhibisyonunu ve anjiotensin reseptör blokesinin gastroprotektif ya da gastrotoksik etkiden sorumlu olmadığını ortaya koymaktadır. Şöyleki bu grup ilaçların kimisi antiülserojen kimisi de ülserojen etki göstermiştir. Dolayısıyla bu ilaçların gastroprotektif ve gastrotoksik etkilerinde, anjiotensin II'nin ve anjiotensin reseptörlerinin rol almadığı görülmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, incelenen ilaçlardan anlamlı antiülserojen etki gösteren ilaçların tümü (kinaprıl, düşük dozda trandolaprıl, irbesartan) GSH düzeyini anlamlı arttırırken, MDA düzeylerini ise anlamlı şekilde baskılamıştır. Anlamlı ülserojen etki gösteren ilaçlar lisinopril ve losartan GSH düzeyini anlamlı azaltırken, MDA düzeylerini ise anlamlı şekilde arttırmıştır. Fakat yine ülserojen olan ramipril ise GSH düzeyini baskılamış fakat MDA düzeyini anlamlı olarak etkilememiştir. Anlamlı gastrotoksik ve gastroprotektif etki göstermeyen ilaçlar ise GSH ve MDA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Böylece bu grup ilaçların gastroprotektif ya da gastrotoksik etkilerinin, ana mekanizmalarından ayrı olarak oksidan-antioksidan parametleri değiştirmelerinden kaynaklandığı açığa çıkmıştır.

Bu grup ilaçların antioksidan-oksidan aktiviteleriyle ilişkili gastroprotektif ve gastrotoksik etkilerinin birinden diğerine farklılık göstermesinin ilaçların kimyasal yapı farklılığından kaynaklanıp kaynaklanmadığı araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Vaughan ED. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *American Journal of Medicine*, 1972, 52:633-652.
2. Curtiss C, Cohn JN, Viobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation*, 1978, 58:763-770.
3. Brzozawski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostoglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2005, 56:33-55.
4. Opie LH. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis of Clinical Use*, New York, Authors Publishing House, 1992: 21-60
5. Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE, Frohlich ED. Immediate and short-term cardiovascular effects of fosinopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension. *Journal of the American College Cardiology*, 1991, 17:1183-1187.
6. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the losartan prevention project. *Diabetes Care*, 2001, 12:2091-2096.
7. Tamimi N, El nasah AM. Angiotensin-Converting enzyme inhibition: Facts and Fiction. *Nephron*, 2000, 84:299-304.
8. Lonn E, Yusuf S, Ozavik. Etal V. Effects of ramipril and of vitamin E on atherosclerosis: results of the prospective randomized study to evaluate carotid ultrasound change in patients treated with ramipril and vitamin E

Secure.*Circulation*,2001, 103:919-025.

9. Halliwell B, Aesebach R, Loliger J, Aruoma O. The daracterization of antioxidants.*Food and Chemical Toxicology*, 1995, 33:601-617.

10. Cadirci E, Suleyman H, Aksoy H, Halici Z, Ozge U, Ozturk F. N. Effect of onosma avmaniacam root extract on ethanel-induced oxidative stress in stomadh tissue of rass.*Chemico-Biological Interactions*,2007, 170:40-48.

11. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*, Hacettepe Taş Kitabevi,2000:372-377.

12. Dielis AW, Smid M, Spronk HM, Hamulyak K, Kroon AA, Cate H, De Leeuw PW. The prothrombotic paradox of hypertension: role of the renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Hypertension*,2005, 46:1236-1242.

13. Magy L, Vincent F, Faure S, Messerli FH, Wang JG, Achard JM, Fournier A. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Current Pharmaceutical Design*,2005, 11:75-91.

14. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya*, Nobel Kitap Evi,2005: 746-747.

15. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. *İnsan Biyokimyası*, Palma Yayıncılık Ankara,2002:487-488.

16. Burrell LM, Johnston Cl. Beyond ACE İnhibition: New developments in drugtherapy for hypertension. *Medical Journal of Australia*,1995, 162:659-61.

17. Kurusaki R, Muramatsu Y, Kato H, Watanabe Y, Imai Y, Itoyama Y, Araki T. Effect of angiotensin- coverting enzyme inhibitor perindopril on interneurons in MPTP-treated mice. *Europen Neuropsychopharmacology*,2005, 15:57-67.

18. Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, Ondetti MA, Pluscec J, Sabo EF, Williams NJ, Weaver ER, Kocy O. Angiotensin converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: isolation, elucidation of structure and synthesis. *Biochemistry*,1971, 10:4033-39.

19. Leonetti G, Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor. A guide to selection. *Drugs*, 1995, 49:516-30.
20. Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı*, Güneş Kitap Evi, 2000: 231-264.
21. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Archives of Internal Medicine*, 1997, 158.
22. Wright JR, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*, 2002, 288:2421-2431.
23. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metabolism Review*, 2004, 30:498-505.
24. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2004, 30:487-96.
25. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention. *Lancet Neurol*, 2002, 1:149-56.
26. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais O: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342:145-53.
27. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359:995-1003.
28. Kjeldsen SE, Lyle PA, Terzshakovec AM, Devereux RB, Oparil S, Dahlöf B, Targeting the renin-angiotensin system for the reduction of cardiovascular

outcomes in hypertension: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005, 10:729-45.

29. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension*, 1990, 15:327-31.

30. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1995, 39:64-70.

31. Feldkamp M, Jones KL, Omoy A, Dick LM, Felix RJ. Post-marketing surveillance for angiotensin-converting enzyme inhibitor use during the first trimester of pregnancy. *MMWR*, 1997, 46:240-2.

32. Appel GB, Appel S. Angiotensin II Receptor Antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2004, 47:105-115.

33. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol*, 1995, 16:23-52.

34. Benter LF, Ferrario CM, Morris M, Diz DL. Chronic intravenous angiotensin (1-7) infusions activate antihypertensive mechanisms in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 1994, 7:22.

35. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Pharmacological Reviews*, 2000, 52:641.

36. Gasparo MD, Catt KJ, Inagami JW, Wright JW, Unger TH. International union of pharmacology XXIII. The Angiotensin II receptors. *Pharmacological Reviews*, 2000, 52:415-472.

37. Jorma O., Ken A., Antti K, and Petri T. Kinin-Degrading Pathways in the Human Heart. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2000, 10:42-45.
38. Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE, Laragh JH, Choudhri TF. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science*, 1971, 174:1344-1346.
39. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, Choudhri TF. Angiotensin-II blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet*, 1973, 2:1045-1048.
40. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*, Tayf Ofset, 2000:343-353.
41. Ijima K, Geshi E, Nomizo A, Arata Y, Katagiri T. Alteration in sarcoplasmic reticulum and angiotensin II type 1 receptor gene expression after myocardial infarction in rats. *Japanese Circulation Society*, 1998, 62:449-454.
42. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circulation Research*, 1998, 83:1182-1192.
43. Brunner HR, Turini GA, Waeber B, Nussberger J, Biollaz J. Congestive heart failure in normotensive man: hemodynamics, renin and angiotensin II blockade. *British Heart Journal*, 1978, 40:1134-1142.
44. Muller DN, Fischli W, Clozel JP, Hilgers KF, Bohlender J, Ménard J, Busjahn A, Ganten D, Luft FC. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake. *Circulation Research*, 1998, 82:13-20.
45. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1997, 29:859-870.
46. Tamura M, Wanaka Y, Landon EJ, Inagami T. Intracellular sodium modulates the expression of angiotensin II subtype 2 receptor in PC12W cells. *Hypertension*, 1999, 33:626-632.

47. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*, 2001, 103:904-912.
48. De Mello WC, Danser AH. Angiotensin II and the Heart On the Intracrine Renin-Angiotensin System. *Hypertension*, 2000, 35:1183-1188.
49. Timmermans PB, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA Jr, Wells GJ, Wong PC, Wexler RR. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: A new class of potent antihypertensives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, 33:1312-1329.
50. Creager MA, Halperin JL, Bernard DB, Faxon DP, Melidossian CD, Gavras H. Central and peripheral hemodynamic effect of angiotensin inhibition in patients with refractory congestive heart failure. *Circulation*, 1980, 61:925-931.
51. Murakami M, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Kageyama Y, Tsujimoto G, Saruta T. Blockade of the renin-angiotensin system in heart failure in conscious dogs. *J Hypert*, 1995, 13:1405-1412.
52. Timmermans PB. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Canadian Journal of Cardiology*, 1999, 15:26-28.
53. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, LeJemtel T, Dekock M. Hemodynamic and neurohormonal effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *Circulation*, 1993, 88:1602-1609.
54. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, Francis GS, Hauer K, Hunter DW, Parish T, Stillman A, Cohn JN. Relative effects of α -adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation*, 1994, 90:3034-3046.
55. Wong PC, Price WA Jr, Chiu AT, Duncia JV, Carini DJ, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists XI. Pharmacology of

- EXP3174: An active metabolite of Dup 753, andorally active antihypertensive agent. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1990, 255:211-217.
56. Thomas GP, Ferrier GR, Howlett SE. Losartan exerts antiarrhythmic activity independent of angiotensin II receptor blockade in simulated ventricular ischemia and reperfusion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, 278:1090-1097.
57. Werrmann JG, Cohen SM. Use of Losartan to examine the role of the cardiac renin-angiotensin system in myocardial dysfunction during ischemia and reperfusion. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1996, 27:177-182.
58. Bao G, Gohlke P, Quadri F, Unger T. Chronic kinin receptor blockade attenuates the antihypertensive effect of ramipril. *Hypertension*, 1992, 20:74-79.
59. Van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Archives of Internal Medicine*, 1998, 158: 2063-2065.
60. Rogg H, de Gasparo M, Graedel E, Stulz P, Burkart F, Eberhard M. Angiotensin II receptor subtypes in human atria and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *European Heart Journal*, 1996, 17:1112-1120.
61. O'Neil M.J.(eds). *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 13th ed. New Jersey, The Merck Index, 2001.
62. Sweetman S.C. (eds). *The Complete Drug Reference*, 35th ed. London, Pharmaceutical Press, 2007.
63. Duplay, D. *Physicians Desk Reference (PDR)*, 61st ed. New Jersey, Thomson Medical Economics Company Incorporated, 2007.
64. Süzer Ö. *Süzer Farmakoloji*, 2005:118.

65. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VM. *Harper's Biochemistry*, USA, McGraw-Hill Press, 2000.
66. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 1984, 219:1-14.
67. Weiss SJ, Lobuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular Injury. *Laboratory Investigation*, 1982, 47:5-18.
68. Gutteridge JMC. Lipid-peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue-damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41:1819-1828.
69. Aruoma OI. Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 8:53-63.
70. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1993, 90:7915-7922.
71. Lohinai Z, Szabo C. Role of nitric oxide in physiology and patophysiology of periodontal tissues. *Medical Science Monitor*, 1998, 4:1089-1095.
72. Marmol F, Sanchez J, Lopez D, Martinez N, Mitjavila MT, Puig-Parellada P. Oxidative stress, nitric oxide and prostaglandin E2 levels in the gastrointestinal tract of aging rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61:201-206.
73. Panduri V, Weitzman SA, Chandel NS, Kamp DW. Mitochondrial-derived free radicals mediate asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis. *American Journal Of Physiology Lung Cellular And Molecular Physiology*, 2004, 286:1220-1227.
74. Davies KJ, Goldberg AL. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 1987, 262:8220-8226.

75. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research*, 1999, 424: 83-95.
76. Goulart M, Batoreu MC, Rodrigues AS, Laires A, Rueff J. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis*, 2005, 20: 311-315.
77. Adibhatla RM, Hatcher JF. Phospholipase A(2), reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *Biochemistry and Molecular Biology Reports*, 2008, 41:560-567.
78. Akkuş T. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
79. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002, 181-182, 219-222.
80. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2003, 17:1195-1214.
81. Knaapen AM, Gungor N, Schins RP, Borm PJ, Van Schooten FJ. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*, 2006, 21:225-236.
82. Buettner GR, Ng CF, Wang M, Rodgers VG, Schafer FQ. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H₂O₂ in cells and thereby their biological state. *Free Radical Biology & Medicine*, 2006, 41:1338-1350.
83. McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. The mechanism of the mediation of cytochrome c reduction by a variety of electron carriers. *The Journal of Biological Chemistry*, 1970, 245:1374-1377.

84. Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznansky MJ. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268:416-420.
85. Kirkman HN, Gaetani GF. Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1984, 81:4343-4347.
86. Scibior D, Czczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2006, 60:170-180.
87. Tsai AC. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in the liver of cholesterol-fed rats. *Journal of Nutrition*, 1975, 105:946-951.
88. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, 27:951-965.
89. Pickett CB, Lu AY. Glutathione S-transferases: gene structure, regulation, and biological function. *Annual Review of Biochemistry*, 1989, 58:743-764.
90. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *Lancet*, 1994, 344:721-724.
91. Stryer L. *Biochemistry*, New-York, W. H. Freeman and Company, 1988.
92. Hiraishi H, Terano A, Ota S, Mutoh H, Sugimoto T, Harada T, Razandi M, Ivey KJ. Protection of cultured rat gastric cells against oxidant-induced damage by exogenous glutathione. *Gastroenterology*, 1994, 106:1199-1207.
93. Halpern SL. *Quick Reference to Clinical Nutrition: A Guide for Physicians*, 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1987:175-176.
94. Arthur C, Guyton MD, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, (Çeviri editörleri). Türkiye, Nobel Tıp Kitabevi, 2001:185-300.

95. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*, 1994, 35: 317-322.
96. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TR, Sheaff MT, Banatvala N, Laurenson IF, Blake DR, Rampton DS. *Helicobacter pylori* stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. *Gut*, 1994, 35:179-185.
97. El-Moselhy MA, Abdel-Hamid NM, Abdel-Raheim SR. Gastroprotective effect of nicorandil in indomethacin and alcohol-induced acute ulcers. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2009, 152:449-459.
98. Langman MJS. Epidemiologic evidence on the association between peptic-ulceration and antiinflammatory drug-use. *Gastroenterology*, 1989, 96:640-646.
99. Hudson N, Hawthorne AB, Cole AT, Jones PDE, Hawkey CJ. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. *Hepato-Gastroenterol*, 1992, 39:31-36.
100. Sen T, Salam CAB, Pal S, Sen S, Chaudhuri AKN. Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids. *Life Sciences*, 2000, 66:325-330.
101. Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA, Motilva V, Herrerias JM, Martin MJ. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response. *Life Sciences*, 2004, 74:873-884.
102. Suleyman H, Yildirim D, Aslan A, Gocer F, Gepdiremen A, Guvenalp Z. An investigation of the antiinflammatory effects of an extract from *Cladonia rangiformis* HOFFM. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2002, 25:10-13.
103. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In Brunton LL, (eds). *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, USA, The McGraw-Hill Companies, 2006:695-96.

104. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J, Bjarnason I. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut*, 2000, 47:527-532.
105. Suleyman H, Akcay F, Altinkaynak K. The effect of nimesulide on the indomethacin and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Research*, 2002,45:155-158.
106. Suleyman H, Halici Z, Cadirci E, Hacimuftuoglu A, Keles S, Gocer F. Indirect role of alpha(2)-adrenoreceptors in anti-ulcer effect mechanism of nimesulide in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2007, 375:189-198.
107. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Reports*, 2007, 59:247-258.
108. Emori HW, Paulus H, Bluestone R, Champion GD, Pearson C. Indomethacin serum concentrations in man-effects of dosage, food, and antacid. *Annals of the Rheumatic Diseases*,1976, 35:333-338.
109. Brune K, Dietzel K, Nurnberg B, Schneider HT. Recent insight into the mechanism of gastrointestinal tract ulceration. *Scandinavian Journal of Rheumatologyuppl*, 1987, 65:135-140.
110. Helleberg L. Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clinical Pharmacokinetics*, 1981, 6:245-258.
111. Mannila A, Kumpulainen E, Lehtonen M, Heikkinen M, Laisalmi M, Salo T, Rautio J, Savolainen J, Kokki H. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of indomethacin in children after intravenous administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, 47:94-100.

112. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*, 1979, 77:433-443.
113. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal Of Physiology And Pharmacology*, 2005, 56:33-55.
114. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Davis JP, Field SO, Hanchar AJ. Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *American Journal of Physiology*, 1983, 245:113-121.
115. Skeljo MV, Cook GA, Elliott SL, Giraud AS, Yeomans ND. Gastric mucosal adaptation to diclofenac injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 1996, 41:32-39.
116. Zheng J, Dobner A, Babygirija R, Ludwig K, Takahashi T. Effects of repeated restraint stress on gastric motility in rats. *American Journal of Physiology*, 2009.
117. Fischer H, Becker JC, Boknik P, Huber V, Luss H, Neumann J, Schmitz W, Domschke W, Konturek JW. Expression of endothelial cell-derived nitric oxide synthase (eNOS) is increased during gastric adaptation to chronic aspirin intake in humans. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1999, 13:507-514.
118. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Kwiecién S, Pajdo R, Brzozowska I, PC, Pajdo R, Duda A, Pierzchalski P, Bielański W, Hahn EG. Activation of genes for spasmolytic peptide, transforming growth factor alpha and for cyclooxygenase COX-1 and COX-2 during gastric adaptation to aspirin damage in rats. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1998, 12:767-777.
119. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 1968, 25:192-205.

120. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 1979, 95:351-358.
121. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clinical Chemistry*, 1995, 41:892-896.
122. Bories PN, Bories C. Nitrate determination in biological fluids by an enzymatic one-step assay with nitrate reductase. *Clinical Chemistry*, 1995, 41:904-907.
123. Suleyman H, Demirezer LO, Kuruuzum-Uz A, Akcay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie*, 2002,57:204-205.
124. Zamora Z, González R, Guanche D, Merino N, Menéndez S, Hernández F, Alonso Y, Schulz S. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflammation Research*, 2008, 57: 39-43.
125. Bastaki SM, Chandranath IS, Singh J. The anti-secretory and anti-ulcer activities of esomeprazole in comparison with omeprazole in the stomach of rats and rabbits. *Molecular and Cellular Biochemistr*,2008, 309:167-175.
126. St John DJ, Yeomans ND, McDermott FT, De Boer WG. Adaptation of the gastric mucosa to repeated administration of aspirin in the rat. *American Journal of Digestive Diseases*, 1973, 18:881-885.
127. Shorrock CJ, Rees WD. Mucosal adaptation to indomethacin induced gastric damage in man--studies on morphology, blood flow, and prostaglandin E2 metabolism. *Gut*, 1992,33:164-169.
128. Bjarnason I, Smethurst P, Levi AJ, Price AB. Indomethacin induced chronic small intestinal ulceration in the rat. *Gastroenterology*, 1989; 94:A37 (abstr.).
129. Ehrlich K, Plate S, Stroff T, Gretzer B, Respondek M, Peskar BM. Peptidergic and cholinergic neurons and mediators in peptone-induced gastroprotection: role of cyclooxygenase-2. *American Journal of Physiology*, 1998, 274:955-964.

130. Ligumsky M, Golanska EM, Hansen DG, Kauffman GL, Jr. Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclo-oxygenase without causing lesions in rat. *Gastroenterology*, 1983, 84:756-761.
131. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 1998,43:30-34.
132. Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutation Research*, 1996, 350:103-108.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı : Mustafa Bahadır SAĞLAM Doğum tarihi : 18.08.1981 Doğum yeri : ERZURUM Medeni hali : Evli Uyruğu : T.C. Adres : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel : 0532 381 38 06 Faks : - E-mail : mbs_1981@hotmail.com
Eğitim
Lise : Erzurum Mehmet Akif Ersoy Süper Lisesi (1998) Lisans : Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2000-2004) Yüksek lisans : - Doktora : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD. (2004-2013)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce : Orta derecede (TOEFL 65, Kasım 2009)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları, Hobiler
Spor

EK-2. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-40
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

28.06.2010
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 12.05.2010 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/2577 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fatma GÖÇER'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan **"ADE İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerlerinin Gastroprotektif ve Gastrotoksik Etkilerinin Oksidan-Antioksidan Mekanizmalarla İlişkisi"** başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 25.06.2010 tarih ve 6 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 21 no'lu karar ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan

Toplantı Tarihi : 25.06.2010

Toplantı Sayısı : 6

KARAR NO : 21- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Fatma GÖÇER'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan **"ADE İnhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokerlerinin Gastroprotektif ve Gastrotoksik Etkilerinin Oksidan-Antioksidan Mekanizmalarla İlişkisi"** başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 12.05.2010 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/2577 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr