

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

İKİ BÖBREK BİR KLİP HİPERTANSİF SIÇANLARDA, KLONİDİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ZEHRA GÜL KOÇAKLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. BESİM ÖZAYKAN

ADANA-2012

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

İKİ BÖBREK BİR KLİP HİPERTANSİF SIÇANLARDA, KLONİDİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ İŞLEVİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ZEHRA GÜL KOÇAKLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. BESİM ÖZAYKAN

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (TF2010YL10)
ile desteklenmiştir.

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilen bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu (TF2010YL10) tarafından desteklenmiştir.

Bu tezin hazırlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Besim ÖZAYKAN'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında bana destek olan Sayın Uzm. Dr. Kübra AKILLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen değerli tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezin yürütülmesi ve yazımı sırasında sabır ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dolaşım Sistemini Düzenleyen Mekanizmalar	3
2.1.1. Dolaşım sistemini kısa dönemde düzenleyen mekanizmalar.....	3
2.1.1.1. Hormonal Mekanizmalar.....	3
2.1.1.1.1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	4
2.1.1.1.2. Vazopresin.....	5
2.1.1.1.3. Endotelin.....	5
2.1.1.1.4. Katekolaminler.....	5
2.1.1.1.5. Nitrik Oksit (NO).....	6
2.1.1.1.6. Natriüretikler.....	6
2.1.1.1.7. Kininler.....	7
2.1.1.2. Sinirsel mekanizmalar.....	7
2.1.1.2.1. Dolaşım Sisteminin Santral Kontrolü.....	7
2.1.1.2.2. Dolaşım Sisteminin Periferik Kontrolü.....	8
2.1.1.2.2.1. Kalbin Otonomik Nöral Kontrolü.....	9
2.1.1.2.2.2. Kan Damarlarının Otonomik Nöral Kontrolü.....	9
2.1.1.2.3. Dolaşımı Düzenleyen Refleks Mekanizmalar.....	10
2.1.1.2.3.1. Baroreflaks Mekanizma	10
2.1.1.2.3.2. Kardiyopulmoner Refleks Mekanizma.....	11
2.1.1.2.3.3. Kemoreflaks Mekanizma.....	12
2.1.2. Dolaşım Sistemini Uzun Dönemde Düzenleyen Mekanizmalar....	12

2.1.2.1. Böbrek-Vücut Sıvısı Kan Basıncı Kontrol Mekanizması.....	12
2.1.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	14
2.1.2.2.1. İki Böbrek Bir Klip Hipertansiyonu.....	17
2.1.2.3. Kan Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Sinirsel Mekanizmaların Rolü.....	17
2.2. Dolaşım Sisteminde Rol Oynayan Otonom Sinir Sisteminin Reseptör ve Transmitterleri.....	17
2.3. Klonidin.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Kullanılan Deney Hayvanları.....	22
3.2. Sıçanlara Uygulanan Operasyonlar.....	22
3.2.1. Kliplleme ve Yalancı Operasyon.....	22
3.2.2. Kan Basıncı Ölçümü, Sıvı ve İlaç İnfüzyonu İçin Yapılan Kateterizasyon işlemleri.....	23
3.2.3. Uyanık Sıçanda Kan Basıncı Kaydı ve Barorefleks Duyarlılık Deneyi.....	26
3.2.4. Otonomik Blokaj Uygulanması.....	28
3.3. Veri Analizi.....	28
3.3.1. Kardiyak Sempatik Aktivite.....	28
3.3.2. Kardiyak Parasempatik Aktivite.....	28
3.3.3. İntrinsik Kalp Atım Hızı.....	28
3.3.4. Vaküler Otonomik Aktivite.....	29
3.4. İstatistik.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Ortalama Kan Basıncı.....	30
4.2. Kalp Atım Hızı (KAH).....	31
4.3. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajından Önceki Barorefleks Duyarlılık Düzeyi.....	32
4.4. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajı Sonrası KAH	33
4.5. Kardiyak Sempatik Etkinlik.....	34

4.6. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajından Sonraki Barorefleks Duyarlılık Düzeyi.....	35
4.7. Kardiyak Parasempatik Etkinlik	37
4.8. Beta 1 ve Muskarinik (M2) Tip Reseptörlerin Ardarda Blokajından Sonraki KAH (İntrinsik KAH).....	38
4.9. Beta 1 ve Muskarinik (M2) Tip Reseptörlerin Blokajı Sonrası Barorefleks Duyarlılığı	38
4.10. Otonomik Gangliyon Blokajının OKB ve KAH Üzerine Olan Etkisi	39
4.11. Vücut Ve Böbrek Ağırlıkları.....	41
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
6.1. Sonuçlar.....	50
6.2. Öneriler.....	51
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Arteriyel Kan Basıncının Düzenlenmesinde Rol Oynayan Temel Bileşenler.....	4
Şekil 2. Perfüze edilen izole böbrekte ölçülen tipik böbrek idrar hacmi çıkış eğrisi.....	13
Şekil 3. Afferent arteriyollerin proksimalindeki jukstaglomerüler hücreler.....	14
Şekil 4. Bazal sempatik tonusu düzenleyen merkezi sinir sistemindeki sinir şebekesi	16
Şekil 5. Adrenerjik reseptör alt tipleri.....	19
Şekil 6. Klonidinin açık formülü	20
Şekil 7. Klip takılması veya yalancı operasyon yapılması esnasında sol renal arterin izolasyonu.....	23
Şekil 8. Kateterizasyon işleminde sol femoral artere tübing yerleştirilmesi.....	24
Şekil 9. Femoral arter ve vene yerleştirilmiş olan tübinglerin deri altına yerleştirilmesi.....	25
Şekil 10. Sol femoral arter ve sol femoral vene kanül yerleştirilmesinden bir gün sonraki uyanık sıçan.....	26
Şekil 11. Deneyssel gruplarda, ortalama arteriyel kan basıncı değerleri.....	30
Şekil 12. Deneyssel gruplarda, beta1 blokajı öncesi ve sonrası ile beta1 blokajından sonra uygulanan kardiyak muskarinik (M2) blokajdan sonraki intrinsik kalp atım hızları.....	31
Şekil 13. Deneyssel gruplarda beta1 blokajından önceki barorefleks duyarlılığı.....	32
Şekil 14. Deneyssel gruplarda beta1 blokajı öncesi, "sequence" yöntemi ile saptanan barorefleks eğri sayısı.....	32
Şekil 15. Deneyssel gruplarda kardiyak sempatik etkinliğin bir göstergesi olarak beta 1 blokajının neden olduğu kalp atım hız değişimi.....	34
Şekil 16. Deneyssel gruplarda beta1 blokajından sonraki barorefleks duyarlılığı.....	35
Şekil 17. Deneyssel gruplarda beta1 blokajı sonrası, "sequence" yöntemi ile saptanan barorefleks eğri sayısı.....	35
Şekil 18. Deneyssel gruplarda kardiyak parasempatik etkinliğin bir göstergesi olarak muskarinik M2 blokajının neden olduğu kalp atım hız değişimi.....	37
Şekil 19. Deneyssel gruplarda hekzametonyum bromid ile yapılan otonomik blokajın ortalama kan basıncında neden olduğu maksimum azalma miktarı.....	39
Şekil 20. Deneyssel gruplarda hekzametonyum bromid ile yapılan otonomik blokajın ortalama kalp atım hızında neden olduğu maksimum azalma miktarı.....	39
Şekil 21. Deneyssel gruplarda klonidin ya da saf su alımının vücut ağırlığı kazancına etkisi.....	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Deneysel gruplarda ortalama arteriyel kan basıncı değerleri.....	30
Çizelge 2. Deneysel gruplarda β_1 reseptör blokajı öncesi, sonrası ve β_1 ve M_2 tip reseptör blokajı sonrası kalp atım hızları.....	31
Çizelge 3. Deneysel gruplarda β_1 reseptör blokajı öncesi barorefleks duyarlılığı.....	33
Çizelge 4. Deneysel gruplarda beta 1 blokajının neden olduğu KAH değişimi.....	34
Çizelge 5. Deneysel gruplarda β_1 reseptör blokajı sonrası barorefleks duyarlılığı.....	36
Çizelge 6. Deneysel gruplarda muskarinik M_2 tip reseptör blokajının neden olduğu KAH değişimi.....	37
Çizelge 7. Deneysel gruplarda beta 1 ve muskarinik M_2 tip reseptörlerinin blokajı sonrası barorefleks duyarlılığı eğri sayısı.....	38
Çizelge 8. Deneysel gruplarda otonomik blokajın neden olduğu, kan basıncı ve kalp atım hızı azalma miktarı.....	40
Çizelge 10. Deneysel gruplarda vücut ve böbrek ağırlıkları.....	41
Çizelge 11. Deneysel gruplarda klonidin ya da saf su alımının vücut ağırlık kazancına etkisi.....	42

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

2B1K:	İki Böbrek Bir Klip
ACE:	Anjiyoten Dönüştürücü Enzim
ADH:	Antidiüretik Hormon
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptid
Ang II:	Anjiyotensin II
ATP:	Adenozin Trifosfat
AV:	Atriyoventriküler
BNP:	Beyin Natriüretik Peptidi
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
CNP:	C-Tipi Natriüretik Peptid
CVLM:	Kaudal Ventrolateral Medulla
eNOS:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
GABA:	γ -amino ütirikası
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HX:	Hekzametonyum Bromid
iNOS:	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KAH:	Kalp Atım Hızı
KB:	Kan Basıncı
nNOS:	Nöral Nitrik Oksit Sentaz
NO:	Nitrik Oksid
NOS:	Nitrik Oksid Sentaz
NTS:	Nükleus Traktus Solitarius
OKB:	Ortalama Kan Basıncı
pCO₂:	Karbondioksit Parsiyel Basıncı
PGI₂:	Prostaglandin I ₂
pO₂:	Oksijen Parsiyel Basıncı
RVLM:	Rostral Ventrolateral Medulla
SA:	Sinoatriyal
SFO:	Subfornikal Organı
ST:	Sempatik Tonus

PT: Parasempatik Tonus

VIP: Vazoaktif Intestinal Peptid

ÖZET

İki Böbrek Bir Klip Hipertansif Sıçanlarda, Klonidinin Otonom Sinir Sistemi İşlevi Üzerindeki Etkisi

İki böbrek bir klip (2B1K) hipertansiyonu, sempatik hiperaktivite ile birliktedir. Alfa 2 adrenoseptör agonisti olan klonidin sempatik etkinliği azaltmaktadır. Bu çalışmada, klonidinin, 2B1K hipertansif uyanık sıçanlarda, ortalama arteriyel kan basıncı (OKB), kardiyak sempatik (ST) ve parasempatik tonus (PT), barorefleks duyarlılığı ve vasküler otonomik etkinlik üzerindeki etkisinin saptanması amaçlanmıştır. Bu amaçla, renal arterin tek taraflı kliplenmesi ya da yalancı operasyondan 1 hafta sonrasında başlayarak, sıçanlara iki hafta boyunca klonidin (200 µg/kg/gün, oral) ya da distile su verildi. Daha sonra, OKB'nı ölçmek ve ilaçları infüze etmek için, sırasıyla, sıçanların sol femoral arter ve venine kateterler yerleştirildi. Bir günlük iyileşmeden sonra, kardiyak ST ve PT, sırasıyla atenolol (1 mg/kg) ve atropin metil nitrat (1 mg/kg) olan kalp atım hızı (KAH) yanıtından hesaplandı. Klonidin hem yalancı operasyonlu hem de 2B1K'li sıçanlarda OKB'nı artırdı (sırasıyla $p<0.05$; $p<0.001$). Beta 1 reseptörlerinin blokajı yalnızca distile su alan yalancı operasyonlu grupta KAH'nı azalttı ($p<0.01$). Klonidin, Beta 1 öncesi ile sonrası gruplardaki barorefleks duyarlılıklarını anlamlı olarak etkilemedi. Klonidin hem yalancı operasyonlu hem de hipertansif sıçanlarda kardiyak ST ve PT'yi etkilemedi. Klonidin verilen yalancı operasyonlu sıçanların intrinsik KAH, distile su verilen yalancı operasyonlu sıçanlarınkinden daha az idi ($p<0.01$). Hekzametonyum bromid (HX) ile yapılan otonomik blokaj, OKB'nı, distile su ($p<0.05$) ve klonidin ($p<0.01$) alan klipli sıçanlarda yalancı operasyonlu kontrollerine göre daha fazla azalttı . Klonidin HX ile olan azalmayı etkilemedi. Klonidin hem yalancı operasyonlu ($p<0.001$) hem de klipli ($p<0.01$) sıçanlarda vücut ağırlığı kazancını azalttı. Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan konsantrasyonunda klonidinin, hem 2B1K hipertansif sıçanlar hem de normotansif kontrollerinde, kardiyak ve vasküler otonomik etkinlik ile barorefleks duyarlılığını değiştirmeksizin, muhtemelen periferik alfa2 reseptörleri aracılığıyla, kan basıncını artırdığı ileri sürülebilir.

Anahtar sözcükler: klonidin, otonom sinir sistemi, renovasküler hipertansiyon

ABSTRACT

Effect of Clonidine on Autonomic Nervous System Function in Two-Kidney, One-Clip Hypertensive Rats

Two kidney one clip (2K1C) hypertension in rats is associated with sympathetic hyperactivity. Clonidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist, reduces sympathetic activity. The aim of the present study was to investigate the effects of clonidine on mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac sympathetic tonus (ST), and parasympathetic tonus (PT) in conscious 2K1C hypertensive rats. For this purpose, a one week after renal artery clipping or sham operation, we treated the rats with either clonidine (200 µg/kg/d, orally) or distilled water for two weeks. Then, the rats were instrumented with catheters in the femoral artery and vein to measure MAP and to infuse the drugs, respectively. After a one day of recovery, cardiac ST and PT were determined by HR response to atenolol (1 mg/kg) and atropine methyl nitrate (1 mg/kg), respectively. Spontaneous baroreflex sensitivity was calculated pre-and post-beta 1 blockade, by sequence method. Then, vascular autonomic activity was examined by calculating the decrease in MAP after blockade by hexamethonium bromide (HX). Clonidine increased MAP in both sham-operated ($p<0.05$) and hypertensive rats ($p<0.001$). Blockade of beta 1 receptors decreased HR in only distilled water treated sham-operated rats ($p<0.01$). Clonidine did not affect cardiac ST, and PT in both sham-operated and hypertensive rats. Intrinsic HR was less in clonidine-treated sham-operated rats than distilled water-treated sham-operated rats ($p<0.01$). MAP decreased in clipped rats more than in sham operated controls after autonomic blockade by hexamethonium under clonidine ($p<0.01$) or distilled ($p<0.05$) water treatment. Clonidine did not change significantly the decrease in MAP after the blockade. Clonidine decreased the body weight gain in both clipped ($p<0.01$) and their sham-operated controls ($p<0.001$). We conclude that clonidine increased MAP in both 2K1C hypertensive and their sham operated controls without changing cardiac and vascular autonomic activity and baroreflex sensitivity, probably by means of peripheral alpha 2 receptors.

Key words: autonomic nervous system, clonidine, renovascular hypertension

1. GİRİŞ

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ¹ ve sempatik ^{2, 3} etkinliklerdeki artışlar 2B1K hipertansiyonun patogeneğinde rol oynarlar. Bu hipertansiyon tipinde, dolaşım sistemini düzenleyen anjiyotensin II (Ang II) ile otonom sinir sistemi arasındaki etkileşimlerle ilgili kanıtlar elde edilmiştir. Ang II'nin, kardiyak otonomik etkinliğin hem sempatik hem de parasempatik bileşenlerini değiştirdiği bilinmektedir. Ang II intrinsik kardiyak nöronların adrenerjik ve muskarinik aracılı aktivasyonunu potansiyelize ettiği bildirilmiştir ⁴. Ang II'nin aralarında bulunduğu hormonal etkenlerin hipertansiyona olan katkıları hipertansiyonun devam ettiği süreye bağlı olarak farklı oranlarda olabilmektedir. Çünkü 2B1K hipertansif sıçanların hormonal durumu, renovasküler konstriksiyonun süresine göre değişebilmektedir ⁵.

Hipertansiyonun gelişmesinde hormonal etkenler yanında, otonom sinir sisteminin alfa 2 ve imidazolin reseptörlerinin rol oynadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu amaçla kullanılan alfa 2/ Imidazolin(1) reseptör agonisti olan klonidinin, normotansif sıçanlarda kalbin parasempatik kontrolünü etkilediği savunulmaktadır. Klonidinin nükleus ambiguustaki kardiyak vagal nöronlara olan GABA'erjik sinirsel iletimi azalttığı bildirilmektedir ⁶. Hipertansif hayvanlara uygulanan klonidinin ise, kan basıncını etkilediğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. İki böbrek bir klip sıçanlardaki hipertansiyonun kronik döneminde ⁷ ve spontan hipertansif sıçanlarda ⁸ yapılan çalışmalarda, klonidinin, kan basıncını azalttığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda, kan basıncının ölçümünde kullanılan yöntemin güvenilirliğinin az oluşu, klonidinin etkilerinin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü, bu çalışmalarda, kan basıncı direkt intra arteriyel yöntemden daha az güvenilir olan ⁹ kuyruk-manşon yöntemi ile ölçülmüştür.

Kan basıncının düzenlenmesinde, otonom sinir sisteminin bir bileşeni olarak, barorefleks mekanizma önemli bir rol oynar. Bu mekanizmanın 2B1K hipertansif hayvanlarda bozulduğu bilinmektedir ¹⁰. Klonidinin, barorefleks bozukluğu durumunda,

barorefleks duyarlılığında artışa ¹¹ ve kan basıncında azalmaya ¹² neden olduğu ileri sürülmektedir.

Kan basıncı artışı, sempatik etkinlik, klonidinin alfa 2 ve imidazol I1 reseptörleri üzerindeki etkileri arasındaki bağlantılar düşünüldüğünde, klonidin uygulamasının otonom sinir sistemi bileşenleri ile birlikte kan basıncı üzerinde gelişecek etkileri beklenebilir. Veritabanlarında yapılan incelemelerde, 2B1K hipertansiyonunda, klonidinin kardiyak sempatik ve parasempatik tonus ile birlikte barorefleks duyarlılığı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalara erişilemedi. Bu nedenle, çalışmamızda, güvenilir bir yöntem olan ⁹ intra-arteryel kan basıncı ölçüm yöntemini kullanarak, klonidinin kan basıncı (KB), kalp atım hızı (KAH), barorefleks duyarlılığı, kardiyak sempatik tonus (ST), kardiyak parasempatik tonus (PT) ve vasküler otonomik etkinlik üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dolaşım Sistemini Düzenleyen Mekanizmalar

Kardiyovasküler sistemi düzenleyen mekanizmalar kanın vücuda dağılımını düzenleyerek vücut içi dengenin korunmasına yardımcı olurlar. Bu mekanizmalar öncelikle kalp ve beyin olmak üzere tüm vücudun kan akımını düzenler. Ciddi boyutta kanamalarda kalp ve beyine gerekli olan kan akımının sağlanması için bu mekanizmalar ile vücudun diğer kısımlarının kanlanmaları azaltılır. Dolaşım sistemindeki düzenlenmeler dakikada kalbi terk eden kan miktarı, direnç damarları olan arteriyollerin çapı ve kapasitans damarları olan ve kanın göllendiği venöz damarlarının çapı değiştirilerek yapılır (Şekil 1).

Dolaşım sistemini düzenleyen mekanizmalar iki sınıfa ayrılabilir:

1. Dolaşım sistemini kısa dönemde düzenleyen mekanizmalar
2. Dolaşım sistemini uzun dönemde düzenleyen mekanizmalar

2.1.1. Dolaşım Sistemini Kısa Dönemde Düzenleyen Mekanizmalar

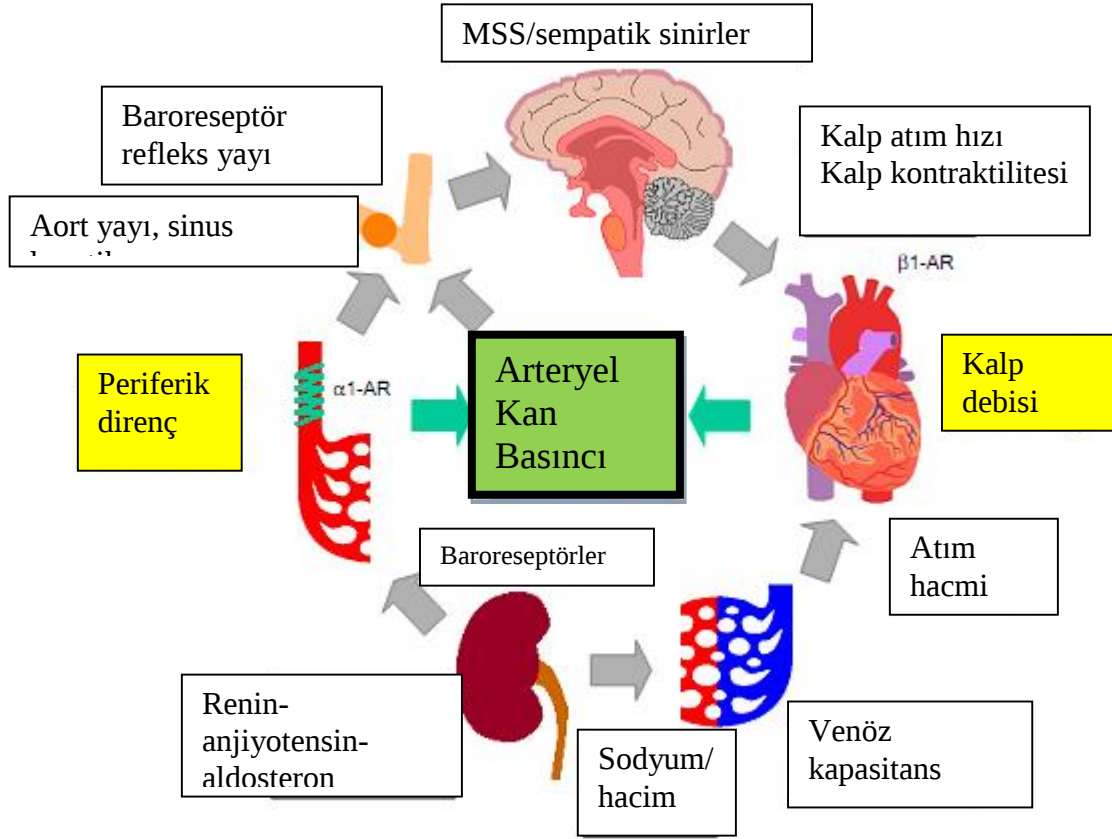
Dolaşım sistemini kısa dönemde düzenleyen mekanizmalar hormonal ve sinirsel mekanizmalar olarak iki sınıfa ayrılabilir.

2.1.1.1. Hormonal Mekanizmalar

Kardiyovasküler sistem, dolaşımda bulunan pek çok hormon tarafından etkilenir. Bu hormonlar damar sistemi üzerine vazokonstriktör ya da vazodilatör etkiye sahiptir. Vazopresin, epinefrin, norepinefrin ve anjiyotensin II dolaşımda vazokonstriktör etkiye sahipken, atrial natriüretik peptid (ANP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksid (NO) vazodilatör etkiye sahiplerdir ¹³.

2.1.1.1.1. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Glikoprotein yapıda ve asit proteaz olan renin, 406 aminoasitlik büyük bir preprohormon olarak sentezlenir. Amino ucundan 23 amino asitlik kısım ayrılarak prorenine ve proreninin amino ucundan pro dizisinin uzaklaştırılması ile renine



$$\text{Arteriyel Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} * \text{Periferik Arteriyel Direnç}$$

Şekil 1. Arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan temel bileşenler

dönüştürülür. Aktif form olan renin, böbreklerin renin üreten hücreleri olan jukstaglomerüler hücrelerinden salgılanır. Renin karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür. Fizyolojik açıdan inaktif form olan anjiyotensin I, çoğunluğu akciğer kapillerlerinin endotelinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile aktif form olan anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II arteriyollerde konstriksiyona neden olarak hem sistolik hem de diastolik basıncı artırır. Sempatik nöronları etkileyerek norepinefrin salınımını kolaylaştırır, adrenal korteksi direkt olarak etkiler ve aldosteron salınımını uyarak böbreklerden su

tutulumunu artırır. Anjiyotensin II kan-beyin bariyerini aşamaz ancak, kan-beyin bariyeri dışında kalan, kan basıncı artışından sorumlu postrema bölgesini ve sıvı alımı artışından sorumlu subfornikal organı (SFO) ve lamina terminalisi uyarır.

2.1.1.1.2. Vazopresin

Supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerde bulunan magnozelüler nöronlar nörohipofize (arka hipofize) uzanır. Bu nöronlar plazma ozmolaritesine ve kan basıncı bağlı olarak arka hipofizden vazopresin salınımını uyarır. Böbreklerden su tutulumunun düzenlenmesi antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen vazopresin tarafından gerçekleştirilir. Vazopresin nefronların toplayıcı kanallarında solütlerden ziyade suyun geri emilimini artırarak idrarı yoğunlaştırır ve hacmini azaltır ¹⁴. Ayrıca idrar konsantrasyonunun, glomerüler filtrasyon hızına (GFR) bağlı olduğu ve vazopresinin GFR'yi artırarak da böbreklerden su tutulumunu artırmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir¹⁵. Böylece vücut sıvılarının ozmotik basıncı azalır.

2.1.1.1.3. Endotelin

Endotelinler, endotelin-1, endotelin-2, ve endotelin-3 olmak üzere sınıflandırılır. Endotelin-1 endotel hücreleri tarafında üretilen en güçlü vazokonstriktör ajandır. Endotelin-1, otokrin ve parakrin etki göstererek vasküler tonusu artırması ile gösterdiği fizyolojik etkileri yanında, organlar üzerindeki etki ile patolojik durumlara neden olmaktadır¹⁶.

2.1.1.1.4. Katekolaminler

Katekolaminler adrenalin, noradrenalin ve dopamin olmak üzere üç gruba ayrılır. Adrenal medullanın sempatik olarak uyarılması ile tirozin amino asidinden sentezlenen adrenalin ve noradrenalin dolaşım sistemi vasıtasıyla tüm vücuda yayılır. Kardiyovasküler sistemin tüm sempatik yollarla ilişkisi kesilse bile adrenal medulladan salınan bu ajanlar sayesinde kan basıncı hemen hemen normal düzeyde tutulabilir¹⁷. Noradrenalin, postgangliyonik sempatik sinirlerin uçlarından salınarak dolaşımın

sinirsel düzenlenmesine de katkıda bulunur. Adrenalin ve noradrenalin etkilerini adrenoseptörler olarak adlandırılan α ve β olmak üzere iki tip reseptör üzerinden gösterirler¹⁸. Bunlardan α reseptörleri α_1 ve α_2 , β reseptörleri β_1 , β_2 ve β_3 olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Adrenalin ve noradrenalinin her ikisi de hem α hem de β reseptörlerine bağlanır ancak adrenalinin β , noradrenalinin α reseptörlerine afinitesi daha fazladır.

2.1.1.1.5. Nitrik Oksid (NO)

NO, nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından arjinin aminoasidinden sentezlenir. NOS enzimi, sinir sisteminde bulunan nNOS, indüklenebilir iNOS ve endotel hücrelerinde bulunan eNOS olmak üzere üç alt tipi bulunur¹⁹. Endotelde oluşturulan NO guanil siklazı aktive ederek, cGMP üzerinden damar düz kaslarında gevşemeye neden olur. eNOS ve nNOS fizyolojik koşullarda iNOS patolojik koşullarda salıverilir.

2.1.1.1.6. Natriüretikler

Natriüretik hormonlardan iki tanesi kalp tarafından salgılanır. Bunlardan ilki Atrial natriüretik peptid (ANP), diğeri beyinde ve kalpte bulunan beyin natriüretik peptidi (BNP)'dir. ANP primer olarak kalpte atriyumlarda sentez edilip salgılanırken, BNP ventriküllerde sentez edilir. Ancak değişik patolojik durumlarda hem ANP hem de BNP ventriküllerden sentez edilebilir²⁰. Üçüncü bir natriüretik peptid C-tipi natriüretik peptiddir. CNP beyin, hipofiz, böbrekler ve damarlarda endotel hücrelerde bulunur. CNP kardiyovasküler sistemde çok az miktarda bulunur¹³. ANP'nin sentez ve salınımı, atriyumların gerilmesiyle artarken, BNP, venriküllerin gerilmesiyle artar. Salınan ANP ve BNP dolaşıma katılarak böbreklerden Na^+ atılımını artırarak natriüreze, böbreklerden Na^+ tutulumunun azalmasına ve aynı zamanda arteriyollerde ve venüllerde vazodilatasyona neden olurlar²¹.

2.1.1.1.7. Kininler

Kininler bradikinin, kallidin ve metiyonil-lizil-bradikinin olmak üzere üç formda bulunur. Kallidin ve metiyonil-lizil-bradikinin plazmada bulunan aminopeptidazlar tarafından bradikinine dönüştürülür ²². Kininler β_1 ve β_2 olmak üzere iki tip reseptör üzerinden etki gösterirler. β_1 reseptörleri üzerinden, damar endotel hücrelerinden NO ve prostasiklin salınımına ²³, β_2 reseptörleri üzerinden ise hipertansiyon ²⁴ ve kardiyak aritmi gibi patolojik durumlarda ²⁵ endotel hücrelerinden NO ve PGI₂ salınımına neden olurlar. Kininler viseral düz kaslarda kasılmalara, damar düz kaslarında NO salınımı yoluyla vazodilatasyona neden olurlar. Dolaşımda bulunan kininazlar tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilirler ²⁶.

2.1.1.2. Sinirsel Mekanizmalar

Sinir sistemi vücudun değişik bölgelerinde kanın dağılımının kalbin pompalama gücünün düzenlenmesinden ve kan basıncını düzenleyen hızlı mekanizmaların çalışmasından sorumludur. Sinirsel mekanizmalar, merkezi ve periferik kontrol olmak üzere iki kısma ayrılabilir.

2.1.1.2.1. Dolaşım Sisteminin Santral Kontrolü

Medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 lük alt kısmında yerleşmiş olan alana vazomotor merkez denir. Bu merkezden çıkan parasempatik uyarılar vagus siniri ile kalbe ulaşırken, sempatik uyarılar medulla spinalis ve periferik sempatik sinirler yolu ile vücuttaki hemen tüm kan damarlarını ve kalbi uyarırlar.

Vazomotor merkezde yer alan önemli alanlar:

1. C-1 alanı olarak da adlandırılan vazokonstriktör alan, medullanın ön-yan bölgesinde çift taraflı olarak yer almaktadır. Bu alandaki nöronların nörotransmitter maddesi norepinefrin olup, sempatik sinir sisteminin vazokonstriktör nöronlarını uyarırlar.
2. A-1 alanı olarak da adlandırılan vazodilatatör alan medullanın alt yarısının ön yan kısmında çift taraflı olarak yerleşmiş olup, bu nöronlardan kaynaklanan

lifler yukarı vazokonstriktör alana (C-1) doğru uzanırlar ve vazokonstriktör aktiviteyi inhibe ederek vazodilatasyona neden olurlar.

3. Çift taraflı olarak medulla ve ponsun alt kısmının ark-yan bölümünde yer alan A-2 alanı olarak da adlandırılan duysal alan, nükleus traktus solitarius da bulunmaktadır. Bu alandan kaynaklanan uyarılar hem vazodilatatör alanların hem de vazokonstriktör alanların aktivitelerinin düzenlenmesinde görev alır ve böylece dolaşım fonksiyonlarının refleks kontrolünde rol oynar¹⁷.

2.1.1.2.2. Dolaşım Sisteminin Periferik Kontrolü

Kalp ve kan damarları da dahil olmak üzere çoğu visseral organların istemsiz kontrolü otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Otonom sinir sistemini oluşturan sempatik ve parasempatik sinirler, santral sinir sistemi kökenli miyelinli pregangliyonik liflerin aksonları ile santral sinir sistemi dışında yerleşmiş olan otonomik gangliyonlarda sinaps yaparlar. Buralardan kalkan miyelinsiz postgangliyonik lifler efektör organların innervasyonunu gerçekleştirir. Hem sempatik hem de parasempatik pregangliyonik lifler kolinerjik olup, nörotransmitter olarak asetilkolin salgırlar. Parasempatik liflerin pregangliyonik lifleri uzun iken hedef dokunun yakınlarında lokalize olan postgangliyonik lifleri kısadır. Tersine sempatik liflerin pregangliyonik lifleri kısa iken postgangliyonik lifleri uzundur. Postgangliyonik parasempatik liflerde serbestlenen primer nörotransmitter asetilkolindir. Asetilkolin visseral organlardaki muskarinik reseptörlere bağlanır. Asetilkolin, sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz tarafından hızlı bir şekilde yıkıldığı için etkisi kısa sürer. Sempatik liflerden ise, etkisini adrenerjik reseptörler olan α veya β reseptörleri üzerinden gösteren norepinefrin salınır. Norepinefrin hem α hem de β reseptörlerin her ikisi üzerine etki etse de α reseptörler üzerindeki etkisi daha baskındır.

Katekol-O-metiltransferaz veya monoamino oksidaz tarafından yıkıldığından veya sinir terminallerden kan dolaşımına katıldığından dolayı etkisi asetilkoline oranla daha uzun sürelidir. Kolinerjik sistem asıl baskılayıcı fonksiyonel etkisini kalp üzerinde gösterir. Sempatikler ise kardiyovasküler sistemin direk ve indirek kontrollerini sağlamak amacıyla, kalbi, kan damarlarını, adrenal bezleri ve böbrekleri etkiler. Bu

yüzden dolaşım sisteminin temel kontrolü sempatik sinirler aracılığı ile ve parasempatik sinirlerin kalp üzerindeki baskılayıcı etkileri ile sağlanır ²⁷.

2.1.1.2.2.1. Kalbin Otonomik Nöral Kontrolü

Otonom sinir sistemi kardiyak hızı, kontraksiyonu, gevşemeyi düzenlediğinden dolayı, kalp üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Kalp hızı, hem sempatik hem de parasempatik liflerin sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) nodların uyarılması aracılığı ile düzenlenirken, kalbin kasılması ve gevşemesi ise temel olarak sempatik liflerin atriyal ve ventriküler miyositlerin innervasyonu aracılığı ile gerçekleştirilir. Parasempatik lifler nervus vagusun uçlarından asetilkolin salınımı ile nodal hücreleri innerve eder. M₂ muskarinik tip asetilkolin reseptörlerinin aktivasyonu nodlarda K⁺ geçirgenliğini artırır. Membranın hiperpolarizasyonu SA nodun hızını azaltırken AV noddaki iletim hızının yavaşlamasına neden olur. Böylece kalp hızı yavaşlar. Sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınır ve etkisini adrenerjik reseptörler üzerinden gösterir. Norepinefrin kalpte bulunan β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörler aracılığı ile adenilsiklazı aktive ederek intraselüler cAMP konsantrasyonunun artmasına neden olur. β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyon artışı kalp hızını artırarak SA nodda depolarizasyonun ve AV nodda iletim hızının artmasına neden olur. Böylece her aksiyon potansiyelinde miyosit membranın Ca²⁺'a geçirgenliği ile sarkoplazmik retikulumdan serbestlenen Ca²⁺ miktarı artırılarak kalbin kasılma gücünün artması ve Ca²⁺ ların sarkoplazmik retikuluma geri alınma hızının artırılarak kalbin gevşemesi sağlanır. Böylece sempatik aktivasyon kalbin hem kasılma gücünü hem de gevşemesini artırdığından dolayı kalpten çıkan kan miktarının artmasına neden olur ²⁸.

2.1.1.2.2.2. Kan Damarlarının Otonomik Nöral Kontrolü

Postgangliyonik sempatik sinirler venlerin, atriyollerin ve arterlerin adventisya tabakasının medial kısmında yerleşmişlerdir. Sempatik sinirlerden serbestlenen norepinefrin etkisini damar düz kaslarında yerleşmiş, adrenerjik α reseptörleri olan α_1 ve α_2 üzerinden gerçekleştirir ²⁹. α_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile vücutta bulunan hemen tüm damarlarda, α_2 reseptörlerin aktivasyonu ile koroner, deri ve tükürük bezleri

damarlarında vazokostriksiyon gerçekleşir. Noradrenalin, sistolik ve diastolik kan basıncında artışa neden olur. Artan kan basıncı, karotis ve aortada yerleşmiş olan baroreseptörleri uyarır. Noradrenalinin kalp üzerindeki direk etkisi ile oluşan kalp atım hızını artırıcı etkisine karşılık, bu reseptörler aracılığı ile refleks bradikardi gelişir.

Sonuç olarak, kardiyovasküler yatağa giden sempatik liflerin aktivasyonu küçük arter ve arteriyollerin innervasyonu ile damarlarda direnç artışına ve dokulara ulaşan kan akımının azalmasına neden olurken, venlerin innervasyonu ile damar yataklarında bulunan kanın kalbe dönüşüne neden olur yani venöz dönüşü artırır.

2.1.1.2.3. Dolaşımı Düzenleyen Refleks Mekanizmalar

2.1.1.2.3.1. Barorefleks Mekanizma

Arteryel barorefleks, baroreseptörler olarak adlandırılan gerim reseptörleri tarafından başlatılmaktadır¹⁷.

Baroreseptörler arter basıncındaki değişikliklere çok hızlı yanıt verirler. Dokuzuncu kafa çifti olan glossofaringeus ve onuncu kafa çifti olan vagus sinirleri barorefleks mekanizmanın afferent lifleridir. Arteryel baroreseptörlerin afferent liflerin reseptör sonlanmaları karotid sinüs ve aortik arkın adventisya tabakasında yer almaktadırlar.

Baroreseptörlerin afferent lifleri nükleus traktus solitarius' da (NTS) sonlanır. Vazomotor merkezdeki; nükleus traktus solitarius (NTS), kaudal ventrolateral medulla (CVLM) ve rostral ventrolateral medulla (RVLM) barorefleks mekanizmanın düzenlenmesinden sorumlu merkezi alanlardır. Vazomotor merkez Medulla Oblangata'nın 2/3 üst ve ponsun 1/3 alt kısmında bulunur. NTS'de sonlanan afferent lifler glutamerjik sinapslar aracılığıyla ikinci sıra nöronları eksite eder. NTS'deki nöronlar vagusun dorsal motor çekirdeği ve nükleus ambiguus'daki pregangliyonik vagal nöronlara yansır. N. Vagusun dorsal çekirdeği ve nükleus ambiguus'tan kaynaklanan pregangliyonik parasempatik nöronların efferentleri n.vagus içinde uzanır. NTS'deki nöronlar ayrıca CVLM'deki GABAerjik nöronları da innerve eder. CVLM'deki GABAerjik nöronlar RVLM'deki nöronları innerve eder. RVLM'nin Medulla spinalis'in torasik segmentlerinin intermediolateral hücre kolonlarındaki sempatik pregangliyonik nöronlarına aksonal yansıması vardır. Efferent liflerin bu

sempatik kolu omuriliğin intermediyolateral kolonunda (sempatik pregangliyonik nöron) ilerler. Bu efferent lifler kalp ve damar düz kasları üzerinde etkilerini gösterirler.

Kan basıncında meydana gelen artış nedeniyle baroreseptörlerden kalkan afferentlerin deşarjı artar ve kan basıncı değişikliklerini tamponlayan merkezi sinir sistemine iletilir. Dolaşımı düzenleyen merkezi alanlarda uyarının artışı, parasempatik sinirlerin aktivasyonuna neden olurken, sempatik sinirlerin deşarjında azalma ile birlikte kalp atım hızında, kardiyak kontraktilitede, vasküler dirençte ve venöz dönüşte azalmaya neden olur³⁰.

Tersine arteriyel basınçta meydana gelebilecek bir azalma baroreseptör afferent deşarjını azaltır ve buna bağlı olarak kalp atım hızında, kardiyak kontraktilitede, vasküler dirençte ve venöz dönüşte artışa neden olur. Böylece barorefleks, kan basıncını ve kalp atım hızını etkileyerek basınçta meydana gelebilecek kısa süreli dalgalanmalara karşı, kan basıncını güçlü bir negatif feedback mekanizma ile düzenler³⁰.

2.1.1.2.3.2. Kardiyopulmoner Refleks Mekanizma

Atriyum ve pulmoner arterlerde düşük basınç reseptörleri bulunmaktadır ve merkezi kan volümündeki değişikliklere cevap verirler. Bunlar büyük sistemik arterlerde bulunan baroreseptörlere benzerler. Bu reseptörler damar duvarlarının gevşemesi ile aktive olur. Nervus vagus aracılığı ile vazomotor merkeze gönderilen uyarılar artırılır ve efferent sempatik liflerden gelen uyarıların inhibisyonu gerçekleştirilir, Kardiyopulmoner baroreseptörler bu şekilde, kan basıncındaki değişiklikleri en aza indirmeye yardımcı olur. Ayrıca kardiyopulmoner reseptörlerin deşarjı artarsa renal sempatik deşarj ve vazopresin salınımı azalır. Böylece böbrekler tarafında reabsorbe edilen Na^+ ve su oranı azalır. İdrar volümü artar ve böylece kan volümü azalır. Kan volümü kalbin gücünü ve arter basıncını etkilediğinden dolayı kardiyopulmoner refleks mekanizma dolaşım sistemini düzenleyen yardımcı bir mekanizmadır²⁸.

2.1.1.2.3.3. Kemorefleks Mekanizma

Karotis arterlerinin bifurkasyon noktasındaki karotis organlarında ve arkus aortadaki aortik cisimciğinde yerleşmiş olan kemoreseptörler , arteriyel P_{O_2} , P_{CO_2} ve pH değişimlerine yanıt verir. Buralardan kalkan afferentler medulladaki, vazomotor ve solunumsal merkezlere gönderildiği için kemoreseptörler dolaşım sisteminin düzenlenmesinde etkilidir. Kanın P_{O_2} ve pH'nın azalması, P_{CO_2} de ki artış kemoreseptörlerinin afferent nöronlarının deşarjının artışına neden olur. Böylece P_{O_2} ve pH' ı düzenlemek amacıyla soluk alıp verme hızı ve solunum hacmi ve vazomotor merkezi uyaran sempatik sinirlerin deşarjı refleks olarak artırılır. Ancak, kan basıncı 80 mmHg nın altına düşerse kemoreseptörlerin uyarılma sıklığı artar ve kan basıncını normal düzeylere getirebilmek için barorefleks tarafından gerçekleştirilen vazokostriksiyonun, gücünü artırır³¹.

2.1.2. Dolaşım Sistemini Uzun Dönemde Düzenleyen Mekanizmalar

Arter basıncının uzun süreli düzenlenmesine iki temel kontrol mekanizması hakimdir.

1. Böbrek-Vücut Sıvısı Kan Basıncı Kontrol Mekanizması
2. Renin-Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi
3. Kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde sinirsel mekanizmaların rolü

2.1.2.1. Böbrek-Vücut Sıvısı Kan Basıncı Kontrol Mekanizması

Arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistem denetimi basıncın uzun süreli kontrolünün temel yapısını oluşturmaktadır. Arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi basit bir mekanizma şeklinde çalışır.

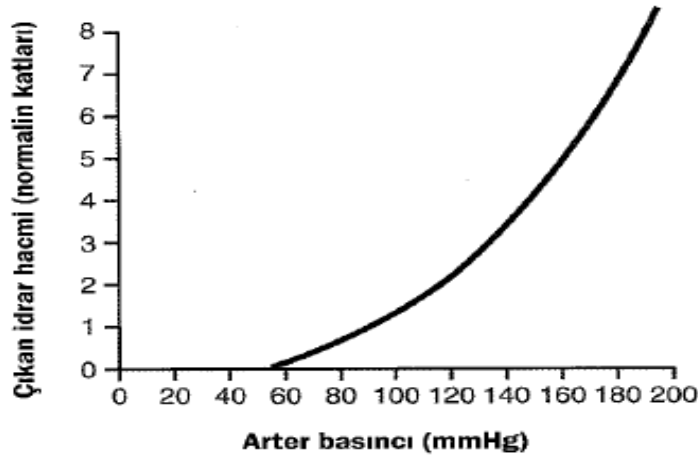
Vücut çok fazla ekstrasellüler sıvı içerdiğinde kan hacmi ve arter basıncı yükselir. Ancak basınç çok yükseldiğinde böbrek kolayca fazlalık oluşturan hacmi idrar ile atarak basıncı normale döndürmektedir.

Basınç çok düşük olduğunda ise böbrek alınan sıvıdan çok daha azını atar. Böylece hacim ve basınç tekrar normal seviyelerine çekilmiş olur. Böbreklerden atılan su ve tuz basınç değişikliklerine bağlıdır.

Suyun basınca bağılı olarak atılımına basınç diürezisi, tuzun basınca bağılı olarak atılımına ise basınç natriürezisi denilmektedir¹⁷.

Böbreklerden Na^+ ve suyun emilimi ve uzaklaştırılması Starling kuvvetleri etkisinde gerçekleşir. Na^+ ve su proksimal tübülde interstisyel boşluğa taşınır. Bu boşluk ve peritübüler kapillerler arasındaki starling kuvvetleri geri emilen maddelerin kapillerlere doğru hareketini kolaylaştırır. Bu hareketi sağlayan Starling kuvvetleri, kapiller onkotik basıncı ve intersellüler boşluktaki hidrostatik basınçtır. Zıt yöndeki starling kuvvetleri peritübüler kapillerlerdeki hidrostatik basınç ve interstisyel aralıktaki onkotik basınç Starling kuvvetlerini oluşturur. Starling kuvvetlerinin toplamı intersellüler boşluktan kapillerlere su ve solüt hareketini sağlar. Lateral intersellüler boşluğa giren sıvı ve solütler proksimal tübüler sıvıya geri kaçar. Starling kuvvetleri henle kıvrımı, distal tübül ve toplayıcı kanalda taşımayı etkilemez çünkü bu segmentlerin suya geçirgenliği proksimal tübülde daha azdır³².

Arter basıncında meydana gelecek birkaç mmHg'lık bir artış bile böbreklerden tuz ve su atılımını arttıracaktır. Şekil 2'de değişik arter basınçlarının atılan idrar hacmi üzerine yaklaşık ortalama etkileri ve basınç diürezisi olarak adlandırılan, basınç artışıyla beraber atılan hacimde de artış görülmektedir¹⁷.



Şekil 2. Perfüze edilen izole böbrekte ölçülen tipik böbrek idrar hacmi çıkış eğrisi¹⁷.

Şekil 2'deki eğri böbrek atım eğrisi veya böbrek fonksiyon eğrisi adını almaktadır. Şekilde de görüldüğü üzere 50 mmHg'lık bir arter basıncında idrar atılımı

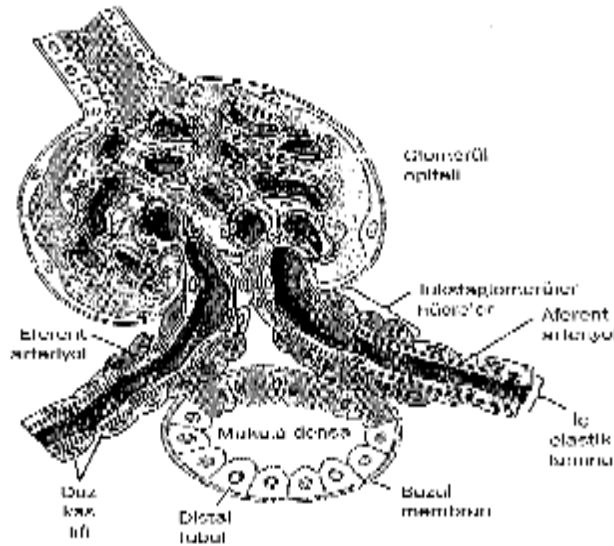
esas olarak sıfırdır. Yüz mmHg'lık basınçta idrar atılımı normal seviyede, 200 mmHg'lık bir basınçta ise normal seviyenin altı ila sekiz katı kadardır. Yüksek basınç sadece atılan idrar hacmini artırmakla kalmaz benzer bir etkiyle sodyum atılımını da artırır.

2.1.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından üretilen, vazoaaktif peptid anjiyotensin II vasıtası ile kan basıncının artışı üzerinde kritik bir düzenleyicidir³³.

Vücudun renin-anjiyotensin sistem aktivitesini temel olarak plazma renin düzeyi belirler. Dolaşımdaki reninin temel kaynağı ise böbreklerdir. Böbrek afferent arteriyollerinde kan basıncının azalması, makula densaya ulaşan azalmış sodyum miktarı sonucu sempatik nöronların aktivasyonu gerçekleşir ve renin salınımı uyarılır³⁴.

Böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde reninin inaktif formu olan prorenin sentezlenir ve depolanır. Jukstaglomerüler hücreler glomerüllerin hemen proksimalindeki afferent arteriyollerin duvarında bulunur (Şekil 3)



Şekil 3. Afferent arteriyollerin proksimalindeki jukstaglomerüler hücreler¹⁷

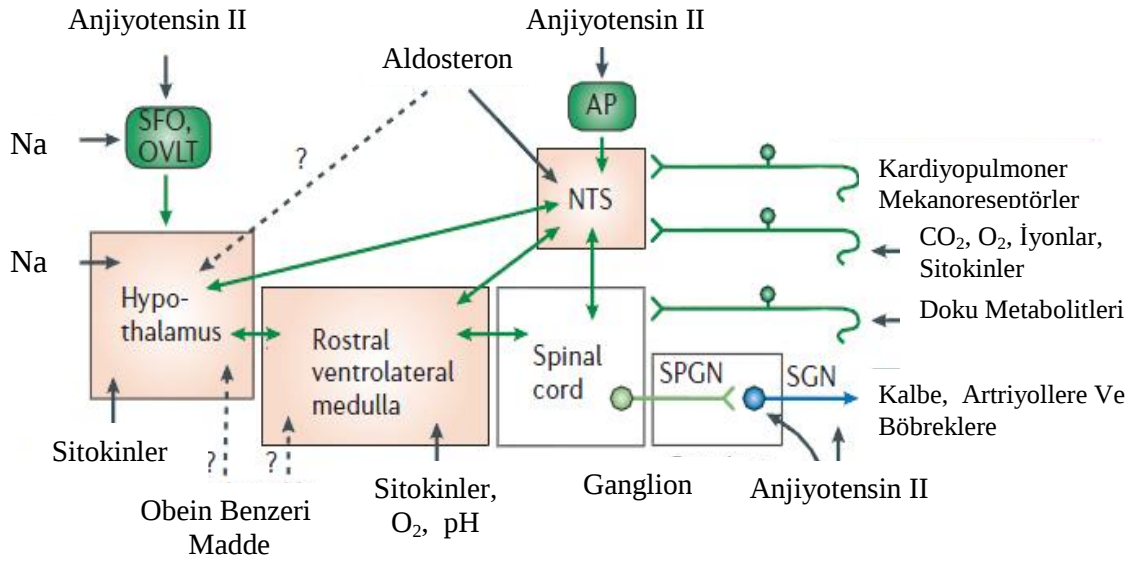
Arter basıncının düşmesiyle birlikte jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımı gerçekleşir. Renin vasoaktif bir madde değil bir enzimdir. Anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin I anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile anjiyotensin II ye dönüşür.

Anjiyotensin II dolaşımında 1 ila 2 dakika kaldıktan sonra değişik dokularda ve kanda bulunan ve anjiyotensinazlar olarak adlandırılan enzimler aracılığı ile inaktive edilirler. Anjiyotensin II iki ayrı sebepten dolayı kan basıncında artışa neden olur. Birincisi hızla oluşan vazokonstriksiyondur. Anjiyotensin II arterlerde oldukça kuvvetli bir vazokonstriksiyona neden olurken venlerde daha az oranda vazokonstriksiyon neden olur. Arteriollerde meydana gelen kasılma periferik direnci artırarak basınçta artmaya neden olurken, venlerde meydana gelen orta derecedeki kasılma kalbe venöz dönüşü artırır. Anjiyotensin II nin kan basıncında artışa neden olan ikinci etkisini sodyum ve su geri Emilimini artırarak gerçekleştirir. Anjiyotensin II bunu üç temel etki ile sağlar.

1. Anjiyotensin II, aldosteron salgısını stimüle ederek sodyum geri Emilimini artırır.
2. Anjiyotensin II, efferent arteriyollerin daralmasına neden olarak, ilk önce, peritübülde kapiller hidrostatik basıncı azaltır ve proksimal tübülde geri Emilimin artmasına neden olur. İkinci olarak, efferent arteriyol daralması böbrek kan akımını azaltır ve peritübüler geri emici kuvveti artırarak tübüler sodyum ve su geri Emilimini artırır.
3. Anjiyotensin II, tübüler hücrelerin bazolateral membranında sodyum potasyum ATPaz pompasını ve proksimal tübülün lümenal membranında sodyum-hidrojen değişimini stimüle eder. Anjiyotensin II bu şekilde hem lümenal hem de bazolateral membranında sodyum geçişini stimüle eder¹⁷.

Bu mekanizma ile anjiyotensin II, proksimal tübülde hem lümenal hem bazolateral membrandan sodyum geçişini stimüle eder.

Anjiyotensin II dolaşımının merkezi sinir sistemi aracılığı ile düzenlenmesinde de rol oynar. Sempatik sinir sisteminin merkezi kontrolünü etkileyen birçok etken yanında, Anjiyotensin II sirkümventriküler organlardan subfornikal organ (SFO), organum vasculosum lamina terminalis (OVLT) ve area postrema (AP) aracılığı ile sempatik etkinliği değiştirerek kardiovasküler sistem üzerinde etkili olur (Şekil 4)³¹.



Şekil 4. Bazal sempatik tonusu düzenleyen merkezi sinir sistemindeki sinir şebekesi ³¹

Renin-anjiyotensin sistemi aktive olduğunda beraberinde aldosteron salgı hızı da artar. Sodyum alımındaki azalma aldosteron sekresyonunu uyaran anjiyotensin II seviyesini artırır ve adrenal korteksin, zona glomerulosa hücrelerinden aldosteron salgılanır. Aldosteron, böbrek tübüllerinden sodyum geri emilim ve potasyum salgılanmasının önemli bir düzenleyicisidir.

Aldosteronun başlıca etki ettiği bölge, kortikal toplayıcı hücrelerin esas hücreleridir. Aldosteron, kortikal toplayıcı tübül membranının bazolateral kısımlarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasını stimüle ederek sodyumun geri emilimi ile birlikte potasyum sekresyonunu artırır. Aldosteron aynı zamanda membranın lüminal tarafta sodyuma karşı geçirgenliği de artırır. Sodyum geri emilimi arttıkça ekstraselüler sodyum miktarı artar ve bu da su tutulmasına neden olarak ekstraselüler sıvı hacmini artırır ve dolaylı olarak arter basıncı artar.

Yüksek sodyum alımında ise, aldosteron yapımının baskılanması tübüler reabsorpsiyonunu azaltır ve böbreklerden büyük miktarda sodyum atılmasına izin verir. Bu şekilde aldosteron basınç natriürezisi mekanizmasına yardım eder.

2.1.2.2.1. İki Böbrek Bir Klip Hipertansiyonu

İki böbrek bir klip hipertansiyonu, bir böbrek arteri normal olduğu halde diğer böbrek arterinin daralması ile, böbreğe ulaşan kan miktarının azalması sonucu gelişen bir hipertansiyon çeşididir. Arteri daralan böbrekte, hem makula densaya ulaşan solüt miktarı azalacağından dolayı renin salgılanır, hem de renal arter basıncı düşmesi ile böbreklerden Na^+ ve suyun tutulumu artırılır. İskemik böbrek tarafından üretilen renin, renin- anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ederek, hem böbreklerden Na^+ ve suyun tutulumunu artırır, hem de anjiyotensin II tarafından gerçekleştirilen periferik direnç artışına neden olur. Buna bağlı olarak hipertansiyon gelişir ¹⁷.

2.1.2.3. Kan Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Sinirsel

Mekanizmaların Rolü

Guyton ve Coleman'nın kan basıncının uzun süreli düzenlenmesini açıklayan modelinde, vücut sodyum ve suyunun renal kontrolü üzerinde odaklanılmıştı. Bu modelde, arteriyel basıncın uzun süreli düzeyinin renal işlev eğrisine göre belirlendiği öngörülmüştü. Ancak, son zamanlarda, arteriyel kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde, hormonal etkenler yanında, sinirsel mekanizmaların da rol oynadığına ilişkin kanıtlar elde edilmiştir^{35, 36}.

2.2. Dolaşım Sisteminde Rol Oynayan Otonom Sinir Sisteminin Reseptör ve Transmitterleri

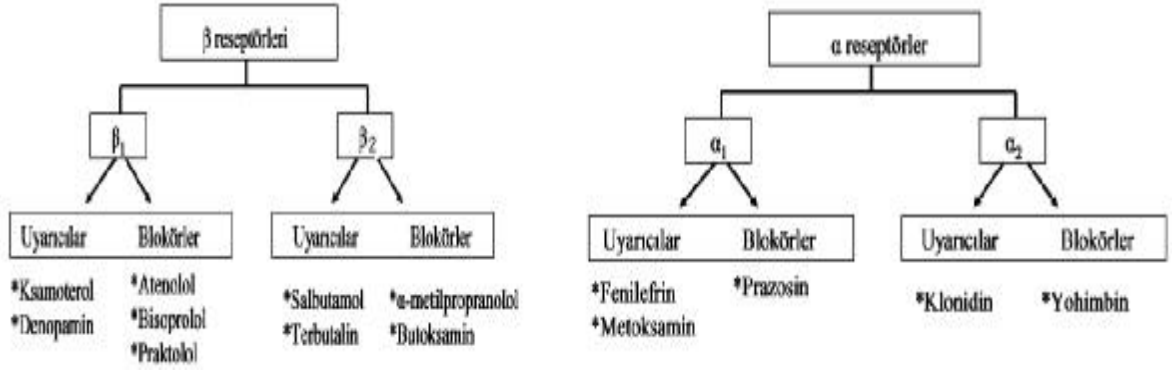
Otonom sinir sistemi anatomik ve fizyolojik olarak sempatik (adrenerjik) sinir sistemi ve periferik sinir sistemi şeklinde iki ana bölüme ayrılmıştır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri hücre gövdeleri merkezi sinir sisteminde bulunan bir pregangliyonik ve hücre gövdesi otonom gangliyonlarda bulunan postgangliyonik iki motor nöron yolağından oluşmaktadır ¹³. Otonomik gangliyonlardaki ana nöron tipi postgangliyonik nöronlardır ve efektör hücrelere uzanırlar. Ayrıca otonomik gangliyonlarda internöronlar bulunmaktadır. Bu ara nöronlar otonomik gangliyonlar içinde bilgiyi işlemekle sorumludur. Otonomik gangliyonların nörotransmitteri (sempatik ve parasempatik için) olan asetilkolinin hem nikotinik hem de muskarinik

reseptörleri bu gangliyonlarda bulunur. Nikotinik asetilkolin reseptörleri kürar veya heksametonyum ile bloke edilirken, muskarinik reseptörler ise atropin ile bloke edilir ³².

Parasempatik postsinaptik nöronlardan salınan asetilkolin etkilerini hedef dokuda bulunan muskarinik tip (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 ve M_5) reseptörler üzerinden gösterir. M_1 reseptörleri, beyinde öğrenme ve bellek ile ilgili kolinerjik yolların ucundaki postsinaptik hücre membranında ve periferde ekzokrin bez hücrelerinde sempatik ve parasempatik gangliyon hücrelerinde bulunurlar. Muskarinik reseptörlerinin etkilerinin bazıları ikincil haberci sistemleri tarafından ayarlanır. M_2 reseptörleri, otonomik gangliyonlarda, kalpteki yapılarda, bazı düz kas hücrelerinde ve beyinde bulunur. M_3 reseptörleri ise, ekzokrin salgı bezi hücrelerinde, mide barsak kanalı, trakeobronşial kanal ile mesane düz kasında, otonomik gangliyonlarda ve beyinin bazı bölgelerinde bulunur. M_4 reseptörleri pankreasın asiner ve adacık dokularında bulunur ve pankreas enzimlerinin ve insülin salınımını artırmada aracılık eder. M_5 reseptörlerinin ise etkinliği henüz saptanmamıştır. Muskarinik reseptörler, efektör organda etkilerini genelde ikincil haberci sistemi üzerinden gösterirler ^{32, 13}.

Sempatik postgangliyonik nöronlardan salınan nöradrenalinin hedef organdaki reseptörleri α (α_1 , α_2) ve β (β_1 , β_2) adrenerjik reseptörlerdir (Şekil 5). β reseptör alt tiplerinin dağılımı çeşitli şekillerde olmaktadır ³⁷. Örneğin, β_1 reseptörleri kalp kası ve düğümlerde yoğun olarak bulunurken, β_2 reseptörleri iskelet kası ve karaciğer damar düz kaslarında yoğun olarak bulunmaktadır. β reseptörleri üzerinde çalışan agonist ilaçlar, cAMP konsantrasyonunu arttırmak için adenilat siklazı uyaran G proteinini aktive eder. α_1 reseptörleri postsinaptik yerleşirken, α_2 reseptörleri hem postsinaptik hem de presinaptik yerleşebilirler. Presinaptik reseptörlere genelde otoreseptör denilmektedir ve bunlar çoğunlukla nörotransmitter salınımını inhibe ederler. α_1 reseptörlerinin etkileri inositoltrifosfat/diaçilgliserol ikincil haberci sistemi ile ayarlanır. Tüm α_2 adrenerjik reseptörler adenil siklazı inhibe ederek etki gösterirler. cAMP' deki azalma, cAMP'ye bağlı protein kinazın stimülasyonunda azalmaya neden olur ve hedef düzenleyici proteinin fosforilasyonunda azalma ile sonuçlanır. Ancak birçok durumda, cAMP'deki bu azalma α_2 adrenoseptörlerin etkilerinden tam olarak sorumlu değildir. Potasyumun aktive olmuş kanallardan dışarıya doğru akması uyarılabilir membranları hiperpolarize edebilmektedir. α_2 adrenoseptör stimülasyonu kalsiyumun sinir

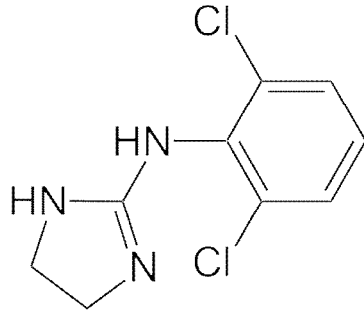
terminallerine girişini de suprese ederek norotransmitterlerin salınımını inhibe edebilmektedir³⁸.



Şekil 5. Adrenerjik reseptör uyarıcı ve blokörleri.

2.3. Klonidin

Klonidin α_2 reseptörler için selektif bir agonisttir ve seçicilik oranı α_2/ α_1 'e göre 200 / 1' dir. Klonidin'in oral yoldan absorpsiyonu hızlı ve tamdır. 50-60 dakikada maksimum plazma seviyesine ulaşır. Klonidin'in eliminasyon yarı ömrü 9–12 saattir. Klonidin %50 oranında karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür, % 50'si de böbreklerle değişmeden atılır³⁹. Şekil 6'da klonidinin açık formülü gösterilmektedir.



Şekil 6. Klonidinin açık formülü³⁹.

Klonidin α_2 noradrenerjik presinaptik agonisttir ve α_2 noradrenerjik reseptörleri uyarak negatif geri bildirim yoluyla tirozin hidroksilaz salınımını durdurduğu düşünülmektedir. Bu enzim katekolamin sentezinde hız belirleyici bir enzimdir. Bu şekilde noradrenalin sentez ve salınımı yavaşlar. Klonidin bu etkisi ile lokus seruleusu özgül olarak etkilediği Lokus seruleusdaki ateşleme hızını azalttığı düşünülmektedir. Klonidinin merkezi sinir sisteminde α_2 ya da imidazolin I1 reseptörleri veya her ikisi aracılığı ile santral sinir sisteminden kaynaklanan sempatik etkinliği azalttığı bildirilmektedir³²

Beyinde norepinefrin serbesleyen noradrenerjik sinir hücrelerinin hücre gövdeleri lokus seruleusta ve diğer medüller ve pontin çekirdeklerde yerleşmişlerdir. Lokus seruleustan çıkan sinir hücreleri medulla spinalise iner, serebelluma girer ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerini talamusu bazal telensefelonu ve tüm neokorteksi innerve eder¹³.

Santral α_2 adrenoreseptörlerin uyarılmasıyla, sempatik tonusun merkezi yoldan inhibisyonunun, kan basıncındaki değişkenliği de azaltabileceği ileri sürülmektedir.

Klonidinin baroreseptörler üzerindeki etkisinin, kan basıncındaki bu değışkenliği azaltmaya katkıda bulunabileceği savunulmaktadır ⁴⁰.

Klonidin periferik α_2 reseptörleri aracılığı ile vazokonstriktör bir etki oluşturur. Hipotansif etkisi, merkezi sistem üzerindeki α_2 uyarıcı etkisinin periferik etkisine baskın olması ile açıklanmaktadır ⁴¹.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Çalışmamızda, Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 190-245 gram ağırlığında, 50 adet Wistar erkek sıçanlar kullanıldı. Aydınlik karanlık döngüsü sağlayan otomatik aygıt 12 saat gündüz (06.00–18.00), 12 saat gece (18.00-06.00) olacak şekilde ayarlandı. Sıçanlar oda sıcaklığı 22 ± 2 °C arasında olan ortamda barındırıldı. Sıçanlara çalışma süresince pelet şeklinde sıçan yemi (%0,5 NaCl ve %24 protein) istedikleri kadar verildi. Çalışma, Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'ndeki etik kurultan alınan izin çerçevesinde uygulandı.

3.2. Sıçanlara Uygulanan Operasyonlar

Bu çalışmamızda yapılan cerrahi işlemler, daha önce uygulanmış olan cerrahi protokol uyarınca gerçekleştirildi ⁴². İşlemler kısaca şu şekilde uygulandı:

3.2.1. Kliplleme ve Yalancı Operasyon

Sıçanlara, anestezi altında renovasküler konstriksiyon veya yalancı operasyon gerçekleştirilmesi amacıyla, ketamin (40 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) karışımı intramusküler olarak sağ ve sol gluteal kaslara, iki ayrı eşit hacimde enjekte edildi. Sıçanların abdominal bölgesinde aseptik koşullar sağlandıktan sonra karın orta çizgisinden yapılan insizyonla, karın derisi, karın duvarı ve periton birlikte düzgün bir şekilde kesilerek sol böbreğe ulaşıldı. Sol renal arterin abdominal aortaya yakın kısmı izole edilip çapı 0,29 mm olan halka şeklinde gümüş klip yerleştirildi. Yalancı operasyon yapılan sıçanlara, klip takılması dışında, klip takılan hayvanlara yapılan işlemlerin aynısı gerçekleştirildi. Operasyondan sonraki 7. günden başlayarak hem yalancı operasyon grubundan hem de kliplenmiş gruplardan alınan sıçanlara distile su veya klonidin (200 mikrogram/kg/gün, oral) 2 hafta süreyle gavaj yolu ile 09:00-09:30 saatleri arasında verildi.

Sonuç olarak 4 sıçan grubu oluşturuldu:

1. İki böbrek bir klip + distile su (n=13)
2. İki böbrek bir klip + klonidin (200 mikrogram/kg/gün, oral, n=12)
3. Yalancı operasyon + distile su (n=12)
4. Yalancı operasyon + klonidin (200 mikrogram/kg/gün, oral, n=13)



Şekil 7. Klip takılması veya yalancı operasyon yapılması esnasında sol renal arterin izolasyonu

3.2.2. Kan Basıncı Ölçümü, Sıvı ve İlaç İnfüzyonu İçin Yapılan Kateterizasyon işlemleri

Klonidin veya distile suyun iki hafta süresince verilmesinin bitiminde, sıçanların sağ ve sol gluteal kaslarına ketamin (40 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) karışımı iki ayrı eşit hacimde intramusküler olarak enjekte edildi. Sıçanların sol femoral arterine kan basıncının ölçümü için PE-50'e bağlı PE-10; sol femoral vene ise sıvı ve ilaç infüzyonu için PE-50 tubing yerleştirilmesi amacıyla aseptik koşullar altında sol inguinal bölgede femoral arter ve ven trasesine paralel olacak şekilde deride bir kesi yapıldı. Deri altı dokusu ve fasyalar künt disseksiyon ile ayrılarak femoral arter ve femoral vene ulaşıldı ve siyatik sinir korunarak damarlar ayrı ayrı izole edildi. Kan basıncı ölçümleri için

femoral artere siyanoakrilat ile PE-50 tübinge yapıştırılıp birleştirilmiş PE-10 (Intramedic, Clay Adams, NJ) tübing yerleştirildi. PE-10 tübing abdominal aortanın içine girecek şekilde ve uzunlukta femoral arter boyunca ilerletildi. Bunun için damar içinde ilerletilecek olan PE-10 boyu hayvanın ağırlığına bağlı olarak yaklaşık 32 mm olarak ayarlandı. Önce femoral vendeki daha sonra ise femoral arterdeki tübingler alt-dış taraflarında yer alan kaslara, 3/0 ipek iplikle dikiş atılarak tespit edildi.



Şekil 8. Kateterizasyon işleminde sol femoral artere tübing yerleştirilmesi

Sıçan uyanık durumda iken kan basıncı kaydı ve ilaç infüzyonunun yapılabilmesi ve uyanık durumdaki hayvanın tübingleri parçalamasını önlemek amacıyla, femoral arter ve vene yerleştirilmiş bulunan tübinglerin, deri altına yerleştirilmesinden sonra sıçanın iki kulağı arasındaki ense kısmından çıkarılması için hayvanın ense kısmına bir kesi atıldı ve iki trokar aracılığı ile inguinal alandaki kesi ile ense kısmı arasında sırt derisi altından ilerleyen yan yana iki tünel açıldı. Trokar millerinin çıkarılmasından sonra tübingler trokar kılıflarından geçirilerek enseden çıkarıldı. Bu şekilde, bir uçları femoral arter ve vende iken diğer uçları enseden vücut dışına çıkarılmış tübingler deri altına yerleştirilmiş oldu.



Şekil 9. Femoral arter ve vene yerleştirilmiş bulunan tübinglerin, deri altına yerleştirilmesi.

Ense kısmından dış ortama çıkarılmış olan tübingler 3/0 ipekle derinin kesik uçlarına bir dikiş işlemi ile bağlandı ve daha sonra yapıştırıcı flaster ve siyanoakrilat da kullanılarak tübingler ense derisine sıkı bir şekilde tespit edildi. Tübinglerin enseden dışarıya çıkmış olan uçlarının uzunluğu yaklaşık 1 cm idi. Tübinglere, 24 saat sonra uçlarının açılmasına olanak sağlayan metal pim ile geçici olarak tıkanmış, silastik tübing (Silastic Brand Laboratory Tubing, ID (0.76mm). OD(1.65 mm), Dow Corning, MI) yerleştirildi.

Kateter yerleştirme işlemleri sonrasında, bir ısıtıcı lamba ile ısıtılan sıçanlar, daha sonra serbest hareket edebilecekleri ve tek olarak barındırılacakları kafeslerine alındı. Tübing yerleştirme işlemleri 09.00-12.00 saatleri arasında gerçekleştirildi.

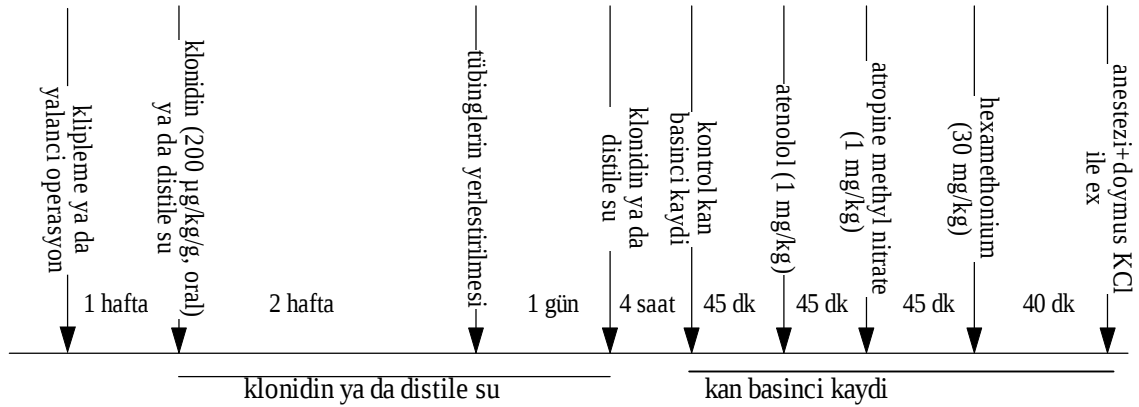
3.2.3. Uyanık Sıçanda Kan Basıncı Kaydı ve Barorefleks Duyarlılık Deneyi

Uyanık durumdaki sıçanda yapılacak kan basıncı ölçümü ve barorefleks duyarlılık deneyi için tübing yerleştirilme işleminden 1 gün sonra saat 10:30 da, hayvanlar şeffaf kafesler içerisinde laboratuvara alındı. Bu şekilde, hayvanların deney sırasında bulundurulacakları kafesine ve laboratuvar ortamına uyum sağlamaları amaçlandı. Barorefleks deneyi saat 13.00-16.00 arasında yapıldı. Deneye başlamadan 30 ile 60 dakika önce sıçanların ensesindeki silastik tübinglerdeki tıkaçıcı metal pimler çıkarılarak tübinglerin basınç çevireci ve ilaç infüzyon pompasına bağlı PE-50 tübinglerle bağlantısı sağlandı. Arteriyel ve venöz uca eklenen PE-50 tübinglerin her birinin uzunluğu 30 cm idi. Hayvanların rahat ve serbest şekilde hareket edebilecekleri bir ortam sağlandı. Hayvanın kan basıncı kararlı bir hal almaya başladığında 40 dakika süre ile osilograf ve aynı anda bilgisayarda kan basıncı kontrol kaydı alındı.



Şekil 10. Sol femoral arter ve sol femoral vene kanül yerleştirilmesinden bir gün sonraki uyanık sıçan

Barorefleks duyarlılığı, beta 1 reseptör blokajı öncesi ve sonrası ile beta 1 blokajından sonra ek olarak yapılan muskarinik M₂ reseptör blokajından sonra, aşağıdaki protokole göre alınan kan basıncı kayıtlarında hesaplandı:



DeneySEL protokol

- 1) Selektif β_1 reseptör blokörü atenonol (Sigma-Aldrich, Inc., St Louis, MO, 1 mg/0.4 mL fizyolojik serum/kg, IV ⁴³) uygulanmadan önce alınan 40 dakikalık kan basıncı kaydı (kontrol kaydı).
- 2) Kontrol kaydından 5 dakika sonra ve atenolol enjeksiyonundan 1 dakika öncesinden başlayarak 40 dakika süresince alınan kan basıncı kaydı (atenolol kaydı).
- 3) Atenolol kaydından 5 dakika sonra ve atropin (Sigma-Aldrich, Inc., St Louis, MO, 1 mg/0.4 mL fizyolojik serum/kg, IV ⁴³) enjeksiyonundan 1 dakika öncesinden başlayarak 40 dakika süresince alınan kan basıncı kaydı (atropin kaydı).

3.2.4. Otonomik Blokaj Uygulanması

Atropin kaydının bitmesinden 5 dakika sonra ve heksametonyum bromid (30 mg/kg/0.5 mL⁴⁴) ile otonomik blokaj yapılmasından 1 dakika önce başlayan 40 dakikalık heksametonyum kaydı alındı.

Hekzametonyum kaydı sona erdikten sonra, intravenöz yoldan sıçana doymuş KCl verilerek sakrifiye edildi. Daha sonra sıçanların böbrekleri izole edilerek tartıldı ve değerler kaydedildi.

3.3. Veri Analizi

Acq 3.2.6 (Biopac Systems, Inc., CA) programı kullanılarak bilgisayara kayıt edilmiş olan kan basıncı değerlerinden, ortalama arteryel kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri, atenolol, atropin, ve heksametonyum uygulanması sonucu meydana gelen kan basıncı ve kalp atım hızı değişiklikleri hesaplandı.

3.3.1. Kardiyak Sempatik Tonus

Beta1 reseptör blokajı yapılmadan önceki KAH değerleri ile blokaj sonrası KAH değerleri çıkartılarak kardiyak sempatik aktivite hesaplandı.

3.3.2. Kardiyak Parasempatik Tonus

Beta1 reseptör blokajı sonrası hesaplanan KAH değerleri ile beta1 ve muskarinik tip (M₂) reseptörlerin blokajı sonrası hesaplanan KAH değerleri (intrinsik kalp atım hızı) çıkartılarak kardiyak parasempatik tonus hesaplandı.

3.3.3. İntrensik Kalp Atım Hızı

Beta 1 ve muskarinik tip reseptörlerin ardı ardına blokajı sonrası hesaplanan KAH intrinsik kalp atım hızı değeri olarak alındı.

3.3.4. Vasküler Otonomik Aktivite

Hekzametonyum bromid ile otonomik gangliyonlar bloke edilmeden önceki OKB ve KAH değerlerinden, blokajın hemen ardından gerçekleşen kan basıncının maksimum düştüğü andaki (OKB'nin minimum değerleri gösterdiği alandaki) OKB ve KAH değerleri çıkartılarak vasküler otonomik aktivite hesaplandı.

Çıkan sonuçlar istatistiksel değerlendirmeler yapılmak üzere Excel programı yardımı ile Excel dosyasına alındı.

Acq dosyasındaki kontrol, atenolol ve atropine sonrası kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri barorefleks duyarlılıkları hesaplanması amacıyla text dosyası şeklinde kaydedildi. Kaydedilen text dosyaları hemolab programında ⁴⁵ “Sequence” (dizi) yöntemi ile analiz edildi. Program dosyasıyla ilgili ayarlamalarda sampling rate: 500 ; time based on column: 1; butter filter order: 20; corner frequency: 1; threshold: sistolik basınç-diastolik basınç/2; R for inclusion: 0.8; delay in beats(gecikme): 0 olarak alınıp barorefleks duyarlılıkları hesaplandı.

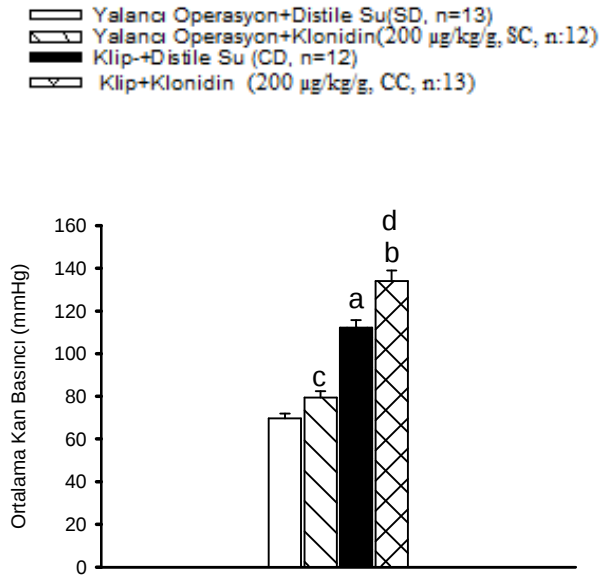
3.4. İstatistik

Gruplararası farklılıkların analizi için, parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda, iki yönlü ANOVA ve ardında independent t testi, parametrik varsayımların karşılanmadığı durumlarda alfa düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Aynı grupta farklı zamanlarda ölçülen değerlerin ve aynı grubun sağ ve sol böbrek ağırlıklarının karşılaştırılması bağımlı 2 örnek t testi ile yapıldı. Değerler ortalama $\pm$ SEM'dir. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Ortalama Kan Basıncı (OKB)

Kliplleme hem distile su hem klonidin alan sıçanlarda OKB'yi artırdı (Şekil 7, $p<0.001$). Klonidin hem yalancı operasyonlu ($p<0.05$) hem de klipli sıçanlarda ($p<0.01$) ortalama kan basıncında anlamlı olarak yükselmeye neden oldu (Şekil 7).



Şekil 11. Deneysel gruplarda ortalama arteriyel kan basıncı değerleri. a: SD'ye göre, $p<0.001$
b: SC'ye göre $p<0.001$; c: SD'ye göre $p<0.05$
d: CD'ye göre $p<0.01$

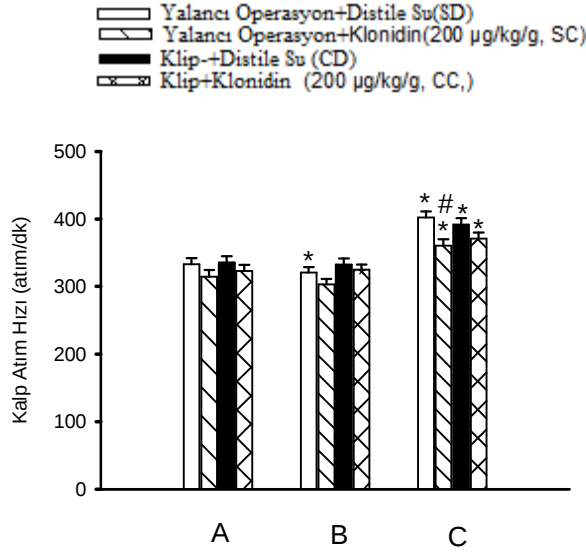
Çizelge 1. Deneysel gruplarda ortalama arteriyel kan basıncı değerleri.

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
OKB Kon	69±2	79±3	112±4	133±5
OKB Ate	69±2	76±3	117±4	132±6
OKB Atr	70±2	72±3	121±4	133±5

OKB Kon: β_1 reseptör blokajı öncesi ortalama kan basıncı; OKB Ate: β_1 reseptör blokajı sonrası ortalama kan basıncı; OKB Atr: β_1 ve muskarinik M_2 tip reseptör blokajı sonrası ortalama kan basıncı (mmHg).

4.2. Kalp Atım Hızı (KAH)

Klonidin veya kliplleme KAH üzerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadı (Şekil 8A).



Şekil 12. Deneyisel gruplarda beta1 blokajı öncesi (A) ve sonrası (B) ile beta1 blokajından sonra uygulanan kardiyak muskarinik (M2) blokajdan sonraki intrinsik (C) kalp atım hızları.

*: beta1 blokajı öncesi değere göre $p < 0.01$,

#: SD grubunun intrinsik kalp atım hızına göre $p < 0.01$.

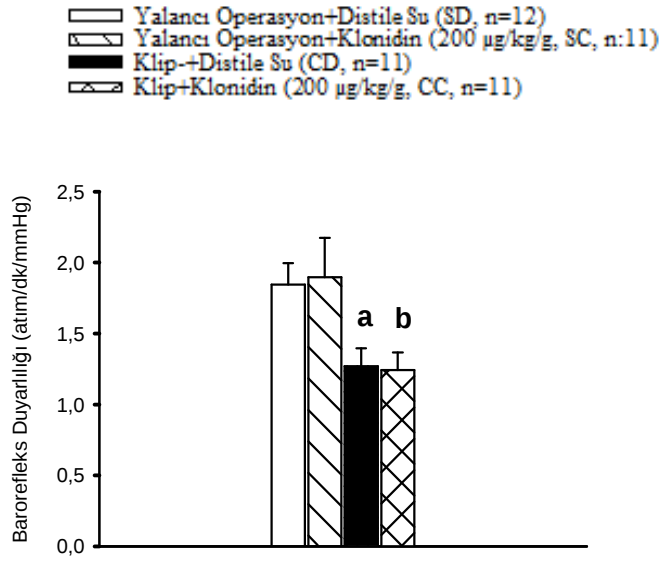
Çizelge 2. Deneyisel gruplarda β_1 reseptör blokajı öncesi, sonrası ve β_1 ve M_2 tip reseptör blokajı sonrası kalp atım hızları

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
A	333±7	315±10	335±8	322±10
B	321±9	303±8	332±10	324±7
C	401±7	360±7	391±11	371±11

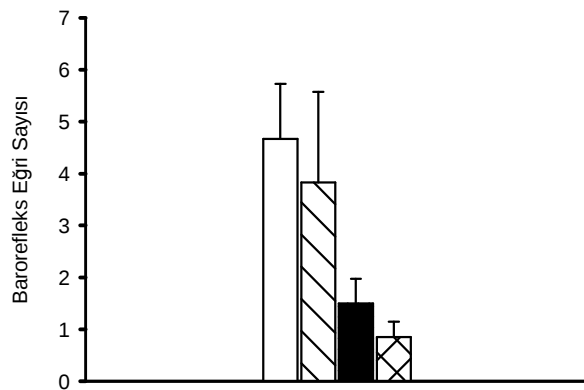
A: β_1 reseptör blokajı öncesi kalp atım hızı; B: β_1 reseptör blokajı sonrası kalp atım hızı; C: β_1 ve M_2 tip reseptör blokajı sonrası kalp atım hızı (intrinsik kalp atım hızı).

4.3. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajından Önceki Barorefleks Duyarlılık Düzeyi

Kliplleme barorefleks duyarlılığını azalttı ($p<0.01$). Klonidin, klipli ve yalancı operasyonlu sıçanlarda barorefleks duyarlılığında (Şekil 9) ve barorefleks duyarlılığı eğri sayısında (Şekil 10) anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.



Şekil 13. Deneysel gruplarda beta1 blokajından önceki barorefleks duyarlılığı. a: SD'ye göre, $p<0.01$; b: SC'ye göre $p<0.05$



Şekil 14. Deneysel gruplarda beta1 blokajı sonrası, "sequence" yöntemi ile saptanan barorefleks eğri sayısı.

Çizelge 3. Deneysel gruplarda β_1 reseptör blokajı öncesi barorefleks duyarlılığı

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
BRR	1.8±0.2	1.9±0.3	1.3±0.1	1.2±0.1
BRR Eğri Sayısı	13±4	6±2	7±2	3±1

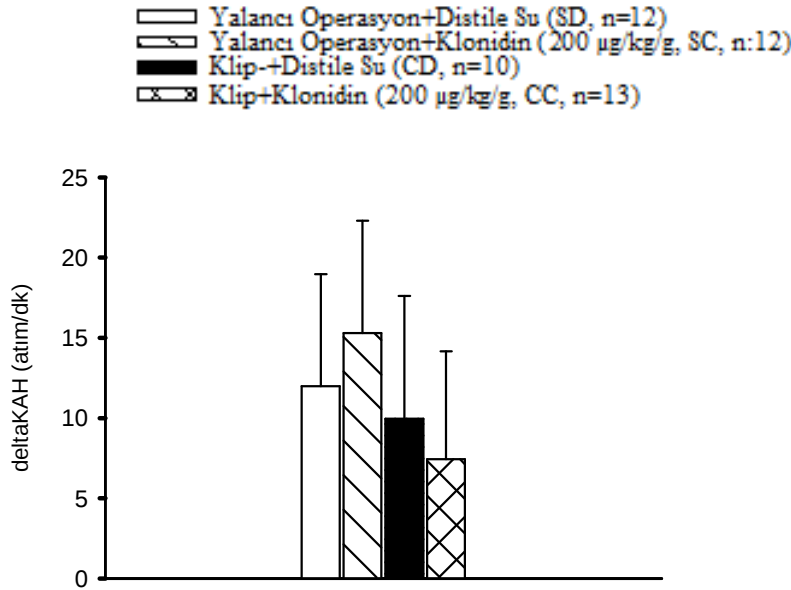
BRR: Barorefleks duyarlılığı (atım/dk/mmHg)

4.4. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajı Sonrası KAH

Beta 1 blokajında sonra deneysel gruplar arasında kalp atım hızları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 8B).). Beta 1 blokajından sonra yalnızca distile su alan yalancı operasyonlu grubun KAH blokaj öncesi değere göre daha az idi ($p<0.01$, Şekil 8B)

4.5. Kardiyak Sempatik Etkinlik

Beta 1 blokajının neden olduğu KAH değişim miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Şekil 11). Beta 1 blokajından sonra yalnızca distile su alan yalancı operasyonlu grubun KAH blokaj öncesi değere göre daha azdı ($p<0.01$, Şekil 8B).



Şekil 15. Deneysel gruplarda kardiyak sempatik etkinliğin bir göstergesi olarak beta 1 blokajının neden olduğu kalp atım hızı değişimi (deltaKAH).

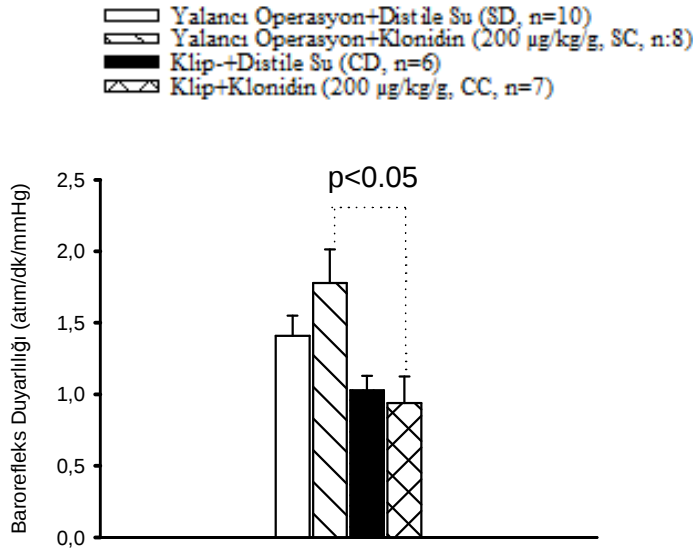
Çizelge 4. Deneysel gruplarda beta 1 blokajının neden olduğu KAH değişimi

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
Δ KAH	12±6	15±4	10±9	7±9

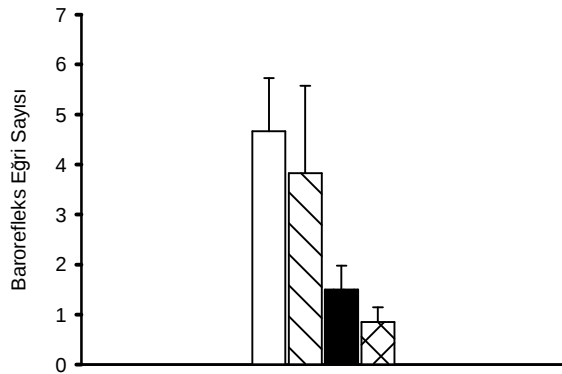
Δ KAH: Kontrol kalp atım hızı ile β_1 reseptör blokajı sonrası kalp atım hızı farkı (atım/dk).

4.6. Beta 1 Reseptörlerinin Blokajından Sonraki Barorefleks Duyarlılık Düzeyi

Atenolol ile β_1 reseptörlerinin blokajından sonra klonidin alan klipli sıçanlardaki barorefleks duyarlılığı yalancı operasyonlu kontrollerine göre daha az idi ($p<0.05$, Şekil 12). Distile su alan klipli ile yalancı operasyonlu kontrol grupları arasındaki barorefleks duyarlılık düzeyi açısından farklılık anlamlı değildi. Barorefleks duyarlılık eğri sayısı açısından gruplar arasından anlamlı bir farklılık yok idi (Şekil 13) .



Şekil 16. Deneysel gruplarda beta1 blokajından sonraki barorefleks duyarlılığı.



Şekil 17. Deneysel gruplarda beta1 blokajı sonrası, "sequence" yöntemi ile saptanan barorefleks eğri sayısı.

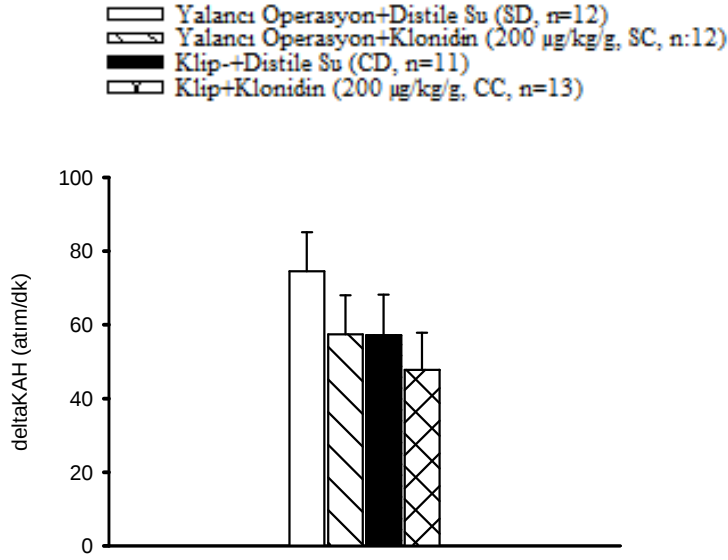
Çizelge 5. Deneysel gruplarda β_1 reseptör blokajı sonrası barorefleks duyarlılığı

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
BRR	1.4±0.1	1.8±0.2	1.0±0.1	0.9±0.2
BRR Eğri Sayısı	5±1	4±2	2±1	1±0

BRR: Barorefleks duyarlılığı (atım/dk/mmHg)

4.7. Kardiyak Parasempatik Etkinlik

Beta 1 blokajı sonrası yapılan muskarinik (M₂) reseptör blokajının neden olduğu KAH değişim miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 14).



Şekil 18. Deneysel gruplarda kardiyak parasempatik etkinliğin bir göstergesi olarak muskarinik M₂ blokajının neden olduğu kalp atım hız değişimi (deltaKAH).

Çizelge 6. Deneysel gruplarda muskarinik M₂ tip reseptör blokajının neden olduğu KAH değişimi

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
Δ KAH	76±8	57±11	57±13	4±9

Δ KAH: β_1 reseptör blokajı sonrası KAH ile β_1 ve muskarinik M₂ tip reseptör blokajı sonrası KAH farkı (atım/dk).

4.8. Beta 1 ve Muskarinik (M₂) Tip Reseptörlerin Ardarda Blokajından Sonraki KAH (İntrinsik KAH)

Beta1 ve muskarinik (M₂) reseptörlerin blokajından sonra ölçülen KAH intrinsik KAH idi. Klonidin intrinsik KAH'ı yalancı operasyonlu sıçanlarda azalttı (Şekil 8C, p<0.01). Tüm grupların intrinsik kalp atım hızları, beta 1 blokajı öncesi kontrol KAH'ına göre daha fazla idi (p<0.01).

4.9. Beta 1 ve Muskarinik (M₂) Tip Reseptörlerin Blokajı Sonrası Barorefleks Duyarlılığı

Beta 1 ve muskarinik tip reseptörlerin blokajı sonrası, distile su almış olan klipli iki sıçanda barorefleks duyarlılığı eğri sayısı toplamda üç adet, klonidin almış klipli sıçanlardan bir tanesinde barorefleks duyarlılığı eğri sayısı bir adet idi. Klonidin veya distile su almış olan yalancı operasyonlu sıçanlarda barorefleks duyarlılık eğrisi yoktu (Çizelge 1).

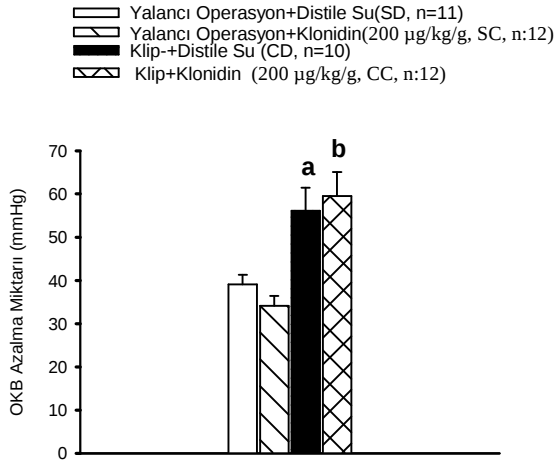
Çizelge 7. Deneysel gruplarda beta 1 ve muskarinik M₂ tip reseptörlerinin blokajı sonrası barorefleks duyarlılığı eğri sayısı.

	Yalancı Operasyon +Distile Su n=13	Yalancı Operasyon +Klonidin n=12	2B1K +Distile Su n=12	2K1C +Klonidin n=13
BRR Eğri Sayısı	-	-	3	1

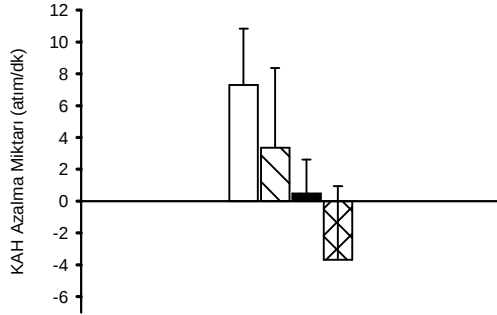
4.10. Otonomik Gangliyon Blokajının OKB ve KAH Üzerine Olan Etkisi

Hekzametonyum bromidin OKB’de neden olduğu maksimum düşme miktarı, hem distile su ($p<0.05$) hem de klonidin ($p<0.01$) alan klipli sıçanlarda ilgili yalancı operasyonlu kontrollerdekinden daha fazla idi (Şekil 15).

Hekzametontum ile blokaj sonrası KAH değişim miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 16).



Şekil 19. DeneySEL grUplarda hekzametonyum (30 mg/kg/mL) ile yapılan otonomik blokajın ortalama kan basıncında neden olduğu maksimum azalma miktarı. a: SD'ye göre, $p<0.05$; b: SC'ye göre $p<0.01$



Şekil 20. DeneySEL grUplarda hekzametonyum (30 mg/kg/mL) ile yapılan otonomik blokajın ortalama kalp atım hızında neden olduğu maksimum azalma miktarı.

Çizelge 8. Deneyisel gruplarda otonomik blokajın neden olduğu, kan basıncı ve kalp atım hızı azalma miktarı

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
Δ OKB	39 $\pm$ 2	34 $\pm$ 2	56 $\pm$ 5	60 $\pm$ 6
Δ KAH	7 $\pm$ 4	3 $\pm$ 5	0 $\pm$ 2	-3 $\pm$ 4

Δ OKB: Hekzametonyum ile otonomik blokajın neden olduğu kan basıncı azalma miktarı(mmHg) ;
 Δ KAH Hekzametonyum ile otonomik blokajın neden olduğu kalp atım hızı azalma miktarı (atım/dk).

4.11. Vücut ve Böbrek Ağırlıkları

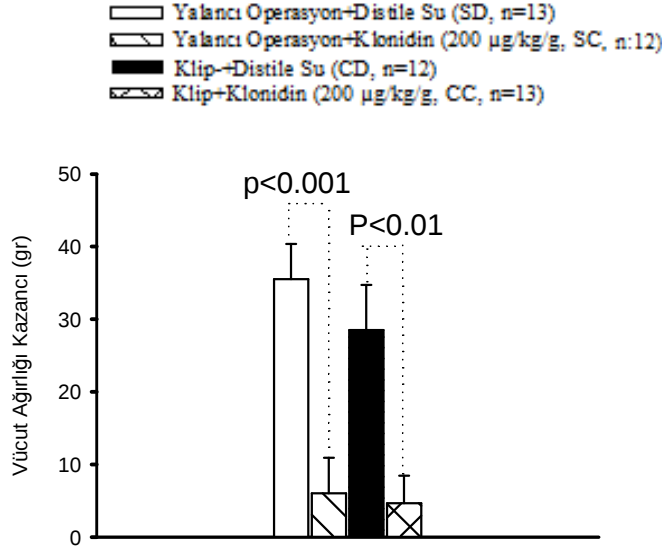
Deneyisel gruplardaki deneklerin deney başlangıcı ve sonundaki vücut ağırlıkları; sağ ve sol böbrek ağırlıkları ile sol böbrek ağırlığının sağ böbrek ağırlığına oranı (%) olarak Çizelge 2’de gösterildi.

Çizelge 10. Deneyisel gruplarda vücut ve böbrek ağırlıkları

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD) n=13	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC) n=12	2B1K +Distile su (CD) n=12	2K1C+ Klonidin (CC) n=13
VA1 (g)	208±4	205±4	210±5	206±4
VA2 (g)	251±6	218±4 ^d	247±9	207±5 ^e
Sağ böbrek ağırlığı (mg)	949±33 ^a	903±38	1171±38	1033±33
Sol böbrek ağırlığı (mg)	93±27	870±37 ^b	782±53 ^c	686±37 ^c
Sol/Sağ Böbrek ağırlığı (%)	1±2	4±2	34±3	34±3

VA1 : Sıçanların yalancı operasyon uygulanması veya klip takılması esnasındaki vücut ağırlıkları.
VA2 : Sıçanların, İki hafta boyunca saf su veya klonidin alımı sonrası gerçekleştirilen kateterizasyon işlemi sırasındaki vücut ağırlıkları. Değerler ortalama±SEM’dir. a: p<0.001 CD gruba göre, b: p<0.05 CC gruba göre, c: p<0.001 aynı grupta sağ böbreğe göre, d: p<0.01 SD gruba göre, e: p<0.001 CD gruba göre.

İki hafta süresince klonidin alan yalancı operasyonlu ($p<0.001$) ve 2B1K'li ($p<0.01$) sıçanlardaki vücut ağırlığı kazancı, distile su alan ilgili kontrol sıçanların vücut ağırlığı kazancından daha az idi (Şekil 17).



Şekil 21. DeneySEL gruplarda vücut ağırlığı kazancı.

Çizelge 11. DeneySEL gruplarda klonidin ya da saf su alımının vücut ağırlık kazancına etkisi

	Yalancı Operasyon+Distile Su (SD)	Yalancı Operasyon+Klonidin (SC)	2B1K +Distile su (CD)	2K1C+ Klonidin (CC)
Vücut Ağırlık Kazancı(gr)	39±2	34±2	56±5	60±6

Vücut Ağırlık Kazancı: Deneydeki sıçanların klip veya yalancı operasyon sırasındaki vücut ağırlıkları ile kateterizasyon işlemi sırasındaki vücut ağırlıkları farkı.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda kliplemenin kan basıncını artırıcı etkisinin Ang II'nin yanında, sempatik sinir sistemi etkinliğindeki artış aracılığı ile olabileceği daha önce bizim ³ ve diğer araştırmacıların ^{2, 21} yapmış oldukları çalışmalarda bildirilmişti. Ang II'nin sempatik etkinliği uyarıcı etkisi Ang II'nin indüklediği hipertansiyonda da saptanmıştır ^{46, 47}.

Çalışmamızın en önemli bulgusu, klonidinin hem klipli sıçanlarda hem de yalancı operasyonlu kontrollerinde OKB'de artışa neden olmasıdır. Bu bulgu, farklı hipertansiyon modellerinde, klonidinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi ile kan basıncını azalttığını bulan önceki çalışmaların sonuçları ^{7, 48, 49} ile çelişmektedir. Çelişme nedenleri arasında kan basıncının ölçüm yöntemi, ölçüm sırasında hayvanın uyanık veya anestezi altında bulunuşu ve hipertansiyon modeli bulunabilir. Spontan hipertansif sıçanlarda yapılan ve klonidinin sempatik etkinlikle beraber kan basıncını azalttığı gözlenmiş olan bir çalışmada, kan basıncı, direkt intraarteryel ölçüm yöntemine göre daha az güvenilir olan kuyruk-manşon (tail-cuff) yöntemi kullanılmıştır ⁴⁸. Ancak uyguladığımız doza yakın bir dozun (150 µg/kg/gün) uygulandığı ve telemetrik KB ölçümlerinin yapıldığı uyanık spontan hipertansif hayvanlarda da, klonidin, KB, KAH ve sempatik etkinliği azalttığından ⁵⁰, klonidinin etkisi hipertansiyon modeline göre de değişiyor olabilir.

Hipotansif etki yerine, klonidinin, uyanık sıçanlarda kan basıncını artırdığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır ^{44 51}. Uyanık ile anestezi altındaki sıçanlarda yapılan çalışmalar arasındaki, klonidinin OKB üzerindeki etkisi ile ilgili farklılıklar üzerinde ısrarla durulmaktadır. Uyanık hayvanlardaki hipertansif etkisi yanında, anestezi altında ve intravenöz 10, 30, 90 µg/kg dozlarında uygulanan, klonidinin kan basıncını azaltması ⁴¹, anestezinin bu ilaca alınan yanıtta önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir. Uyanık sıçanda dozun artırılması ile artan presör bir yanıt ve bradikardi; sino-aortik denerve sıçanda ise kan basıncında ani bir artışı izleyen düşmeye neden olan klonidinin alfa2 reseptörleri üzerinden bu etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir ⁵². Gerçekten de, anesteziye bağlı olarak barorefleks işlevi bozulan sıçanlarda ya da spontan hipertansif sıçanlar gibi barorefleks bozukluğuna zaten sahip olan uyanık hayvanlarda, klonidin kan basıncını azaltırken, uyanık normotansif hayvanlarda etkisinin minimal olduğu ya da olmadığı bildirilmektedir ¹².

Klonidinin farklı barorefleks duyarlılıklarına sahip hayvanlarda, etkilerinin farklı olması rostral ventrolateral medulladaki (RVLM) adenozinin A_1 ile A_{2A} reseptör yoğunlukları arasındaki dengenin A_{2A} lehine dönüşüne bağlı olabileceği yorumu yapılmaktadır ¹². Diğer çalışmalarda ise, RVLM'deki glutamatın NMDA ve AMPA/kainat ⁵³ ile en azından kısmen α_2 ⁵⁴ reseptörlerinin, klonidinin anestezik sıçandaki depresör ve sempatoinhibitör etkilerine aracılık ettiği bildirilmektedir. Alfa2 reseptörleri aracılığı ile klonidine bağlı olarak gelişen hipotansiyonun, uyanık hayvanda anestezi altındakinden daha az olduğu savunulmaktadır ⁵⁴. Uyanık sıçanlardaki bir çalışmada, klonidinin barorefleks duyarlılığını etkilemeden hipotansif etkiye yol açtığı savunulmaktadır ⁵⁵. Ancak yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçlarından, barorefleks bozukluğunun bulunmasının, klonidinin hipotansif etkisinin gelişmesini sağlayan önemli bir etken olabileceği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda, barorefleks duyarlılığında azalma olduğu halde, klonidinin 2B1K hipertansif sıçanlarda kan basıncını azaltması yerine artırması ilginç bir sonuç olup, bu durumun RVLM'deki, alfa2/imidazol I1, adenozin ve glutamat NMDA ve AMPA/kainat reseptör yoğunlukları ile ilişkisini araştırmanın değerli olabileceği kanısını vermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, 2B1K hipertansiyonunda santral adrenerjik sistemin Ang II'e olan yanıtının artmış olduğu ⁵⁶, RVLM'de oksidatif stres ve Ang II AT1 reseptör yoğunluğundaki artışların sempatik eksitasyon ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu ²⁶ bildirilmektedir. Bu hipertansiyon modelinde beyin Ang II sistemi ile ilgili bu değişiklikler, barorefleks bozukluğu bulunduğu halde, klonidinin hipotansif etki yerine hipertansif bir etkiye yol açmış olabilir.

Klonidinin insanlardaki etkisinin uygulanan doz miktarından etkilenebileceği ileri sürülmektedir. Hastalara klonidinin uygulandığı çalışmalarda, bu ajanın antihipertansif etkisi kabul edilmekle birlikte, uygulanan dozun yüksek olması durumunda periferik alfa2'lerin santral sinir sistemindeki alfa2'lerden daha fazla uyarıldığı için hipertansiyon gelişebileceği üzerinde de durulmaktadır ⁵⁷.

Çalışmamızda klonidinin hipertansif etkiye neden olma mekanizması "rebound" hipertansiyon açısından da değerlendirilebilir. Klonidin kesildiği zaman ani olarak gelişen hipertansiyon iyi bilinmektedir ¹⁹. Klonidini intragastrik olarak verdiğimiz için, KB ölçümlerimiz sırasında (klonidin uygulamasından 4 saat sonra) ilacın plazma yoğunluklarının yüksek olmaya devam etmesi beklendiği için "rebound" hipertansiyon

gelişmesi pek olası görünmemektedir. Diğer bir çalışmada, günde 2 kez 30 µg/kg dozunda uygulanan klonidinin kan basıncında ciddi dalgalanmalara ve günlük doz uygulamasından hemen önce ölçülen kan basıncının normalden yüksek olmasına yol açtığı bildirilmektedir ⁵⁸. Bu nedenle, çalışmamızda, kan basıncı kaydı yaptığımız zaman olan, gavajla klonidin verilmesinden 4 saat sonra yerine, 12 saat sonra “rebound” hipertansiyon gelişmesi beklenebilirdi.

Klonidin hem klipli hem de yalancı operasyonlu kontrol hayvanlarında kalp atım hızını etkilemedi. Bu sonuç, sonraki paragraflarda açıklanan, klonidinin her iki sıçan grubunda, kardiyak sempatik ve parasempatik etkinliği anlamlı olarak değiştirmemesinin bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Sıçanlarda klonidinin kalp atım hızını azalttığını bildiren çalışmalarda ⁷ anestezi önemli bir faktör olarak etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda kliplleme barorefleks duyarlılığını azalttı. Bu bulguya daha önce biz ^{42, 59} ve diğer araştırmacılar ⁶⁰ da ulaşmıştı.

Çalışmamızda klonidin ne klipli sıçanlarda ne de yalancı operasyonlu kontrollerinde, β_1 blokajı öncesi barorefleks duyarlılıklarını anlamlı olarak etkilemedi. Sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda, klonidinin barorefleks duyarlılığını artırdığı ileri sürülmektedir ⁶¹. Ancak hastaların kullandıkları kardiyovasküler ilaçların, çalışmamızdan farklı olan bu sonuca katkısı olabilir. İnsan ve anestezi altındaki sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada, intravenöz olarak uygulanan klonidinin kardiyak barorefleksin santral ve eferent latanslarını değiştirmeksizin, kalp üzerindeki direkt etkiyle diyastolik periyodu uzatması sonucu barorefleks gecikmeyi azalttığı bildirilmektedir ⁶². Sıçanlardaki barorefleks test ölçümleri anesteziden etkilenmiş olabilir. Gerçekten de klonidinin barorefleks duyarlılığını anestezi altındaki sıçanlarda azaltırken, uyanık sıçanlarda etkilemediği savunulmaktadır ⁵⁵. Anestezi altındaki sıçanda, kardiyak beta reseptörlerinin blokajından sonra uygulanan klonidinin kardiyak vagal motor nöronlardan olan deşarjı ve barorefleks duyarlılığını artırdığı bildirilmektedir ¹¹. Uyanık sıçanlarda klonidinin neden olduğu hipertansif etkinin ise santral alfa2 reseptörlerini kapsamakla birlikte, santral sempatoadrenal bir etkinlik değişiminin gözlenmediği, basınç artışının hümorale etkenlerle gelişmiş olabileceği de bildirilmektedir ⁴⁴. Bu sonuç, çalışmamızda klonidinin barorefleks duyarlılığı üzerinde anlamlı bir etkisinin gözlenmemesi ile uyumludur. Ayrıca, klonidinin insanlarda

barorefleks duyarlılığı üzerindeki etkilerinin, sıçanlardakinden farklı olması mümkündür.

Beta 1 blokajının KAH'ında neden olduğu değişim açısından gruplar arasından anlamlı bir farklılık bulunmadığından, klonidinin kardiyak sempatik tonusu etkilemediğini düşünüyoruz. Anestezi altında yapılan diğer bir çalışmada, klonidinin bradikardik etkisine periferik ve merkezi alfa uyarıcı etkisinin aracılık ettiği, torakolumbar traktusun aracı yol olduğu, fakat periferik mekanizmanın katekolamin metabolizması üzerinden işleyen ilaçlardan farklı bir yolla işlediği ileri sürülmektedir ⁶³. Elde ettiğimiz sonuçtan farklı olan bu bulgu anestezinin etkisine bağlı olarak klonidinin merkezi sinir sisteminden kaynaklanan sempatik deşarjı artırmasından kaynaklanabilir ⁵⁴.

Beta 1 blokajından sonra, klonidin alım koşulunda, klipli grubun barorefleks duyarlılığının yalancı operasyonlu gruptakinden daha az olması, kliplemeye bağlı olarak gelişen barorefleks duyarlılık azalmasının parasempatik yolu kapsadığını göstermektedir. Distile su koşulunda, klipli grupla yalancı operasyonlu kontrolü arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması klonidinin kliplemeye bağlı duyarlılık azalmasını artırdığı anlamını taşımamaktadır. Çünkü istatistiksel analizde klonidin ile klipleme arasında bir etkileşim saptanmadı. Bununla birlikte, klonidine bağlı olarak klipli sıçanlardaki refleks vagal etkinlikte bir artış eğiliminden bahsedilebilir. Bu eğilim nedeniyle, klonidinin barorefleksin sempatik bileşeni üzerindeki inhibitör etkisi, düşük vagal etkinlik gibi otonom sinir sistemi bozukluklarının olduğu koşullarda belirgin hale gelerek, kendini barorefleks kazancın azalması ile birlikte gösterebilir. Gerçekten de, anestezi altındaki sıçanlarda barorefleks duyarlılığı klonidinin etkisi ile daha da azalırken, uyanık sıçanlarda ise, barorefleks duyarlılığında bir değişme olmaksızın hipotansiyon geliştiği bildirilmektedir ⁵⁵. Çalışmamızda, ne klipli ne de yalancı operasyonlu uyanık hayvanlarda, barorefleksin parasempatik bileşeni ile birlikte barorefleks duyarlılığında klonidine bağlı bir duyarlılık değişiminin gelişmemesi yukarıda anılan çalışmanın ⁵⁵ duyarlılık ile ilgili bulgularını desteklemektedir.

Çalışmamızda, klonidin kardiyak parasempatik tonusu anlamlı olarak etkilemedi. Bu bulgumuz, anestezi altında yapılan bir çalışmada vagal yolun klonidinin bradikardik etkisine aracılık etmediği şeklindeki sonucunu ⁶³ desteklemektedir.

Klonidin yalancı operasyonlu sıçanlarda intrinsik kalp atım hızını azalttığından, intrakardiyak önderodak (pacemaker) mekanizmalarını etkilemiş olabilir. Bu sonuç klonidinin kalpteki alfa reseptörlerini direkt olarak uyarmasının bir sonucu olabilir. Gerçekten de, kobaylarda (guinea pig), adrenerjik nörotransmitterlerin başlıca alfa adrenerjik reseptörler aracılığı ile intrinsik kardiyak nöronlardan olan çıktıyı artırabildiği, Ang II'nin de intrinsik kardiyak nöronların hem muskarinik hem de adrenerjik aracılı aktivasyonunu potansiyelize ederek intrakardiyak nöronal işlevi modüle edebildiği bildirilmektedir ⁴. Klonidinin intrakardiyak alfa reseptörlerini etkileyerek yalancı operasyonlu hayvanlarda intrinsik kalp atım hızını azaltırken, yüksek Ang II'e sahip olan klipli hayvanlarda, ANG II'nin intrakardiyak etkisi nedeniyle, intrinsik kalp atım hızını anlamlı olarak etkilememiş olabilir. Ayrıca, farelerde yapılan bir çalışmada, klonidinin izole sinoatriyal düğüm önderodak hücrelerinde doğal önderodak akımını (I_f) inhibe ettiği bildirilmektedir. Bunun sonucu olarak, diyastolik depolarizasyonun eğimini ve önderodak potansiyellerinin sıklığını azaltarak bradikardiye yol açtığı savunulmaktadır ⁶⁴.

Otonomik blokajdan sonra gelişen OKB azalma miktarı klipli gruplarda ilgili yalancı operasyonlu gruplardakinden daha fazla olduğundan ve β_1 ile muskarinik M_2 reseptörlerinin blokajından sonra uygulanan hekzametonyum blokajının neden olduğu KAH değişim miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığından, 2B1K hipertansif sıçanlardaki hipertansiyonda, vasküler sempatik etkinlik artışının rol oynadığını savunabiliriz. Uyanık hayvanlarda elde ettiğimiz bu sonuç, anestezi altındaki sıçanlarda daha önce yapmış olduğumuz çalışmada da elde edilmişti ³. Klonidin, hem klipli hem de kontrol sıçanlarında, otonomik blokaja olan OKB değişim yanıtını etkilemediğinden, klonidinin kardiyak otonomik etkinlik yanında, vasküler otonomik etkinliği de anlamlı olarak değiştirmedini savunabiliriz. Bu durumda, klonidinin kan basıncını artırıcı etkisini, sempatik bir transmitterin aracılığı olmaksızın, onun iyi bilinen periferik alfa2 reseptörlerini uyarak yapmış olması mümkündür.

Sonuç olarak, klonidinin, uyguladığımız dozda, 2B1K hipertansif sıçanlar ile onların kontrollerinde kardiyak otonomik etkinlik yanında, vasküler sempatik etkinlik üzerinde anlamlı bir etkiye yol açmadığı kanısını taşımaktayız. Bunun dışında, klipli sıçanlardaki yüksek düzeydeki Ang II'nin presör etkisinin sempatik alfa 2 reseptörlerinin klonidin tarafından uyarılmasından etkilenmediğini düşünüyoruz.

Kan beyin engelini kolayca geçebilen klonidinin, merkezi sinir sistemindeki alfa2/I1 ve periferik otonom yapılardaki alfa reseptörleri üzerindeki etkilerinin damar tonusu üzerindeki sonuçları birbirine ters yöndedir. Klonidinin periferik alfa reseptörlerini etkileyerek ⁶⁵ vazokonstriksiyon, santral alfa2 reseptörlerini etkileyerek ¹⁸ ise, santral sempatik inhibisyon ile birlikte vazodilatasyon yaptığı kabul edilmektedir. Çalışmamızda, kardiyak ve vasküler otonomik etkinlikte klonidine bağlı bir değişim gözlenmediğinden, klonidinin, 2B1K hipertansif ve yalancı operasyonlu kontrollerinde neden olduğu OKB artışı, periferik vasküler alfa reseptörlerinin klonidin tarafından uyarılmasının sonucu olabilir. Bununla birlikte, periferik alfa uyarıcı etkinin kan basıncını artırıcı etkisinin barorefleks yol ile sempatik etkinlik azalmasına yol açmamış olması araştırılması gereken bir durum olarak değerlendirilmektedir. Bu tip hipertansiyondaki barorefleks duyarlılığındaki azalma, basınç artışına karşı gelişmesi beklenen sempatik inhibisyonun gerçekleşmemesinin nedeni olabilir, ancak, bu sebep, normotansif hayvanlardaki durumu açıklamaz.

Klonidin alan klipli ve yalancı operasyonlu sıçanlarda, vücut ağırlığı kazancının daha az olması, klonidinin kalori dengesini etkilediğini düşündürmektedir. Daha önce klonidinin direkt olarak medyan rafe çekirdeğine uygulanması ile yapılan çalışmada alfa2 reseptörleri yoluyla hiperfaji geliştiği ⁶⁶ veya beslenme davranışını etkilemediği ⁶⁷ ileri sürülmektedir. Çalışmamızda klonidinin oral yolla uygulanmış olması kontrol ve klipli sıçanlarda farklı bir etki yaparak, bu hayvanlarda ağırlık kazancını azaltmış olabilir. Bir başka çalışmada, klonidinin Ang II'nin indüklediği susamayı zayıflattığı bildirilmektedir ⁶⁸. Benzer bir yolla hipotalamustaki açlık-tokluk merkezleri üzerinde olabilecek klonidin etkisi sonucu, klonidin alan hayvanlardaki ağırlık kazancı distile su alanlara göre daha az olmuş olabilir. Çünkü alfa2 reseptörleri açlık ve tokluk alanlarının bulunduğu hipotalalamusta da yaygın olarak bulunmaktadır ⁶⁹.

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, akut aşamadaki 2B1K hipertansiyonunda, klonidinin kan basıncı artırdığı, kardiyak ve vasküler otonomik etkinliği, spontan barorefleks duyarlılığını ve refleksin parasempatik bileşenini etkilemediği sonucunu vermektedir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, klonidinin, özellikle sempatik etkinlik ve kan basıncı üzerindeki etkilerinin, kuyruk manşon yöntemi yerine, intraarteryel basınç ölçüm yöntemi kullanılarak araştırılmasının daha güvenilir sonuçlara varılmasını sağlayabileceği kanısını vermektedir. Ayrıca, klonidinin

kardiyovasküler etkileri araştırılırken, değerlendirmenin hipertansiyonun bulunduğu aşamaya, klonidinin dozuna ve uygulanma yoluna bağlı olarak değişebileceği düşünülmektedir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Klonidin, uyanık normotansif veya 2B1K hipertansif sıçanlara 200 µg/kg/oral gavaj dozunda 2 hafta süresince uygulandığında:

1. Ortalama arteriyel kan basıncını artırmakta, kalp atım hızını etkilememektedir. Bu nedenle, normotansif ve yüksek reninli hipertansif sıçanlarda, klonidinin presör etkisinin varlığından söz edilebilir
2. Kardiyak sempatik ve parasempatik tonusu etkilememektedir
3. Vasküler otonomik etkinlik üzerinde, nörotransmitter aracılı bir etki uygulamamaktadır
4. Normotansif ve hipertansif sıçanlardaki presör etkisinin vasküler yataktaki alfa reseptörleri üzerinden gelişmiş olması olasıdır
5. Normotansif hayvanların intrinsik kalp atım hızını, muhtemelen intrakardiyak yapıları etkileyerek azaltmaktadır
6. İntra-arteriyel olarak basınç ölçümü yapılarak elde edilen, klonidinin dolaşım sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler, kuyruk-manşon yöntemi ile elde edilenlerden çok farklı olduğundan, sempatik etkinliğin araştırılmasında, intra-arteriyel yöntemin kullanılması hatalı sonuçları azaltabilir.
7. Normotansif ve hipertansif hayvanların ağırlık kazancını azalttığından, kalori dengesi üzerinde negatif denge oluşturacak şekilde bir etkisinin gelişmiş olması olasıdır

6.2. Öneriler

1. 2B1K hipertansiyonunda, klonidinin kan basıncı üzerindeki etkisi ile RVLM'daki ANG II AT1, adenosin, glutamat ve alfa 2 reseptörlerinin yoğunlukları arasındaki ilişkinin araştırılması, klonidinin barorefleks duyarlılığındaki azalmanın olduğu bu modelde, kan basıncını artırırken otonom sinir sistemi etkinliğinde değişimin gelişmemesinin açıklanmasında yardım edebilir
2. 2B1K hipertansiyonunda, klonidinin intracerebroventriküler yoldan uygulanmasının sonuçları, bu modelde beyin alfa2/I1 reseptörlerinin kan basıncının düzenlenmesindeki rolleri hakkında bilgi verebilir
3. 2B1K hipertansiyonunda, uyanık sıçanlar yanında, anestezi altındaki sıçanlara klonidin uygulanarak, anestezinin klonidinin kan basıncı üzerindeki etkisinde oluşturabileceği farkın araştırılması, bu modelde klonidinin santral yoldan olabilecek etkilerinin niteliklerini açığa çıkarabilir

KAYNAKLAR

1. **Cervenka L, Vaneckova I, Huskova Z, Vanourkova Z, Erbanova M, Thumova M, Skaroupkova P, Opocensky M, Maly J, Chabova VC, Tesar V, Burgelova M, Viklicky O, Teplan V, Zelizko M, Kramer HJ ve Navar LG.** Pivotal role of angiotensin II receptor subtype 1A in the development of two-kidney, one-clip hypertension: study in angiotensin II receptor subtype 1A knockout mice. *J Hypertens*, **2008**;26(7): 1379-1389.
2. **Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, Abreu NP, Boim MA, Martins PJ, D'Almeida V, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT ve Campos RR.** Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens*, **2008**;21(1): 98-104.
3. **Ozaykan B ve Dogan A.** Effects of salt loading on sympathetic activity and blood pressure in anesthetized two-kidney, one clip hypertensive rats. *Bosn J Basic Med Sci*, **2011**;11(4): 228-233.
4. **Girasole AE, Palmer CP, Corrado SL, Marie Southerland E, Ardell JL ve Hardwick JC.** Angiotensin II potentiates adrenergic and muscarinic modulation of guinea pig intracardiac neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2011**;301(5): R1391-1399.
5. **Sadjadi J, Puttaparthi K, Welborn MB, 3rd, Rogers TE, Moe O, Clagett GP, Turnage RH, Levi M ve Modrall JG.** Upregulation of autocrine-paracrine renin-angiotensin systems in chronic renovascular hypertension. *J Vasc Surg*, **2002**;36(2): 386-392.
6. **Philbin KE, Bateman RJ ve Mendelowitz D.** Clonidine, an alpha2-receptor agonist, diminishes GABAergic neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Brain Res*, **2010**;1347: 65-70.
7. **Kokubu T, Hashimoto H ve Hiwada K.** Effect of clonidine on blood pressure in chronic one-kidney, one-clip and two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Chest*, **1983**;83(2 Suppl): 359-360.
8. **Nascimento AR, Lessa MA, Sabino B, Bousquet P ve Tibirica E.** Microvascular effects of centrally acting antihypertensive drugs in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, **2010**;55(3): 240-247.
9. **Jamieson MJ, Gonzales GM, Jackson TI, Koerth SM, Romano WF, Tan DX, Castillon F, 3rd, Skinner MH, Grossmann M ve Shepherd AM.** Evaluation of the IITC tail cuff blood pressure recorder in the rat against intraarterial pressure according to criteria for human devices. *Am J Hypertens*, **1997**;10(2): 209-216.
10. **Wang DS, Xie HH, Shen FM, Cai GJ ve Su DF.** Blood pressure variability, cardiac baroreflex sensitivity and organ damage in experimentally hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2005**;32(7): 545-552.
11. **Toader E, Cividjian A ve Quintin L.** Recruitment of cardiac parasympathetic activity: effects of clonidine on cardiac vagal motoneurons, pressure lability, and cardiac baroreflex slope in rats. *Br J Anaesth*, **2009**;102(3): 322-330.

12. **Nassar N ve Abdel-Rahman AA.** Brainstem adenosine A1 receptor signaling masks phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent hypotensive action of clonidine in conscious normotensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **2009**;328(1): 83-89.
13. **Barrett KE, Barman SM, Boitano S ve Brooks HL.** *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 23rd. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2011**.
14. **Bouvier M ve de Champlain J.** Increased sympatho-adrenal tone and adrenal medulla reactivity in DOCA-salt hypertensive rats. *J Hypertens*, **1986**;4(2): 157-163.
15. **Kobinger W ve Pichler L.** Cardiovascular effects of B-HT 958, an alpha-adrenoceptor agonist with a high pre/postsynaptic activity ratio. *Eur J Pharmacol*, **1984**;97(1-2): 67-73.
16. **Mouille P, Huchet AM, Chelly J, Lucet B, Doursout MF ve Schmitt H.** Pharmacological properties of AR-C239, 2-[2-[4(o-methoxyphenyl)-piperazine-1-Yl]-ethyl]4,4-dimethyl-1,3(2H-4H) isoquinolinedione, a new alpha-adrenoceptor blocking drug. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1980**;2(2): 175-191.
17. **Guyton AC ve Hall JE.** *Guyton And Hall Tıbbi Fizyoloji*. 11rd. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2007**.
18. **Kobinger W.** Central blood pressure regulation. Involvement of presynaptic or postsynaptic, alpha 1- or alpha 2-adrenoceptors? *Chest*, **1983**;83(2 Suppl): 296-299.
19. **Parkin ML, Godwin SJ ve Head GA.** Importance of imidazoline-preferring receptors in the cardiovascular actions of chronically administered moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits. *J Hypertens*, **2003**;21(1): 167-178.
20. **deBoer RW, Karemaker JM ve Strackee J.** Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol*, **1987**;253(3 Pt 2): H680-689.
21. **Nakada T, Kubota Y, Suzuki H, Sasagawa I, Watanabe M ve Ishigooka M.** Suppression of sympathetic nervous system attenuates the development of two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. *J Urol*, **1996**;156(4): 1480-1484.
22. **Sharma JN.** Does kinin mediate the hypotensive action of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors? *Gen Pharmacol*, **1990**;21(4): 451-457.
23. **D'Orleans-Juste P, de Nucci G ve Vane JR.** Kinins act on B1 or B2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol*, **1989**;96(4): 920-926.
24. **Sharma JN, Stewart JM, Mohsin SS, Katori M ve Vavrek R.** Influence of a kinin antagonist on acute hypotensive responses induced by bradykinin and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Agents Actions Suppl*, **1992**;38 (Pt 3): 258-269.

25. **Sharma JN.** Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. *Arch Med Res*, **2006**;37(3): 299-306.
26. **Campos RR, Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Boim MA, Dolnikoff MS ve Bergamaschi CT.** The role of oxidative stress in renovascular hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2011**;38(2): 144-152.
27. **Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M ve Eisenhofer G.** Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev*, **1990**;70(4): 963-985.
28. **Treder AP, Andruszkiewicz R, Zgoda W, Walkowiak A, Ford C ve Hudson AL.** New imidazoline/alpha(2)-adrenoceptors affecting compounds-4(5)-(2-aminoethyl)imidazoline (dihydrohistamine) derivatives. Synthesis and receptor affinity studies. *Bioorg Med Chem*, **2011**;19(1): 156-167.
29. **Guimaraes S ve Moura D.** Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*, **2001**;53(2): 319-356.
30. **Pang CC.** Autonomic control of the venous system in health and disease: effects of drugs. *Pharmacol Ther*, **2001**;90(2-3): 179-230.
31. **Guyenet PG.** The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*, **2006**;7(5): 335-346.
32. **van Zwieten PA.** From alpha and beta to I1: an overview of sympathetic receptors involved in blood pressure control targets for drug treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1996**;27 Suppl 3: S5-10.
33. **Clarke NE ve Turner AJ.** Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade. *Int J Hypertens*, **2012**;2012: 307315.
34. **Parsons KK ve Coffman TM.** The renin-angiotensin system: it's all in your head. *J Clin Invest*, **2007**;117(4): 873-876.
35. **Wilson DL ve Ried LD.** Identifying iatrogenic depression using confirmatory factor analysis of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in patients prescribed a verapamil-sustained-release-led or atenolol-led hypertension treatment strategy. *Res Social Adm Pharm*, **2011**.
36. **Lohmeier TE.** The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens*, **2001**;14(6 Pt 2): 147S-154S.
37. **Saczewski F, Kobierska E, Debowski T, Charakchiewa-Minol S, Mokrosz M, Gdaniec M ve Nowak E.** Synthesis, structure, and binding of some 2-imidazolines to rat brain alfa-1 and alfa-2-adrenergic receptors. *Arch Pharm (Weinheim)*, **2000**;333(12): 425-430.

38. **Kayaalp O.** *Tıbbi Farmakoloji*. 10rd. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, **2002**.
39. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11rd. İstanbul, **2006**.
40. **Chaouche-Teyara K, Lacolley P, Challande P, Fournier B, Laurent S, Safar M ve Dabire H.** Effects of clonidine and flesinoxan on blood pressure variability in conscious spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1997**;30(2): 241-244.
41. **Lavhale MS, Briyal S, Parikh N ve Gulati A.** Endothelin modulates the cardiovascular effects of clonidine in the rat. *Pharmacol Res*, **2010**;62(6): 489-499.
42. **Magemizoğlu A.** İki Böbrek Bir Klip Hipertansiyonunda Farklı Oranlardaki Tuz Yüklemelerinin Barorefleks Duyarlılığı Üzerindeki Etkileri Fizyoloji. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007:23-29.
43. **Safa-Tisseront V, Ponchon P, Laude D ve Elghozi JL.** Contribution of the autonomic nervous system to blood pressure and heart rate variability changes in early experimental hyperthyroidism. *Eur J Pharmacol*, **1998**;352(2-3): 247-255.
44. **Kawasaki H, Yamamoto R ve Takasaki K.** Possible mechanisms underlying the hypertensive response to clonidine in freely moving, normotensive rats. *Jpn J Pharmacol*, **1986**;42(3): 405-417.
45. **Stauss HM, Moffitt JA, Chapleau MW, Abboud FM ve Johnson AK.** Baroreceptor reflex sensitivity estimated by the sequence technique is reliable in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2006**;291(1): H482-483.
46. **Xue B, Beltz TG, Yu Y, Guo F, Gomez-Sanchez CE, Hay M ve Johnson AK.** Central interactions of aldosterone and angiotensin II in aldosterone- and angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2011**;300(2): H555-564.
47. **Nunes FC ve Braga VA.** Chronic angiotensin II infusion modulates angiotensin II type I receptor expression in the subfornical organ and the rostral ventrolateral medulla in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, **2011**.
48. **Moura E, Afonso J, Serrao MP ve Vieira-Coelho MA.** Effect of clonidine on tyrosine hydroxylase activity in the adrenal medulla and brain of spontaneously hypertensive rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **2009**;104(2): 113-121.
49. **El-Mas MM, Omar AG, Helmy MM ve Mohy El-Din MM.** Interruption of central neuronal pathway of imidazoline I1 receptor mediates the hypertensive effect of cyclosporine in rats. *Brain Res*, **2009**;1248: 96-106.
50. **El-Mas MM ve Abdel-Rahman AA.** Reduced cardiac contractile force due to sympathovagal dysfunction mediates the additive hypotensive effects of limited-access regimens of ethanol and clonidine in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **2010**;335(3): 852-860.

51. **Ozawa H, Chen CS, Watanabe H ve Uematsu T.** Effect of clonidine on blood pressure, heart rate and body temperature in conscious rats. *Jpn J Pharmacol*, **1977**;27(1): 47-54.
52. **Ricci D, Taira CA ve Enero MA.** Cardiovascular responses of sinoaortic-denervated rats to intracerebroventricular injection of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol*, **1992**;212(2-3): 195-200.
53. **Wang LG, Zeng J, Yuan WJ, Su DF ve Wang WZ.** Comparative study of NMDA and AMPA/kainate receptors involved in cardiovascular inhibition produced by imidazoline-like drugs in anaesthetized rats. *Exp Physiol*, **2007**;92(5): 849-858.
54. **Yamazato M, Sakima A, Nakazato J, Sesoko S, Muratani H ve Fukiyama K.** Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2001**;281(6): R1868-1876.
55. **Watkins L ve Maixner W.** Hypotensive effect of clonidine is not mediated by enhanced baroreflex gain in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1993**;21(2): 264-271.
56. **Jung JY, Lee JU ve Kim WJ.** Enhanced activity of central adrenergic neurons in two-kidney, one clip hypertension in Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett*, **2004**;369(1): 14-18.
57. **Slim HB, Black HR ve Thompson PD.** Older blood pressure medications-do they still have a place? *Am J Cardiol*, **2011**;108(2): 308-316.
58. **Salzmann R.** The effects of treatment and of withdrawal of treatment with guanfacine and clonidine on blood pressure and heart rate in normotensive and renal hypertensive rats. *J Pharm Pharmacol*, **1979**;31(4): 212-216.
59. **Ozaykan B ve Kocakli ZG.** The effects of aged garlic extract and s-allylcysteine on blood pressure and baroreflex sensitivity in two kidneys, one clip hypertensive rats. Acta Physiologica Istanbul: Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences, 2011.
60. **Botelho-Ono MS, Pina HV, Sousa KH, Nunes FC, Medeiros IA ve Braga VA.** Acute superoxide scavenging restores depressed baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Auton Neurosci*, **2011**;159(1-2): 38-44.
61. **Yuasa F, Kawamura A, Yokoe H, Yoshida S, Murakawa K, Sugiura T ve Iwasaka T.** The effects of clonidine on arterial baroreflex sensitivity and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Physiol Funct Imaging*, **2011**;31(2): 94-100.
62. **Cividjian A, Toader E, Wesseling KH, Karemaker JM, McAllen R ve Quintin L.** Effect of clonidine on cardiac baroreflex delay in humans and rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2011**;300(4): R949-957.

63. **Ozawa H ve Uematsu T.** Peripherally and centrally mediated bradycardiac effects of clonidine in anesthetized or spinal rats. *Tohoku J Exp Med*, **1976**;119(3): 283-291.
64. **Knaus A, Zong X, Beetz N, Jahns R, Lohse MJ, Biel M ve Hein L.** Direct inhibition of cardiac hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated pacemaker channels by clonidine. *Circulation*, **2007**;115(7): 872-880.
65. **Timmermans PB ve Van Zwieten PA.** Postsynaptic alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in the circulatory system of the pithed rat: selective stimulation of the alpha 2-type by B-HT 933. *Eur J Pharmacol*, **1980**;63(2-3): 199-202.
66. **Mansur SS, Terenzi MG, Marino Neto J, Faria MS ve Paschoalini MA.** Alpha1 receptor antagonist in the median raphe nucleus evoked hyperphagia in free-feeding rats. *Appetite*, **2011**;57(2): 498-503.
67. **Ribas AS, Flores RA, de Nazareth AM, Faria MS, Terenzi MG, Marino-Neto J ve Paschoalini MA.** Feeding behaviour after injection of alpha-adrenergic receptor agonists into the median raphe nucleus of food-deprived rats. *Physiol Behav*, **2012**;105(2): 220-229.
68. **Fregly MJ, Rowland NE ve Greenleaf JE.** Clonidine antagonism of angiotensin-related drinking: a central site of action. *Brain Res*, **1984**;298(2): 321-327.
69. **Unnerstall JR, Fernandez I ve Orensanz LM.** The alpha-adrenergic receptor: radiohistochemical analysis of functional characteristics and biochemical differences. *Pharmacol Biochem Behav*, **1985**;22(5): 859-874.

ÖZGEÇMİŞ

Zehra Gül KOÇAKLI 15.12.1986 yılında Adana'da doğdu. İlk öğretim ve lise eğitimini Adana'da aldı. 2004 yılında girmiş olduğu Gaziosman Paşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2008 yılında mezun oldu. 2009 yılında Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Eğitimine başladı. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.