

Önceden Tedavi Edilmemiş Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Enalapril ve Losartan'ın Plazma Nitrat Düzeyine Etkileri

Uz. Dr. Haksun EBİNÇ, Y. Doç. Dr. Mustafa CEMRİ, Y. Doç. Dr. Timur TİMURKAYNAK, Y. Doç. Dr. Murat ÖZDEMİR, Dr. Gülzade DÖNMEZ*, Dr. Fatma AYERDEN**, Doç. Dr. Rıdvan YALÇIN, Doç. Dr. Bülent BOYACI, Prof. Dr. Atiye ÇENGEL, Prof. Dr. Övsev DÖRTLEMEZ, Prof. Dr. Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, *Fizyoloji ve **İç Hastalıkları Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET

Bu çalışmada tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonlu hastalarda bir ACE inhibitörü olan enalapril ile bir AT1 reseptör antagonisti olan losartanın plazma nitrik oksit düzeyine olan etkileri araştırıldı. Çalışmaya 19 kadın, 9 erkek, toplam 28 hasta kabul edildi. Hastaların yaşları 32 ile 66 (ortalama 46.9±8.8) arasında değişmekteydi. Hastalar iki gruba ayrıldılar. Birinci gruba enalapril 20 mg/g, 2. gruba losartan 50 mg/g dozdan başlandı. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftada plazma nitrat düzeyi ölçümleri yapıldı. Her iki ilaç ile klinik kan basınçlarında anlamlı düşme kaydedildi. Enalapril alan hastalarda tedavi öncesi plazma nitratı 13.20 ± 4.75 µM/L iken tedavi sonrası 13.71 ± 5.71 µM/L olarak bulundu. Losartan alan grupta ise tedavi öncesinde 14.09 ± 5.21 µM/L olan plazma nitrat düzeyi değeri tedavi sonrasında 15.12 ± 8.77 µM/L olarak bulundu, buna karşın her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası fark anlamlı değildi (p>0.05). Sonuç olarak, hem enalapril, hem de losartan tedavisi ile istatistiksel yönden anlamlı derecede olmasa bile plazma nitrat düzeyinde artış sağlanabileceği düşünüldü. Bununla birlikte plazma nitrat düzeyine antihipertansif tedavinin etkisini değerlendiren randomize, daha çok hasta sayılı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Enalapril, hipertansiyon, losartan, plazma nitrat düzeyi.

Endotel anatomik olarak damar duvarının medya tabakası ile lümen arasında yer alan vücuttaki en büyük endokrin, parakrin ve otokrin organdır. Vazomotor tonusun düzenlenmesinden, damarın yeniden şekillenmesinden, trombosit agregasyonundan sorumlu olduğu gibi; monosit adezyon molekülleri ve pıhtılaşmayı etkileyen faktörler de salgırlar. Nitrik oksit endotelden salgılanan gevşeme faktörlerinin en önemlisi olup vasküler tonusun düzenlenmesinde ve damar bütünlüğünün korunmasında hayati bir rol oynar (1-3).

Endotel disfonksiyonu deyimi ise klinisyenler ve bilim adamları tarafından çok çeşitli durumları ifade etmek için kullanılsa bile pratikte anlatılmak istenen endotelden nitrik oksit (NO) salınımında bir bozukluk olması durumudur (4).

Hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve sigara gibi majör aterosklerotik risk faktörlerinin hepsi endotel disfonksiyonuna yol açarlar. Hipertansiyonun da önemli bir endotel disfonksiyonu nedeni olduğu bilinmektedir (5-9).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiyotensin II (AT II) endotel fonksiyonlarını kontrol eden biyolojik olaylarda merkezi bir role sahiptir. ACE inhibitörleri, AT II formasyonunu önleyerek endotel fonksiyonlarında düzelmeye katkıda bulunduğu gibi, bradikinin yıkımını da önleyerek doğrudan doğruya NO gibi vazodilatör mediyatörlerin salınımını da arttırlar. Nitekim ACE inhibitörleri ile yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda bu ilaçların endotel fonksiyonlarını düzeltici rolü olduğu gösterilmiştir (10,11).

AT II reseptör blokerleri ise ACE'yi inhibe etmedikleri için bradikinin üzerine direkt etkileri olmayan ancak AT II'nin AT₁ reseptörü üzerine olan etkilerini bloke ederek antihipertansif rol oynayan, yan etkileri daha az, yeni bir antihipertansif ilaç grubudur. Bu ilaçların endotel fonksiyonları üzerine etkileri çok fazla araştırılmamıştır. Ancak son zamanlarda AT₁ reseptörleri bloke olduğunda Anjiyotensin II'nin AT₂ reseptörleri üzerinden etki ederek NO düzeyini ve hatta bradikinin salınımını arttırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır (12-15).

Bu çalışmanın amacı hipertansif hastalarda ACE inhibitörlerinin ve AT II reseptör antagonistlerinin NO

üzerine olan etkilerini araştırmaktır. ACE inhibitörü olarak enalapril, AT II reseptörü antagonisti olarak losartan kullanılmıştır. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası plazma NO düzeyinin göstergesi olarak nitrat düzeyi ölçümleri yapılmış, böylece bu ilaçların NO üzerine (dolaylı olarak da endotel disfonksiyonu üzerine) olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi ve çalışma protokolü

Çalışmaya Ocak 1999-Ocak 2000 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji ve Nefroloji bölümlerinde hipertansiyon polikliniklerine başvuran, JNC VI sınıflamasına göre hafif ve orta dereceli hipertansiyonu olan 35 hasta alındı. Bu hastalardan beşi takiplere uyum göstermediği, iki hasta ise takipte kan basınçlarının 135/85 mmHg altında olması nedeni ile çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın 19'u kadın, 9'i erkekti. Yaşları 32 ile 66 arasında değişmekteydi. On hasta daha önce hipertansiyon tanısı almıştı ve bu hastalarda hipertansiyon süresi 3 ay ile 3 yıl arasında değişmekteydi. Ancak başvuru sırasında antihipertansif tedavi almakta olan hasta yoktu.

Hastaların ilk vizitte ayrıntılı öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Tüm hastaların standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları ve PA akciğer grafileri çekildi. Hemoglobün, hematokrit, lökosit, trombosit, kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatinini, total protein, albümin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, GGT, ALP değerleri oto analizörlerle ölçüldü. 24 saatlik idrar örneğinde protein (presipitasyon yöntemi- sülfosalisilik asit), kreatinin (Pikrat yöntemi) tayin edildikten sonra kreatinin klerensi ve günlük proteinüri hesaplandı.

Hastalar öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildiler. Buna göre konjestif kalp yetersizliği, kardiyomiopati, aterosklerotik koroner kalp hastalığı, önemli derecede kalp kapak hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, serebrovasküler hastalık hikayesi olanlar, herhangi bir sekonder hastalık nedeni ile sürekli ilaç kullanan hastalar, kreatinin klirensi 80 ml/dk altında, 24 saatte 150 mg/gün üzerinde proteinürisi olan ve sekonder hipertansiyon düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Tüm hastaların arteriyel kan basınçları sağ koldan, uygun boyutta manşonu olan, aynı civalı sifingomanometre ile alındı. Ölçümler en az 15 dakika istirahat sonrası, 3-5 dakika ara ile iki kez, oturur pozisyonda alındı. Ölçümler en az iki ayrı vizitte alınarak kaydedildi. Sistolik kan basıncı olarak Korotkoff seslerinin başladığı (faz I), diyastolik kan basıncı olarak Korotkoff seslerinin kaybolduğu (fazV) anlardaki değerler alındı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Ortalama kan basıncı diyastolik kan basıncı ile nabız basıncının (sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasındaki fark) 1/3'ü toplanarak hesaplandı.

Tüm hastalara 2 boyutlu, M-mode ve pulsed Doppler ekokardiyografik inceleme (EKO) yapıldı. EKO incelemeleri General Electric Logiq 500 cihazı ile 2.5 MHz transduser kullanılarak gerçekleştirildi. İki boyutlu EKO incelemesi standart parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntüleri ile yapıldı. Gerekliğinde modifiye yöntemler kullanıldı. M-mode ekokardiyografi kullanılarak, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin tanımladığı şekilde sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sistolde ve diastolde interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ölçüldü, fırlatma oranı (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplandı. Pulsed Doppler ölçümlerinde apikal dört boşluk görüntüsü kullanıldı. Mitral akım örneği, doppler dalgasının yönü kan akımına paralel olacak şekilde mitral kapak uçları hizasından alındı. Erken diyastolik akım (E dalgası) ve geç diyastolik akım (A dalgası) elde edildikten sonra maksimum erken akım hızı (E velositesi), maksimum geç diyastolik akım hızı (A velositesi), E deselerasyon zamanları, E ve A dalgası hız zaman integrali, E/A, izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) ölçümleri alınarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu incelendi. İncelemede sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olan, kalp kapak hastalığı, kardiyomiopati gibi kardiyak patoloji tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Hastaların rutin incelemelerinin tamamlanması sonrası iki gruba randomize edilerek birinci gruba enalapril (Renitec, MSD) 2x10 mg, ikinci gruba losartan (Cozaar, MSD) 50 mg 1x1 başlandı. Losartan alan hastalara ilacın sabah tek doz alınması, enalapril alan hastalara ise 12 saat ara ile iki doz olarak kullanmaları istendi. Hastalar 4 hafta sonrasında kontrole çağrıldı. Fizik muayene, kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı. İlaç yan etkileri araştırıldı. Gerekli olan hastalarda ilaç dozları artırıldı. 8. hafta sonrasında hastalar tekrar kontrole çağırılarak kan basıncı, nabız, biyokimyasal ölçümleri, 24 saatlik idrar, ekokardiyografik incelemeleri tekrar edildi.

Plazma nitrat tayini:

Hastalarda plazma nitrat tayini, tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 8. haftasında yapıldı. Plazma örneği alınacak hastalardan gece boyunca aç kalmaları istendi. Hastalardan 1.6 mL kan 0.4 ml EDTA'lı tüpe alındıktan sonra santrifüj edilerek plazma ve şekilli elemanlar ayrıldı. Ayrılan plazma -20°C derin dondurucuda ölçümlerin yapılacağı zamana kadar saklandı. Ölçüm yapılacağı zaman çözölen plazmadan 500 µL alınarak, 1000 µL etanol ile protein denatürasyonu sağlandıktan sonra, 14000 rpm'de +4°C 'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi. Hazırlanan plazma örneklerinin üst fazları nitrat analizi için nitrik oksit analizöründe kullanıldı. Nitrat analizi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji bölümünde, Sievers 280 model nitrik oksit analizörü kullanılarak yapıldı.

Nitrat analizi yapılmadan önce standart bir eğri çizilebilmek amacıyla 69 mg NaNO₂ 10 mL deiyonize su içerisinde çözülerek 100 mM solüsyon hazırlandı. Daha sonra bu stok solüsyondan 1µM, 10µM, 50 µM, 100 µM, 1mM standart solüsyonlar hazırlandı. Bu standart solüsyonlar nitrik oksit analizöründe okutularak standart eğri elde edildi.

Plazma örnekleri standart eğri çizildikten sonra nitrik oksit analizöründe incelenerek sonuçlar PPB değerleri olarak kaydedildi. Plazma nitrat düzeyleri ;

Plazma nitratı ($\mu\text{M/L}$)= Standart eğri katsayısı x 3 (sulan-dırma katsayısı) x Ölçülen değer (PPB)

Formülü kullanılarak $\mu\text{M/L}$ cinsinden hesaplandı.

Plazma nitrat tayini tedavinin 8. hafta kontrolü sırasında tekrar edildi.

İstatistik

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 9.0 paket programı kullanılmıştır. Değerlendirmelerde nonparametrik testler, Mann-Whitney-U testi ve korelasyon analizi kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya kan basıncı ölçümleri JNC VI raporuna göre hafif-orta dereceli hipertansiyon sınıfına giren 35 hasta alındı. Bu hastalardan 5'i klinik takiplere uymadıklarından, 2'si ise takipte kan basıncı ölçümleri 135/85 mmHg'nin altında olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya 19 (%67.9) kadın, 9 (%32.1) erkek olmak üzere toplam 28 hasta kabul edildi. Hastaların yaşları 32 ile 66 (ortalama 46.9 ± 8.8) arasında değişmekteydi. On hasta daha önce hipertansiyon tanısı almışlardı. Diğer hastalar yeni hipertansiyon tespit edilmiş hastalardan oluşmuştu. Hastalar fizik muayene ve rutin tetkikler sonrasında randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Buna göre 14 hasta enalapril, 14 hasta ise losartan grubuna alındı. Her iki grupta yer alan hastaların bazı özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, kreatinin klirensi, proteinüri ve fırlatma oranı değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı. Enalapril alan grupta kan basıncı $160.3 \pm 15.5/101.4 \pm 4.9$, losartan alan grupta $154.3 \pm 10.4/100.7 \pm 8.9$ olup bazal değerlerde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Enalapril grubunda tedavi öncesi kan basıncı $160.3 \pm 15.7/101.4 \pm 4.9$ olarak tespit edildi. Tedavi sonrası bu kan basıncı değerleri $130.1 \pm 7.5/76.7 \pm 6$ 'ya düştü, aradaki fark hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı için anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.01$).

Losartan grubunda tedavi öncesi kan basıncı $154.3 \pm 10.3/100.7 \pm 8.9$ olarak tespit edildi. Tedavi sonrası bu değerler $130.3 \pm 5.5/79.2 \pm 5.1$ 'e geriledi. Aradaki fark hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı için anlamlı olarak tespit edildi ($p=0.01$).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi bazı özellikleri

	Enalapril	Losartan	p
Yaş	46.9 ± 9.8	47.0 ± 8.2	AD
Erkek/Kadın	12/2	7/7	AD
Boy (m)	1.62 ± 0.2	1.6 ± 1.1	AD
Ağırlık (kg)	71.6 ± 8.8	70.1 ± 13.3	AD
VKİ (kg/m ²)	27.09 ± 3.97	25.67 ± 3.0	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	160.3 ± 15.7	154.3 ± 10.4	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	101.4 ± 4.9	100.7 ± 8.9	AD
Ortalama kan basıncı (mmHg)	121.7 ± 6.3	117.9 ± 8.9	AD
EF	67.9 ± 11.7	69.9 ± 5.6	AD
Kreatinin klirensi (mg/dl)	96.8 ± 29.8	92.8 ± 22.7	AD
Proteinüri (mg/gün/)	24.5 ± 12.7	56.8 ± 5.9	AD

Değerler ortalama \pm SD olarak verilmiştir. AD = Anlamlı değil ($p>0.05$) EF= Fırlatma oranı, VKİ= Vücut kitle indeksi

Her iki ilaç grubundaki tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde:

1-) Tedavi öncesi $13.61 \pm 4.8 \mu\text{M/L}$ olan plazma nitrat düzeyleri 8 haftalık antihipertansif tedavi sonrası $14.39 \pm 7.9 \mu\text{M/L}$ 'a yükseldi. Arada istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0.05$)

2-) Enalapril alan hastalarda tedavi öncesi plazma nitratı $13.20 \pm 4.75 \mu\text{M/L}$, tedavi sonrası bu değer $13.71 \pm 5.71 \mu\text{M/L}$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Losartan alan grupta ise tedavi öncesinde $14.09 \pm 5.21 \mu\text{M/L}$ olan plazma nitrat düzeyi tedavi sonrasında $15.12 \pm 8.77 \mu\text{M/L}$ olarak bulundu, ancak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Her iki ilacın kullanımında önemli yan etkiye rastlanmamış olup, tedavi öncesi ve sonrasında BUN, kreatinin, K+, kreatinin klirensinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklarda endotelin hedef organlardan biri olduğu ve bu hastalıkların fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonun önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir. Aterosklerozis (16,17), hiperkolesterolemi (18,19), diabetes mellitus (20), sigara

kullanılması (8) gibi kardiyovasküler hastalığa neden olan pekçok durumda endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. Hipertansiyon da endotel disfonksiyona neden olan önemli bir faktördür (21,22). Renin-anjiyotensin sistemi ve nitrik oksit, endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli role sahiptir.

1970'li yıllarda kullanıma sunulan ACE inhibitörleri anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibisyonu yaparak anjiyotensin II oluşumunu inhibe ederler. Anjiyotensin II ise potent bir vazokonstriktördür, aynı zamanda proliferatif etkileri de bulunmaktadır. ACE aynı zamanda bradikininin yıkılmasından da sorumludur. Bradikinin ise NO'in uyarıcısıdır. Sonuç olarak ACE inhibitörleri sadece potent bir vazokonstriktör ve proliferatif mediyatör olan anjiyotensin II'nin oluşumunu önlemekle kalmaz, aynı zamanda bradikininin yıkımını azaltarak birikmesine ve nitrik oksit sisteminin aktive olmasına neden olurlar.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri son zamanda kullanıma sunulan yeni antihipertansif ilaçlardır. Bu ilaçlar antiproliferatif özellikleri olan AT₂ reseptörlerini etkilemeksizin AT₁ reseptörlerini bloke ederek antihipertansif etkinlik göstermektedirler. ACE inhibitörlerinde olan artmış bradikinine bağlı öksürük gibi yan etkileri olmaması ve iyi tolere edilebilmeleri nedeni ile kullanımları giderek artmaktadır.

Endotel fonksiyonlarında önemli bir rol oynayan nitrik oksitin bradikinin aracılığı ile sentezinin artması ACE inhibitörlerinin yararlı bir etkisi olabilir ve Anjiyotensin II reseptör antagonistleri kan basıncını düşürmelerine rağmen bu faydalı etkiden yoksun olabilirler.

Bizde bu nedenle çalışmamızda ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin nitrik oksit üzerine olan etkilerini bir ACE inhibitörü olan enalapril ve bir Anjiyotensin II reseptör antagonisti olan losartan kullanarak değerlendirmeye çalıştık.

Enalapril ve losartan hipertansiyon tedavisinde kullanılan etkili ve güvenilir ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda her iki ilacın da anlamlı antihipertansif etkileri olduğu gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda enalapril alan hastalarda sistolik kan basıncı 160.3±15.7 mmHg'dan, 130.1±7.7 mmHg'ya; diyastolik kan basıncı 101.4±6.3 mmHg'dan, 76.7±6 mmHg'ya düşmüştür. Losartan alan hastalarda ise sistolik kan ba-

sıncı 154.3±10.3 mmHg'dan, 130.3±5.5 mmHg'ya; diyastolik kan basıncı 100.7±8.9 mmHg'dan, 79.2 ± 5.1 mmHg'ya düşmüştür. Her iki ilaç ile de kan basıncında anlamlı düşme elde edilmiştir (p<0.01).

Nitrik oksit hipertansiyon patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Endotel fizyolojisinde gerçek bir otokoid ya da doku hormonu görevi yapmaktadır. NO suda çözülebilen biyolojik olarak aktif bir gazdır. Vücutta yaklaşık 1-100 nM konsantrasyonlarında bulunmaktadır. Lipofilik özelliği vardır ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilmektedir. Ancak yarı ömrü çok kısadır. Bu nedenle nitrik oksitin ölçülmesi sorun oluşturmaktadır. NO'in insan damarlarında direkt olarak ölçülmesi için metotlar geliştirilmiş olmasına rağmen, (24) bu metotların invivo kullanımı güçtür. Araştırmalarda sıklıkla endotelin NO aktivitesini göstermek amacı ile Monometil-L-Arginin (L-NMMA) gibi NO sentez inhibitörleri kullanılmaktadır. L-NMMA verilmesi sonrasında damar yatağında asetilkolin, diğer muskarinik agonistler, nitrik oksit donörü olan sodyum nitroprussit gibi ajanlara karşı kan akımında olan değişiklikler (venöz oklüzyon pletismografisi kullanılarak) değerlendirilmektedir. Kullanılan diğer metotlar ise nitrik oksitin stabil son ürünü olan nitrat ve nitritin ölçülmesidir. Bu amaçla kullanılan metotlardan biri NO'in son ürünlerinden olan nitratın nitrite dönüşümü sağlandıktan sonra Griess reaksiyonu ile nitrat/nitrit ölçümüdür. Diğer bir metot ise nitrat ya da nitritin kemolüminesans NO analizörü kullanılarak ölçülmesidir. Bizim çalışmamızda plazma ve idrarda NO son ürünlerinden biri olan nitrat tayini için Sievers 280 model NO analizörü kullanılmıştır.

İnsanlarda yapılan deneylerde hipertansif hastalarda bazal ve uyarılmış nitrik oksit üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (25). L-NMMA infüzyonuna karşı ön kol kan akımında azalma hipertansif hastalarda normotansif olan kişilere göre daha az bulunmuştur. Uyarılmış NO düzeyleri, asetilkolin infüzyonun ön kol kan akımındaki etkileri değerlendirilmek sureti ile esansiyel, endokrin, renovasküler hipertansiyonda çalışılmış ve azalmış olduğu gösterilmiştir. Ancak farklı sonuçlar elde edilen çalışmalarda bulunmaktadır (26,27). Forte ve arkadaşlarının çalışmasında plazma NO düzeylerinin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda normal bireylere göre daha az olduğu gösterilmiştir (25).

Kohno ve ark. esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada 4 haftalık lisinopril tedavisinin NO ve prostasiklinin stabil bir metaboliti olan 6-keto prostaglandin F_{1α} (6-keto PGF_{1α}) düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (28). Bu çalışmada plazma NO seviyesi tedavi sonrası sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ile negatif korelasyon ve aynı şekilde tedavi sonrası bradikinin seviyelerinde de daha hafif olmakla beraber kan basıncı ile negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar artan bradikinin ve NO oluşumunun lisinoprilin antihipertansif etkilerine katkıda bulunduğunu düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda enalapril alan vakalarda plazma NO seviyesi 13.20 ± 4.75 µM/L'den, 13.71 ± 5.71 µM/L düzeyine, losartan alan vakalarda ise 14.09 ± 5.21 µM/L'den, 15.12 ± 8.77 µM/L'ye yükselmiştir, fakat her iki grupta da anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bunun olası nedenleri çalışma grubumuzdaki olgularımızın daha çok yeni tanı almış vakalardan oluşması ve bu nedenle başlangıçta önemli endotel disfonksiyonlarının olmaması veya ilaçların kullandığımız dozlarda ve sürede endotelden NO salgılanımını etkilememesi olabilir. Diğer bir neden de NO'nun son derece kararsız bir molekül olması ve direkt ölçümünün bu nedenle sağlıklı sonuçlar vermemesi olabilir. Endotel fonksiyonlarını araştıran çalışmalarda pek çok farklı yöntemin kullanılması da halen kullanılan direkt NO ölçümlerinin çok güvenilir olmamasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, nitrik oksit ölçümlerinin geliştirilmesi ve standardizasyonunun sağlanması amacı ile yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece belki de risk altındaki hasta grupları daha iyi belirlenebilir ve buna yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Vallance P, Collier J, Moncada S: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; ii: 997-1000
2. Joannides R, Richard R, Haefeli WE, Linder L, Lüscher TF, Thuillez C: Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26: 327-31
3. Jones LF, Brody MJ: Coronary blood flow in rats is dependent on the release of vascular nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 627-31

4. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA: Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-74
5. Chwien P, Watts GF, Crockett JR, Ritter JM: Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1430-2
6. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP: L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53
7. Johnstone MT, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: Impaired endothelial-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-6
8. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92 :1094-100
9. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A: Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-33
10. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C et al: Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1594-7
11. Cashin-Hemphill L, Dinsmore R E, Chan R C et al: For the QUIET Investigators. LDL cholesterol and angiographic progression in the QUIET trial. (Abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 85A.
12. Baydoun AR, Emery PW, Pearson JD, Mann GE: Substrate-dependent regulation of intracellular amino acid concentrations in cultured bovine aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 940-8
13. White M: Cardioprotective effect of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl F: 10F-4F
14. Maeso R, Navarro-Cid J, Munoz-Garcia R et al: Losartan reduces phenylephrine constrictor response in aortic rings from spontaneously hypertensive rats. Role of nitric oxide and angiotensin II type 2 receptors. *Hypertension* 1996; 28: 967-72
15. Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, Carey RM: Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT₂) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 6506-10
16. Chester AH, O'Neil GS, Tadjkarimi S, Palmer RMJ, Moncada S, Yacoub MH: The role of nitric oxide in mediating endothelium dependent relaxations in the human epicardial coronary artery. *Int J Cardiol* 1990; 29: 305-9
17. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1984-92

- 18. Creager MA, Gallegher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP:** L-arginine improves endothelium dependent vasodilatation in hypercholesterolaemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53
- 19. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, et al:** Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-4
- 20. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P:** Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: The nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens* 1992; 10: 1025-31
- 21. Ishani A, Raij L:** Hypertension, nitric oxide and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 1999; 8: 237-41
- 22. Panza JA:** Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20 (suppl II): II-26-II-33
- 23. Byyny RL:** Antihypertensive efficacy of the angiotensin II AT1- receptor antagonist Losartan: Results of a randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial using 24-hour blood pressure monitoring. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study Group. Blood Press* 1996; 2: 71-7
- 24. Vallance P, Patton S, Bhagat K et al:** Direct measurement of nitric oxide in human beings. *Lancet* 1995; 346: 153-4
- 25. Forte P, Copland M., Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N:** Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 837-42
- 26. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JJ, Epstein SE:** Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7
- 27. Cockcroft JR, Cheowienzyk PJ, Benjamin N, Ritter JM:** Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1036-40
- 28. Kohno M, Yokokawa K, Minami M et al:** Plasma levels of nitric oxide and related vasoactive factors following long term treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with essential hypertension. *Metabolism* 1999; 48: 1256-9