

EKSPERİMENTAL RENO VASKÜLER HİPERTANSİYON GELİŞTİRİLMİŞ RATLARD A CİLAZAPRİL'İN ETKİLERİ (*)

Dr. Recai GÜRBÜZ*, Dr. Ali ACAR*, Dr.Şükrü ÇELİK*,
Dr. Mehmet ÖZEROĞLU*, Dr.Osman YILMAZ**, Dr. Tahsin ÖZDEMİR*

* S.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Yeni bir konverting enzim inhibitörü olan cilazapril'in spontan hipertansif ratlarda kan basıncını düşürdüğü, bölgesel kan akımını böbreklerde % 25, midede % 37, ileumda % 57 ve ciltte % 37 artırdığı bildirilmektedir.

Operative olarak parsiyel renal arter obstrüksiyonu sağlanarak renovasküler hipertansiyon geliştirilmiş ratlarda günlük 2.5 mg dozlarda cilazapril uygulamalarının böbreklerdeki etkinliği araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Renovasküler hipertansiyon, Cilazapril

SUMMARY

Effects of Cilazapril in Rats With Renovascular Hypertension: An Experimental Study.

It was reported that cilazapril, a new ACE inhibitor, decreases arterial blood pressure, increases regional flows by 25 % in the kidney, 37 % in the stomach, 57 % in the ileum and 37 % in the skin in spontaneously hypertensive rats.

We evaluated the effects of treatment with cilazapril (2.5 mg once a day) to kidneys in rats with renovascular hypertension that occurred partial renal artery stenosis.

Key words : Renovascular hypertension, cilazapril.

GİRİŞ

Cilazapril yeni nonthiol mono-ethyl ester olup, etkili ve güçlü bir angiotensin converting enzim inhibitörüdür. Cilazaprilin kendisi inaktiftir, fakat oral alımı takiben hızla esterifiye olarak aktif diacid metaboliti olan cilazaprilat'a dönüşmektedir. Değişik hayvan cinslerinde ve invitro olarak çalışmalar cilazaprilin angiotensin converting enzimi inhibe ettiğini, angiotensin I infüzyonuna pressör cevabı azalttığını ve captopril veya enalapril'den daha büyük düzeyde bir antihipertansif etki gösterdiğini teyid etmektedir (1).

Spontan hipertansif ratlardaki uygulamalarda kan basıncını düşürdüğü ve kardiak outputun değişmediğini ortaya koyan çalışmalarda, cilazapril bölgesel kan akımını böbreklerde % 25, midede % 37, ileumda % 57 ve ciltte % 37 artırdığı belirlenmiştir (2).

Bundan esinlenerek operasyonla parsiyel renal arter daralması ve buna bağlı renovasküler hipertansiyon geliştirilen ratlarda cilazaprilin etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 190-250 gr ağırlığında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinden sağlanan Albino Winster tipi dişi ratlar alındı.

Yukarıda özellikleri tanımlanan ratlar 5 gruba ayrıldı.

1. grup: Normal beslenme uygulanarak 6 hafta sonra feda edilmesi planlanan 10 rat.

2. grup: Operasyon yapılmayarak 6 hafta süreyle günde 2.5 mg po. cilazapril uygulanması planlanan 10 rat.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ali ACAR, S.Ü. T. F. Üroloji Anabilim Dalı, KONYA

(*) 13. Ulusal Üroloji Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

3. grup: unilateral renal arter daralması ve 6 hafta sonra feda edilmesi planlanan 5 rat.

4. grup : Operasyonla bilateral renal arter daraltılması ve 6 hafta geçtikten sonra 6 hafta süreyle günde 2.5 mg po. cilazapril verilmesi planlanan 10 rat.

5. grup : Operasyonla unilateral (sol) renal arter daraltılması ve 6 hafta geçtikten sonra 6 hafta süreyle günde 2.5 mg po. cilazapril verilmesi düşünülen 10 rat.

1. grup ratlar 6 hafta süreyle normal beslenmeye alındı.

2. grup ratlara operasyon uygulanmadı. 6 hafta süreyle günde bir defa 2.5 ml çeşme suyunda eritilen 2.5 mg cilazapril ile 5 cc lik enjektöre çekilerek feeding tüp aracılığıyla direk olarak beslendi.

3. grup ratlara im. ketalar anestezisi uygulayarak bilateral renal arterde sütür ligasyonu ile daraltılma yapıldı. Operasyondan sonra 6 hafta beklenildi ve bu sürenin sonunda başlamak üzere 6 hafta süreyle yukarıda tanımlanan şekilde ve dozlarda cilazapril ile beslendi.

5. grup ratlara operasyonla unilateral (sol) renal arter daralması uygulandı. Uygulamadan 6 hafta geçtikten sonra 6 hafta süreyle günde 2.5 mg po. cilazapril ile beslendi.

SONUÇLAR

1. grupta 6 hafta süreyle normal beslenme uygulanmış ratlar sürenin sonunda feda edildi. Böbreklerin makroskopik görünümü normal olarak değerlendirildi. Hematoksilen & eosin le boyanan preparatlarda ışık mikroskopunda inceleme normal olarak değerlendirildi (Resim 1).

2. grupta 6 hafta süreyle cilazaprille beslenen ratlar, bu sürenin sonunda feda edildi. Böbreklerin makroskopik görünümü normal olarak değerlendirildi. Mikroskopik olarak da patoloji belirlenmedi (Resim 2).

3. grupta unilateral (sol) renal arter daralması yapılarak 6 hafta normal beslenme uygulanmış ratlar bu sürenin sonunda feda edildi. Böbrekler gross görünüm yönüyle normal olarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemede preglomerular arterioller

ve küçük çaplı arterlerde 0.7 düzeyde fibrosis, hyalinizasyon ve proliferasyon görüldü (Resim 3).

4. grupta bilateral renal arter daralması uygulanıp 6 hafta beklendikten sonra 6 hafta süreyle cilazaprille beslenen ratlar beslenme sonunda feda edildi. Böbreklerde makroskopik olarak değişiklik görülmedi. Mikroskopik incelemede preglomerular arterioller ve küçük çaplı arterlerde 0.8 düzeyde fibrosis ve hyalinizasyon ve proliferasyon görüldü (Resim 4).

5. grupta unilateral (sol) renal arter daralması uygulandıktan sonra 6 hafta beklenen ve sonra 6 hafta süreyle cilazaprille beslenen ratlar bu süre sonunda feda edildi. Daralma uygulanmış böbreklerde makroskopik olarak patoloji saptanmadı. Mikroskopik incelemede preglomerular arterioller ve küçük çaplı arterlerde 0.8 düzeyde fibrosis ve hyalinizasyon ve proliferasyon görüldü. Daralma uygulanmamış böbrekte skor 0.4 olarak belirlendi (Resim 5).

a - Bilateral daralmanda unilateral daralmaya göre lezyonlar daha fazla olarak belirlenmiştir (0.8). Bilateral daralma daha fazla hipertansiyona bağlı lezyon oluşturmaktadır.

b - Daralma yapılmayan böbrekte hipertansiyona bağlı lezyonlar daha düşük düzeyde oluşmaktadır (0.8 e karşı 0.4).

c - Daraltılmalardan sonra ilaç uygulanmış olanlarda lezyonlu damar sayısı çok az azalma göstermektedir (0.8 e karşı 0.7). Bunun uygulanan cilazaprilin etkisindenmi, yoksa kesite isabet eden damar sayısında tesadüfi bir farklılıktanmi olduğunu kesin olarak beyan etmek zordur. Daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

TARTIŞMA

Hipertansiyonlu hastaların % 5-15'inde hipertansiyona neden olabilen renal hastalık bulunmaktadır. Bu hastalardaki hipertansiyon renal hipertansiyon olarak anılmaktadır. Renal hipertansiyon vasküler natürde, renal parankimal bozuklukla ilgili veya bu iki sürecin kombinasyonu sonucu oluşabilmektedir (3).

Hipertansiyon ile renal hastalık birlikteliği 19. yüzyıl başlarından beri bilinmektedir. 1898'de Tigtadt ve Bergman sağlıklı bir tavşanın renal kor-

teksinden ekskrate edilmiş suda soluble bir substans ortaya koymuşlar ve bunu renin olarak adlandırmışlardır (3).

1934'te Goldblatt köpeklerde yaptığı klasik deneylerinde 2 sağlıklı böbreğin birisinin ana renal arterini klempe ederek sistemik kan basıncında reversibil yükselme meydana geldiğini göstermiştir. Kan basıncı klempe veya tutulmuş böbreğin alınmasıyla normale dönmektedir. Bu modelde, iskemik böbrekten aşırı renin sekresyonu renovasküler hipertansiyonda alttaki patojenik anormalite olarak vurgulanmıştır (3,4).

Renin-angiotensin-aldosteron sistemi kan basıncını, sodyum ve potasyum balansını simultane kontrol eden ve bölgesel kan akımını etkileyen bir hormonal boşalımın bütünüdür. Renin afferent arteriollerin juxtaglomerular hücrelerinde üretilen bir proteolitik enzimdir. Bunun aksiyonu karaciğerde üretilen bir alfa-2 globulin olan renin substrate (Angiotensinogen) üzerine olup, bunu decapeptide angiotensin I formuna dönüştürür. Akciğerde ve böbreklerde bulunan converting enzim angiotensin I den 2 aminoacid ayırarak bir potent arteriolar vasokonstriktör olan octapeptide angiotensin II şekline dönüştürür. Angiotensin II de adrenal glandın zona glomerulozasını stimüle ederek aldosteron sekresyonunu sağlar. Kan basıncı yükselmesi ve sodium balansının restorasyonu daha fazla renin sekresyonunu inhibe eder (3,4).

Renin sekresyonundan sorumlu mekanizmalar renal perfusion basıncı azaltan afferent arteriolar baroreseptör, distal tubule de chloride ve sodium azalmasına neden olan macula densada bir alıcı (sensor), beta-1-adrenerjik reseptörlerin aracılığıyla sempatik sinir sistemin aktivitesinde artışı içermektedir. Renin hipersekresyonunun sık nedenlerini sodyum deplesyonu, hemoraji, şok, konjestive kalp yetmezliği ve renal arter stenosisi teşkil etmektedir (1,2,4).

Hipertansiyon varlığında vasküler düz kas hücreleri ve genişleyen matriks subendotelyal alana göç ederek intimayı kalınlaştırır. Endotelyal hücre bütünlüğü ve permeabilitesi bozulur. Bunun sonucu lipoproteinlerin intimaya penetre olması kolaylaşır ve ateriosklerotik süreç hızlanır (5).

Hipertansiyonun media tabakasında ortaya koyduğu değişiklikler düz kas hücrelerinde pro-

liferasyon ve ekstraselüler matrikste genişlemedir. Bu iki değişikliğin doğal sonucu ise mediada kalınlaşmadır (6).

Arteriolar düzeyde intima ve mediada anılan değişiklikler tedavi uygulanmamış vakalarda uzun dönemde fibrinoid nekroz ile sonuçlanmaktadır. Hipertansiyonda vasküler remodeling olarak tanımlanan ve medial hipertrofi ile karakterize bu değişiklikler, hem damar lümen daralması periferik vasküler rezistans artışı ile seyrettiği için hipertansiyonun sürdürülmesine neden olmakta, hem de koroner, serebral ve renal alanda end-organ hasarına yol açmaktadır (4).

2K-1C (Two kidney-one clip) Goldblatt modeli renovasküler hipertansiyon geliştirilmiş hipertansif ratlarda ve normotensif Wistar ratlarda ve normotensif Wistar ratlarda karşılaştırmalı çalışmada kronik ACE inhibitörü tedavisinin, kan basıncı normalizasyonunun yanı sıra arterial duvarda; a- media kalınlığını azalttığı b- elastin/kollojen oranını arttırdığı ve c- nükleer dansiteyi azalttığı gösterilmiştir (4).

Kaptoprilin 1K-1C (One kidney-one clip) renovasküler hipertansiyon modelinde intimal ve medial kalınlığı azalttığı gösterilmiştir (4).

Enalaprilin spontan hipertansif ratlarda (SHR) aortik düz kas hücrelerinde poliploidiyi azalttığı bildirilmektedir (4).

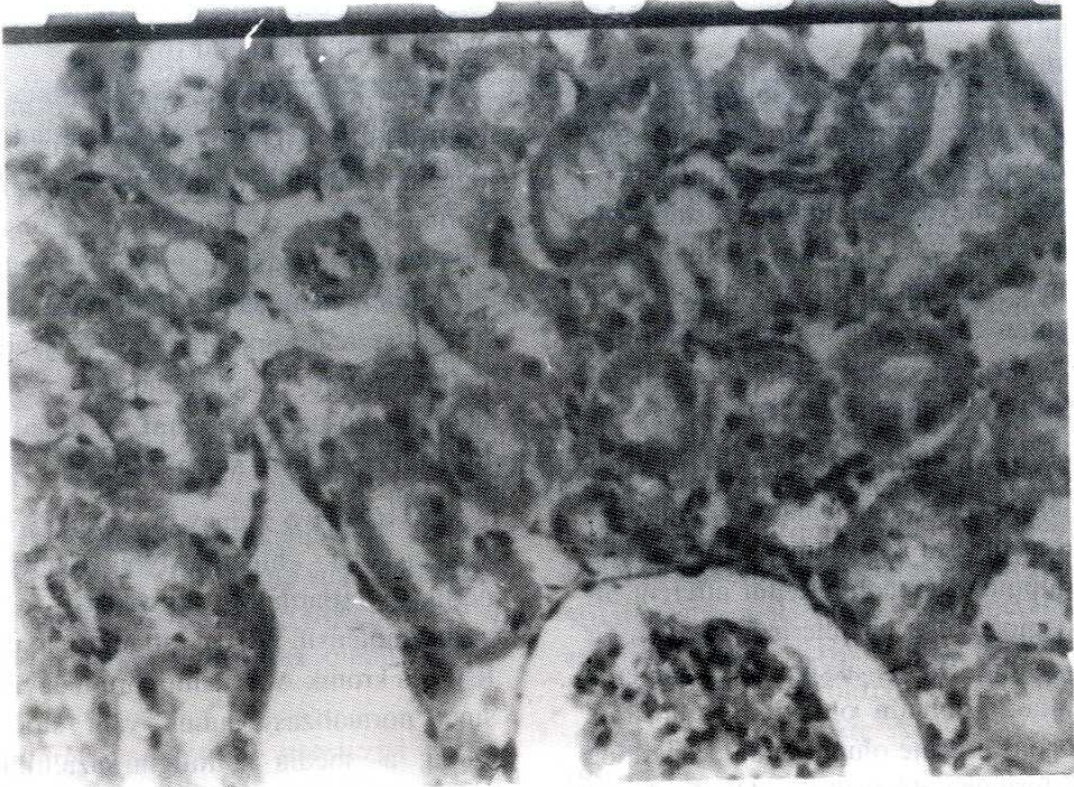
ACE inhibitörlerinin mezenterik resistan arteriollerde media/lümen oranını azalttığı bildirilmiştir (4).

Kaptoprilin SHR'larda intima/lümen ve media/lümen oranını azalttığı bildirilmiştir (4).

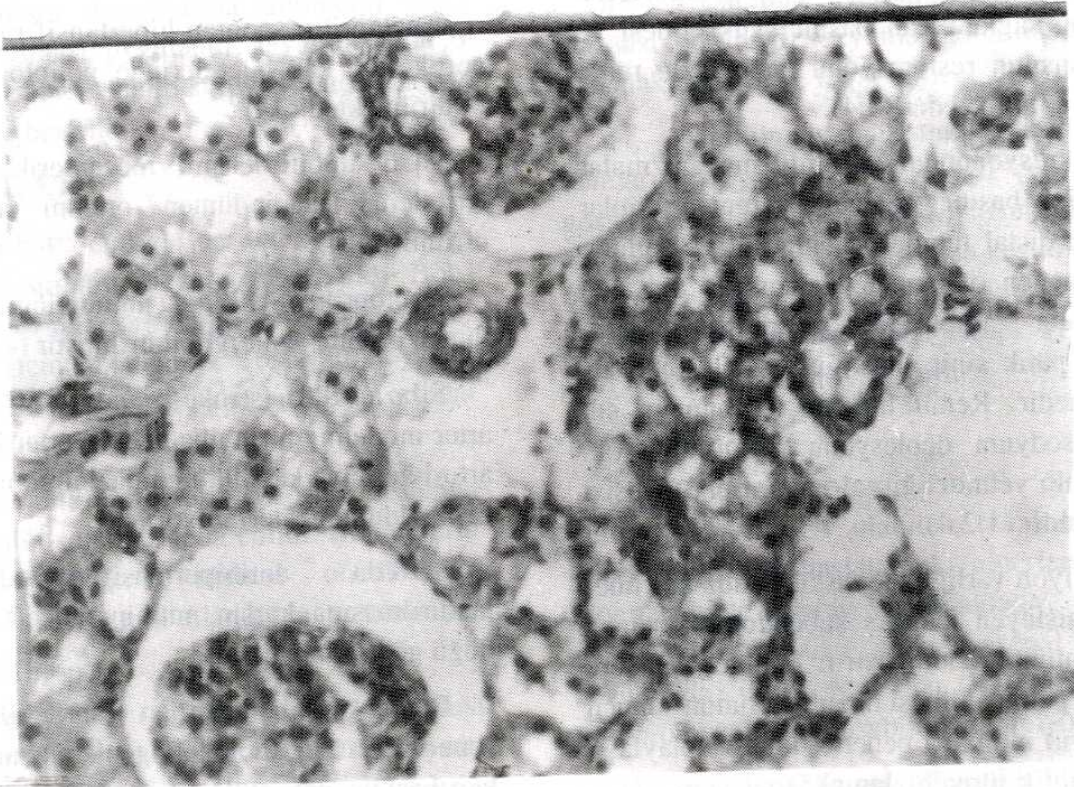
Silazaprilin (stroke-prone) SHR'da serebral arter modelingini inhibe ederek arter kompliansını artırdığı, buna karşılık hidralazinin remodelinge etkisiz olduğu gösterilmiştir (4).

SHR'da antihipertansif tedavi sonlandırılmasına karşın antihipertansif etkinin sürdüğü gösterilmiştir (4).

Deneysel çalışmalardan çıkarılabilecek toplam sonuç, vasküler remodeling olarak tanımlanan ve kan basıncı yüksekliğinin devam etmesine neden olan kısır döngünün ACE inhibitörü ilaçlar ile kırılabileceği gerçeğinin vurgulanmasıdır.



Resim 1.



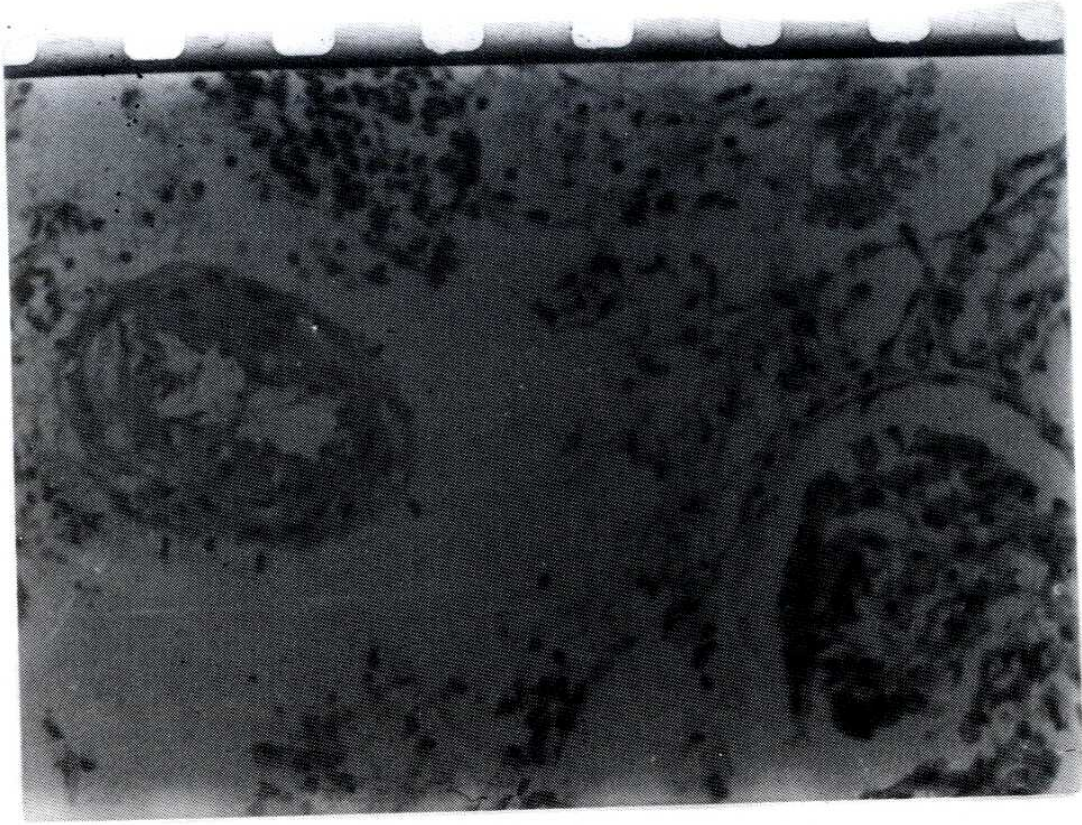
Resim 2



Resim 3



Resim 4



Resim 5

KAYNAKLAR

1. Ajayi, A. A., Elliott, H.L., and Reid, J.L.: The pharmacodynamics and deseresponse relationships of the angiotensin converting enzyme inhibitor, cilazapril, in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1986. 22; 167-75.
2. Clozel, J.P., Hefti, F., and Fischli, W.: Effect of chronic therapy with cilazapril on regional blood flows in conscious spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*.1987. 5: 433-45.
3. Sosa, R.E., and Vaughan, E.D: Renovascular hypertension. In: Tanagho, E.A., Mc Anich, J.W. *General Urology*. USA. Appleton and Lange a publishing division of Prentice Hall, 1991. pp. 627-36.
4. Ank, N., Akpolat, T.: Hipertansif vasküler hastalık ve angiotensin konverting enzim inhibitörleri. *İlaç ve tedavi dergisi*. 1994. Cilt 7, Sayı 7, Sayfa 1-10.
5. Chobanian, A.V.: 1989 Concoran Lecture: Adoptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hipertansion*. 1990. 15:666-74.
6. Schichiri, M., Hirate, Y., Ardo, K.: Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. 1990, 15: 493-6.