

Sıçanlarda Deoksikortikosteron, Ouabain ve Deoksikortikosteron-Ouabain Kombinasyonlarının Kan Basıncı Üzerine Etkileri

EFFECTS OF DEOXYCORTICOSTERON, OUABAIN AND COMBINATIONS OF DEOXYCORTICOSTERON AND OUABAIN ON BLOOD PRESSURE IN RATS

Gül İLBAY*, Ayşe DOĞAN**

* Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, KOCAELİ

** Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD, ADANA

Özet

Deoksikortikosteron (DOC) ve tuz verilerek hipertansif hale getirilen sıçanlarda ouabain benzeri humoral ajanların artışı bildirilmiştir. Ouabainin mineralokortikoidlerin hipertansif etkisini arttırabileceği hipotezini değerlendirmek amacıyla tek böbrekli, %0.9 NaCl için sıçanlara ouabain ve DOC ayrı ayrı ya da kombine edilerek beş hafta süreyle uygulandı ve kan basıncı üzerine etkileri araştırıldı.

Normotansif, erkek Wistar sıçanların tek taraflı olarak böbrekleri çıkartıldı. Cerrahi işlemten bir hafta sonra farklı dozlarda DOC (5 mg, 10 mg), ouabain (1 mg, 2 mg) ve DOC (5 mg) ile giderek artan dozlarda ouabain (0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg ve 1 mg) kombine edilerek beş hafta süreyle haftalık dozlar şeklinde sıçanlara enjekte edildi. DOC ve ouabain 1ml zeytinyağı içinde çözdürüldü ve s.c. olarak enjekte edildi. Kontrol grubundaki sıçanlara sadece zeytinyağı enjekte edildi. Sıçanların tümü %0.9 NaCl solüsyonu içtiler ve sistolik kan basınçları haftada bir kez ölçüldü.

Çalışmamızda 5 mg'lık DOC ve tüm ouabain dozlarının ayrı ayrı verildiği sıçanların kan basınçlarının kontrol grubundaki sıçanlara göre belirgin farklılık göstermediğini saptadık. Buna karşın DOC'un daha yüksek dozunda (10 mg) ve DOC (5 mg) ile ouabain (0.25 mg ve 1 mg) kombinasyonlarında sıçanların kan basınçları kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu.

Mevcut sonuçlar uzun süreli ouabain verilmesinin hipertansiyona sebep olmadığını, halbuki düşük doz DOC ile ouabain kombinasyonunun yüksek doz DOC'un oluşturduğuna benzer şekilde hipertansiyona yol açtığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan basıncı, DOC, Ouabain

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:505-509

Summary

An increase in ouabain like humoral agents has been reported in deoxycorticosterone (DOC)-salt hypertensive rats. In order to test the hypothesis that ouabain may amplify the hypertensive action of mineralocorticoids, we studied effects of administration of ouabain and DOC alone and in combination on blood pressure for up to five weeks in uninephrectomized rats drinking 0.9 % NaCl.

Normotensive, male Wistar rats were unilaterally nephrectomized. After a week of recovery from surgery, graded doses of DOC (5 mg, 10 mg), ouabain (1 mg, 2 mg) and a combination of DOC (5 mg) and graded doses of ouabain (0.05 mg, 0.1 mg, 0.25 mg ve 1 mg) were injected into rats weekly for 5 weeks. DOC and ouabain were dissolved in 1 ml olive oil and injected s.c. Rats in control groups received 1ml olive-oil only. All rats drank a 0.9 % NaCl solution, their systolic blood pressures were monitored weekly.

It was observed that blood pressure of rats given 5 mg DOC or ouabain alone was not significantly different compared with control rats. However, the blood pressures of rats given the larger dose DOC (10 mg) and the combinations of DOC (5 mg) and ouabain (0.25, 1 mg) were markedly higher than control rats.

The present results show that long-term administration ouabain does not produce hypertension, whereas a combination of small dose DOC and ouabain produce hypertension like large dose DOC.

Key Words: Blood pressure, DOC, Ouabain

T Klin J Med Sci 2002, 22:505-509

Hipertansiyon dünyanın her yerinde insan sağlığını tehdit eden büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Kan basıncının kontrolü, kontrol sistemlerindeki defektler, diyet alışkanlıkları ve çeşitli farmakolojik ajanların kan basıncı üzerine etkileri hakkında pek çok şey bilinmesine rağmen hipertansiyondan sorumlu mekanizmalar tamamen anlaşılmış değildir (1). Mevcut bulgular volüm artışının olduğu hipertansiyonlarda ouabain benzeri bir ajanın dolaşımında bulunduğunu ve hipertansiyonun gelişim mekanizmasından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir

(2,3). Sekonder bir hipertansiyon olan mineralokortikoid hipertansiyonunda da volüm artışı nedeniyle salgılandığı düşünülen ve Na^+-K^+ ATPazı inhibe ederek kalp, arterler ve venlerin kontraktilesini arttıran ouabain benzeri bir faktörün mevcudiyetine ilişkin kanıtlar vardır (4). Bu çalışmada tek taraflı nefrektomize sıçanlarda tuz yüklemesi ile birlikte DOC verilerek volüm artış tipi bir hipertansiyon modeli oluşturuldu. Bu hipertansiyonun gelişimi sırasında DOC ile birlikte ouabain verilerek, bu iki maddenin birlikteliğinin kan basıncı üzerindeki etkileri

değerlendirildi. Böylece volüme bağlı ancak düşük renin aktivitesinin gözlemlendiği hipertansiyonlarda salgılandığı ileri sürülen ouabain benzeri maddelerin fizyolojik rolleri açıklanmaya çalışıldı.

Gereç ve Yöntem

Deneklerin Hazırlanması: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma Ve Uygulama Merkezi'nden sağlanan 120-130g ağırlığında Wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Kuyruk arterinden indirekt sistolik kan basıncı (SKB) ile ağırlıkları takip edildi. SKB'ları 140 mmHg'nın altında olanlar normotansif kabul edilip çalışmaya alındı.

Kuyruk Arterinden Kan Basıncı Ölçümü: Bu işlem için kuyruk-manşet yöntemi kullanıldı (Harvard tail blood pressure monitor model 50-0002). Sıçanları kuyruklarına manşet yerleştirme işlemine alıştırmak için bir hafta tekrarlayan ölçümler alındı. Sıçanlar kan basıncı düzeneğinde hareketin kısıtlanması amacıyla düzeneğin kafes bölümüne yerleştirildi ve yeterli kuyruk kan akımı sağlamak için ısıtıldı. Manşetin her şişirilmesinden önce kalp hızını saptamak üzere dalga sayısı analiz edildi. SKB olarak kabul edilen değer en az beş ölçümün ortalaması idi.

Cerrahi İşlem ve Grupların Oluşturulması ve SKB Takibi: Tüm sıçanlarda steril şartlarda ketamin (130mg/kg, i.m.) ve eter anestezisi altında yaklaşık 2-3 cmlik orta hat abdominal insizyonla batına girilerek sağ böbrek bulundu, kapsül soyulup böbrek serbestleştirildikten sonra pedünkülünden bağlandı ve total nefrektomi yapıldı. Bir hafta iyileşme süresi beklendikten sonra kontrol grubuna (n=10) 1mL zeytinyağı enjekte edildi. Deney grubundaki sıçanlarda ise farklı dozlarda DOC, ouabain, DOC ve ouabain kombinasyonları derialtına enjekte edildi. DOC ve ouabain Sigma Chemical Corporation'dan sağlandı ve 1mL zeytinyağı içinde çözündürülerek uygulandı. Kontrol ve deney gruplarındaki tüm sıçanlara %0.9 NaCl (154 mM NaCl) ve normal sıçan yemi ad libitum olarak verildi ve kuyruk arterinden haftalık indirekt sistolik kan basıncı ve ve beraberinde ağırlık takibi yapıldı. SKB 140 mmHg üzerinde olan sıçanlar hipertansif kabul edildi.

Deney grupları aşağıdaki gibi oluşturuldu:

Grup I: 5 mg DOC 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=10);

Grup II: 10 mg DOC 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=9);

Grup III: Ouabain, 1 mg dozunda ve 5 hafta süreyle haftada bir kez (n=10);

Grup IV: 2 mg dozunda ouabain 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=8);

Grup V: 5 mg DOC ve 0.05 mg dozunda ouabain birlikte 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=10);

Grup VI: 5 mg DOC ve 0.1 mg ouabain birlikte 5

hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=10);

Grup VII: 5 mg DOC ve 0.25 mg ouabain birlikte 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=8);

Grup VIII: 5 mg DOC ve 1 mg ouabain kombinasyonu haftada bir kez 5 hafta süreyle haftalık dozlar halinde (n=9) derialtına enjekte edildi.

Final Deneyi: Son hafta indirekt sistolik kan basıncı değerleri ölçümle elde edildikten sonra pentobarbital (50mg/kg vücut ağırlığı) anestezisi altında trakeostomi açıldı (Clay Adams PE-240). Sol karotis arter çevre dokudan izole edildi ve artere kateter yerleştirildi (Clay Adams PE-50). Onbeş dakikalık stabilizasyon periyodundan sonra direkt kan basıncı (Bioscience marka kaydedici, PT 400 basınç transduseri, coupler FC 142) kaydedildi, dakikadaki kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) hesaplandı. OAB hesaplanmasında $P_A = P_D + 1/3(P_S - P_D)$ kullanıldı ($P_A = OAB$, $P_S =$ Sistolik kan basıncı, $P_D =$ Diastolik kan basıncı). Torakotomi yapılarak sağ kalpten plazma renin aktivitesi (PRA) için venöz kan örnekleri alındı. PRA (Angiotensin I¹²⁵ RIA kit Incstar Corporation Stiwater, Minnesota, USA) düzeyleri ölçüldü.

İstatistik : Veriler ortalama \pm standart hata (SE) olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tek ve iki yönlü ANOVA kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

DOC'un 5 mg dozunda, ouabainin 1mg dozunda, ouabainin 2 mg dozunda 5 hafta süreyle haftalık olarak verildiği gruplarda, bu süre boyunca hem başlangıç değerine göre hem de kontrol grubuna göre kalp atım hızında ve indirekt sistolik kan basıncında farklılık saptanmadı. Yine 5 hafta süreyle haftalık olarak DOC 5 mg ve ouabain 0.05 mg kombinasyonu, DOC 5 mg ve ouabain 0.1 mg kombinasyonu verilen gruplarda da başlangıç ve kontrol gruplarına göre kalp atım hızı ve indirekt sistolik kan basıncında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1).

DOC'un 10 mg dozunda 5 hafta süreyle haftalık olarak verildiği grupta ise, bu süre boyunca hem başlangıç değerine hem de kontrol grubuna göre indirekt sistolik kan basıncında 3. haftadan itibaren anlamlı artışlar gözlemlendi (Şekil 1).

Beş mg DOC ile birlikte verilen ouabain dozlarının 0.25 ve 1 mg'a çıkartılması ile indirekt sistolik kan basınçlarında doz bağımlı artışlar saptandı. Beşinci hafta en yüksek indirekt sistolik kan basıncı 5mg DOC+1mg ouabain verilen grupta gözlemlendi (Şekil 1). Kan basıncının yüksek bulunduğu grupların kalp atım hızlarında değişiklik saptanmadı.

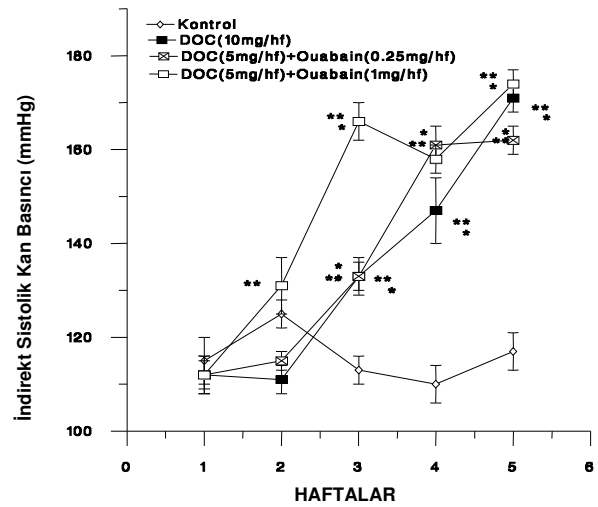
Final deneyinde nembutal anestezisi altında ölçülen

Tablo 1. Grupların indirekt sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri

GRUP	İndirekt SKB (mmHg)	Kalp Atım Hızı (vuru/dk)	n
Kontrol			
1. hafta		378±9	10
2. hafta	125±3	354±14	10
3. hafta	113±3	342±12	10
4. hafta	110±4	366±10	10
5. hafta	117±4	378±12	10
DOC 5 mg			
1. hafta	119±4	372±8	10
2. hafta	120±5	378±9	10
3. hafta	116±6	360±12	10
4. hafta	122±4	360±12	10
5. hafta	130±3	366±10	10
Ouabain 1 mg			
1. hafta	119±3	336±13	10
2. hafta	114±3	360±12	10
3. hafta	118±3	348±12	10
4. hafta	113±3	354±16	10
5. hafta	125±5	360±12	10
Ouabain 2 mg			
1. hafta	120±2	375±9	8
2. hafta	120±4	375±9	8
3. hafta	123±5	390±11	8
4. hafta	116±2	360±11	8
5. hafta	116±2	390±11	8
DOC 5 mg+ Ouabain 0.05 mg			
1. hafta	114±3	360±12	10
2. hafta	113±4	354±10	10
3. hafta	111±3	380±10	9
4. hafta	123±4	380±14	9
5. hafta	120±4	380±10	9
DOC 5 mg+ Ouabain 0.1 mg			
1. hafta	117±4	366±10	10
2. hafta	116±3	378±12	10
3. hafta	124±6	360±12	10
4. hafta	107±4	366±14	10
5. hafta	120±4	360±15	10

direkt kan basıncı değerleri de beşinci hafta ölçülen indirekt sistolik kan basıncı değerleri ile uyumlu idi (Tablo 2).

Son hafta ölçülen plazma renin aktivitesi 10 mg DOC



Şekil 1. Kontrol (n=10), 10 mg DOC (n=9), 5 mg DOC ile birlikte 0.25 mg (n=8) ve 1mg ouabainin (n=9) verildiği gruplarda indirekt sistolik kan basıncı değerleri. *p<0.05 (Kontrol grubuna göre) **p<0.05(Başlangıç değerine göre) Hf.:Hafta

verilen grupta ve 5 mg DOC ile birlikte 1 mg ouabain verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu. Diğer tüm gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi, fakat ouabain ve DOC'un kombine verildiği gruplarda PRA'nde azalmaya eğilim vardı (Tablo 3).

Tartışma

Tek taraflı nefrektomize ve tuz yüklemesi yapılmış sıçanlarda haftalık 1-2 mg dozlarında ouabain ve 5 mg DOC'un 5 hafta süreyle verilmesi halinde hipertansif etki gözlenmemesine karşın, 10 mg DOC'un ya da 5 mg DOC ile 0.25-1 mg ouabainin beraber 5 hafta süre ile verilmesini takiben kan basıncında benzer şekilde yükselme meydana gelmiştir.

Kardiyak glikozidlerin akut vazokonstriktör etkileri iyi bilinmekte olup bunların enjeksiyonu periferik dirençte akut bir artışa yol açar. Fakat kronik ouabain

Tablo 2. Grupların beşinci hafta direkt sistolik kan basıncı (SKB), Ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) ve direkt nabız değerleri

GRUP	n	OAB (mmHg)	Direkt SKB(mmHg)	Direkt Nabız (vuru/dak)
Kontrol	7	93±5	112±5	381±10
DOC (5mg/hf)	7	99±4	124±2	390±13
DOC (10mg/hf)	7	142±2*	167±3*	402±17
Ouabain (1mg/hf)	7	107±5**	128±5**	407±6
Ouabain (2mg/hf)	8	87±4	106±4	390±9
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.05mg/hf)	7	86±1	105±9	407±6
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.1mg/hf)	8	102±5	120±4	405±13
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.25mg/hf)	7	132±2*	155±3*	407±15
DOC (5mg/hf) + Ouabain (1mg/hf)	8	141±3*	166±3*	416± 18

Veriler ortalama ± SE olarak gösterildi. Hf.:Hafta

*P<0.001 (Kontrol grubuna göre) **P<0.05 (2mg/hf ouabain verilen grubuna göre)

Tablo 3. Grupların son hafta plazma renin aktivitesi değerleri

GRUP	Plazma Renin Aktivitesi (ng Angiotensin I mL/saat)	n
Kontrol	26±3	7
DOC (5mg/hf)	27±2	9
DOC (10mg/hf)	7±1*	7
Ouabain (1mg/hf)	21±3	8
Ouabain (2mg/hf)	19±4	7
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.05mg/hf)	18±5	8
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.1mg/hf)	16±4	7
DOC (5mg/hf) + Ouabain (0.25mg/hf)	15±3	7
DOC (5mg/hf) + Ouabain (1mg/hf)	14±3*	7

*P<0.05 (Kontrol grubuna göre)

Veriler ortalama ± SE olarak gösterildi. Hf.:Hafta

uygulanmasının hipertansiyona yol açmadığı gözükmektedir (5). Normal iki böbrekli hayvanlara Na⁺-K⁺ATPaz inhibitörü verilmesinden sonra kan basıncında artış görülmesinin teorik olarak bekleneneği, ancak gözlenmeyeceği ileri sürülmüştür. Çünkü bu durumda diürez ve natriürez meydana geleceği ve buna bağlı olarak ekstraselüler sıvı volümünün azalacağı ifade edilmiştir (6). Altı hafta süre ile 120 mg/kg/gün dozunda digoksin verilmesinin sıçanlarda kan basıncında sadece 10 mmHg yükselmeye sebep olduğu bildirilmiştir (7). Yine 1.2 mg/kg/gün dozunda altı gün süre ile infüzyon şeklinde ouabain verilmesinin kan basıncında yükselme oluşturmadığını gösteren bir çalışma da mevcuttur (8).

Renal kitlenin büyük kısmı çıkartılarak tuz yüklenmesiyle sıçanların ekzojen inhibitöre duyarlı hale getirilebileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (6,9). Biz tek taraflı nefrektomi yaparak tuz yüklememize rağmen, ouabainin sıçanların kan basınçlarında artış oluşturmadığını ancak kararsız değişikliklere neden olduğunu gözledik. Son hafta ölçülen direkt arter basıncında 1 ve 2 mg dozlarında ouabain verilen gruplar arasında saptanan fark, ouabainin bu kararsız etkilerine bağlı gözükmektedir. Maunta ve ark.ları da tuz yüklenmesinin ouabain verilen sıçanlarda kan basıncında değişiklik oluşturmadığını göstermişlerdir (10). Yasujima ve ark. nın çalışmasında da %1 NaCl içen ve tek taraflı nefrektomi yapılmış sıçanlarda ouabainin 1-2 mg/kg/gün gibi yüksek dozda ve infüzyon şeklinde verilmesine rağmen sistolik kan basıncında değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir (8). Diğer bir çalışmada ise digoksinin kan basıncında kararsız değişiklikler oluşturduğu (14., 16., 18., 22. ve 34. günlerde artış) ve sıçanların digitoksini metaboliti olan bisdigitoksine çevirme oranının insan, maymun, hamster, kobay, köpek ve fareye göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Başka çalışmalarda da kan basıncındaki bu kararsızlığın digoksinin metabolik hızındaki değişikliğe bağlı olabileceği ve sıçanlarda

ouabain duyarlılığının farklı olması ihtimali göz önüne alınmıştır (6,9). Sıçanlarda Na⁺-K⁺ATPaz'ın ouabaine duyarlı olmadığı ve insanlarda pompanın ouabaine karşı duyarlılığın sıçanlara göre 10⁴ kat daha fazla olduğu, halbuki bu farkın endojen pompa inhibitörü için çok daha az olduğu gösterilmiştir (6).

Bu durumda mevcut çalışmada da sıçanlarda ouabainin tek başına güçlü bir hipertansif ajan etkisi göstermemesi, ya sıçanlarda ouabainin hızlı metabolize edilmesine ya da tek taraflı nefrektomi ile birlikte %0.9'luk NaCl yüklenmesinin bu ekzojen inhibitöre karşı sıçanları duyarlı hale getirmeye yeterli olmamasına bağlı olabilir. Bununla birlikte insan dahil birçok memelinin dolaşımında sodyum pompasının inhibe edildiğine ilişkin güçlü kanıtlar vardır ve endojen inhibitörün kardiyak glikozidlerin tüm özelliklerini taşıdığını kabul etmek bu endojen inhibitörün fizyolojik etkilerini anlamamızı güçleştirir. İnsan plazmasının büyük hacimlerinden az miktarda ouabainin izole edildiğine ilişkin bulgular olmasına karşın ouabain benzeri maddenin endojen kaynağı hala belli değildir (12,13).

Çalışmamızda haftalık dozlar şeklinde ve 5 hafta süreyle 5 mg DOC verilmesiyle kan basıncında artmaya eğilim gözlenirken dozun 10 mg'a çıkartılmasıyla kan basıncında progresif tarzda artış saptandı. Mineralokortikoid aktiviteli steroidler (Deoksikortikosteron gibi) idrar, ter, tükürük ve mide sıvısından sodyumun emilimini artırarak ekstraselüler sıvıda sodyumun birikmesine neden olurlar. Ayrıca mineralokortikoidler arteryel düz kas hücre membranının sodyuma geçirgenliğini ve dolayısıyla intraselüler sodyum konsantrasyonlarını artırırlar, sonuç olarak ekstraselüler sıvı artışına yol açarlar (14-17). Sıçanlarda deoksikortikosteronun hipertansiyon oluşturması hem tek taraflı nefrektomi ve hem de tuz yüklenmesi ile hızlanmaktadır. Bir böbrekli sıçanlara haftalık 25 mg/kg dozunda DOC derialtı enjeksiyonu yapıldığında kan basıncında progresif artış gözlenmiştir (14). Clough ve ark.ları da tek taraflı nefrektomi yapılmış sıçanlarda yükleme dozu olarak 12.5 mg ve haftalık 6.5 mg dozunda derialtı DOCA enjeksiyonunun kan basıncında artış oluşturduğunu göstermişlerdir (4). Biz de daha önce yaptığımız bir çalışmamızda 12.5 yükleme dozunu takiben haftada 6.5 mg DOCA'nın derialtı enjeksiyonunun 3. haftadan itibaren kan basıncını artırdığını saptadık (18).

Volüm artışının olduğu çeşitli deneysel hipertansiyonlarda kardiyovasküler membranlarda Na⁺-K⁺ATPaz inhibisyonu gösterilmiştir. Songu-Mize ve ark.ları sıçanlarda DOCA-tuz hipertansiyonunda hem arterlerde hem kardiyak mikrozomlarda Na⁺-K⁺ATPaz aktivitesinde azalma ve plazma Na-K pompa inhibitör aktivitesinde artış olduğunu belirtmişlerdir (17). Yine DOCA-tuz hipertansiyonunda miyokardial Na⁺-K⁺ATPaz

aktivitesinde azalma olmaktadır (4). Böylece ekstraselüler tuz ve volüm artışı ile pompa aktivitesinde azalma hipertansiyon gelişimi ile ilişkili gözükmektedir. Sonuç olarak DOC'un direkt etkiyle sodyuma geçirgenliği artırarak ve indirekt olarak pompa inhibitörü salınımına yol açarak hipertansiyon oluşturduğu söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada haftalık 5 mg DOC dozu ile 0.05-0.1-0.25 ve 1mg ouabainin kombine edilerek verilmesini takiben, 0.25 ve 1 mg ouabainin verildiği sıçanlarda kan basıncı progresif tarzda yükselmiştir. Bir çalışmada arteryel kan basıncı üzerinde digoksin ve aldosteronun sinerjik etkileri gösterilmiş, kortikosteroid hipertansiyonunda sodyumun hücre içine pasif akımında bir artışla beraber sodyum pompasının inhibisyonundan kaynaklanan dışa akımın bloke olmasının birlikte olabileceği öne sürülmüştür (19). Sekihara ve ark.ları tarafından ouabainin uninefrektomize ve sodyum yüklenmiş sıçanlarda DOC'un hipertansif etkisini arttırdığı bildirilmiştir (7). Gerek literatür bilgileri gerekse bizim çalışmamız ouabainin DOC'un hipertansif etkisini arttırdığı yönündedir (20).

Düşük doz DOC ve ouabain kombinasyonunun hipertansif etkisi için muhtemel mekanizma olarak şu görüş ileri sürülebilir: Mineralokortikoidler düz kas hücre membranında sodyuma geçirgenliği, ouabain ise Na-K pompa inhibisyonuyla intraselüler sodyumu artırır. Ouabain-mineralokortikoid kombinasyonunda hücre içi sodyum ve dolayısıyla kalsiyumdaki artış çok daha fazla olmaktadır (16). Diğer bir muhtemel mekanizma ise şu olabilir: ouabain renal tübülüslerde Na^+-K^+ ATPaz'ı inhibe ederek sodyum atılımını artırır, bu natriürez ouabainin kan basıncında olası etkisinin belirgin hale geçmesini maskeler. Natriürez hipertansif bir ajan olan ouabainin etkisini azaltabilir. Ancak eş zamanlı olarak düşük doz mineralokortikoid verilmesi bu natriürezi inhibe edebilir ve ouabainin hipertansif etkisi ortaya çıkabilir (13). Sonuç olarak DOC verdiğimiz bu sıçanlarda kan basıncı üzerinde ouabainin yükseltici etkisi, insan plazmasında ouabain ve DOC'un birarada buldukları durumlarda karşılıklı etkileşimlerinin hipertansiyon oluşumunda oynadığı role benzer olabilir.

KAYNAKLAR

1. Carol Mattson Porth. Pathophysiology. Fifth edition. Printed in USA:Lippincott-Raven Publishers, 1998:363-84.
2. Blaustein MP, Hamlyn JM. Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension. The natriuretic hormone/ Na^+-Ca^{2+} exchange/hypertension hypothesis. Am J Med 1984;77(4A): 45-59.
3. Hamlyn JM, Lu ZR, Manunta P, et al. Observation on the nature, biosynthesis, secretion and significance of endogeneous ouabain. Clin Exp Hypertens 1998;20 (5-6):523-33.
4. Clough DL, Pamnani MB, Haddy FJ. Myocardial Na, K-ATPase activity in rats with steroid and spontaneous hypertension. J Hypertens 1984;2:141-7.

5. Pidgeon GB, Richards AM, Nichols MG, et al. Chronic ouabain infusion does not cause hypertension in sheep. Am J Physiol 1996; 270(3):386-92.
6. Yuan CM, Manunta P, Hamlyn JM, et al. Long-term ouabain administration produces hypertension in rats. Hypertension 1993;22:178-87.
7. Sekihara H, Yazaki Y, and Kojima T. Ouabain as an amplifier of mineralocorticoid-induced hypertension. Endocrinology 1992; 131(6): 3077-82.
8. Yasujima M, Abe K, Tanno M, et al. Effects of ouabain on blood pressure regulation in rats. J Hypertens 1986;4:597-601.
9. Yuan C, Manunta P, Chen S et al. Role of ouabain-like factors in hypertension: Effects of ouabain and certain endogenous ouabain-like factors in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22(2):10-2
10. Manunta P, Rogowski AC, Hamilton BP, et al. Ouabain-induced hypertension in the rat: Relationships among plasma and tissue ouabain and blood pressure. J Hypertens 1994;12:549-560.
11. Li M, Martin A, Liu DT, et al. Digoxin amplifies the effects of deoxycorticosterone acetate (DOCA) in intact water-drinking rats: Implications for the mechanism of DOCA hypertension? J Hypertens 1994; 12:569-76.
12. Hilton PJ, Hilton MJ, Forni L. Poisons and regulators of the sodium pump. Hypertension 1995; 25(3):460.
13. Oda M, Kurosawa M., Numazawa S. Et al. Determination of bufalin-like immunoreactivity in serum of humans and rats by time-resolved fluoroimmunoassay for using a monoclonal antibody. Life Sci 2001; 68(10):1107-17.
14. Arvola P, Ruskoaho H, and Pörsti I. Effects of high calcium diet on arterial smooth muscle function and electrolyte balance in mineralocorticoid-salt hypertensive rats. Br J Pharmacol 1993;108:948-58.
15. Haddy FJ, and Pamnani MB. Natriuretic factors in arterial hypertension. In: Mulrow PJ, Schrier RW, eds. Atrial Hormones and Other Natriuretic Factors. Oxford University Press. 1988: 157-71.
16. Haddy FJ, Pamnani MB, and Clough DL. Pathophysiological role of cation transport and natriuretic factors in hypertension. Hypertension 1987;10:1101-7.
17. Songu-Mize E, Bealer SL, and Caldwell RW. Effects of DOCA-salt treatment duration and anteroventral third ventricle lesions on a plasma-borne sodium pump inhibitor in rats. J Hypertens 1987;5:461-7.
18. Babar E, İlbay G, Doğan A. Düşük renin düzeyli deneysel hipertansiyon modellerinin oluşturulması. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1966;21(1):1-8.
19. Spence CD, Coghlan JP, Whitworth JA, et al. Digoxin enhances the pressor response to aldosterone administration in conscious sheep. Clin Exp Pharmacol Physiol 1989;16(3):211-22.
20. Rossoni LV, Pinto VD, Vassalo DV. Effects of small doses of ouabain on the arterial blood pressure of anesthetized hypertensive and normotensive rats. Braz J Med Biol Res 2001;34(8):1065-77.

Geliş Tarihi: 29.01.2002

Yazışma Adresi: Dr. Gül İLBAY
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD,
41900, KOCAELİ
konuralpilbay@turk.net