

## ISOSORBİD DİNİTRAT'IN İZOLE SIÇAN PULMONER ARTERİ ÜZERİNE ETKİSİ\*

Ömer Özbakır\*\*, Cengiz Utaş\*\*, Asuman Gölgeli\*\*\*, Çiğdem Özesmi\*\*\*\*, Mustafa Özesmi\*\*\*\*\*

**Özet:** Isosorbid Dinitrat'ın (IDN) pulmoner arter tonusuna etkisini araştırmak amacıyla iki grup siçan pulmoner arter preparatı kullanıldı. Pulmoner arter izometrik kayıtları izole organ banyosu, transducer ve poligraftan kurulu deney sistemi yardımıyla alındı. Altmış dakika dengelenme için beklendikten sonra yüzyirmi dakika süreyle preparatların spontan izometrik aktiviteleri kaydedildi. Kayıt süresince 1.grubun içinde bulunduğu ortamın özellikleri sabit tutulurken, 60.dakikanın sonunda 2.grubun bulunduğu ortama IDN eklendi. Kayıtlardan ortalama kasılma kuvveti ölçülerek IDN verilen grupta elde edilen değerler kontrol grubuna ait eşzamanlı değerlerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda IDN'in pulmoner arter tonusunu belirgin bir şekilde azalttığı görüldü. Bu bulgular klinik gözlemleri destekler nitelikteydi.

**Anahtar Kelimeler:**Pulmoner arter,spontan aktivite,isosorbid dinitrat

**Effects of Isosorbid dinitrate on the isolated rat pulmonary artery**

**Summary:** Effects of Isosorbid Dinitrate (IDN) on the isolated rat pulmonary artery were investigated. Pulmonary arteries were isolated approximately 1 cm in length from two groups, each consisted of 6 rats and were attached to a polygraph, in Krebs solution. After a stabilisation period, spontaneous isometric activities of pulmonary arteries were recorded. At the end of the first hour, IDN was added to the solution of second group, while the solution of first group was preserved during recording. Mean spontaneous isometric activities of each group were measured and reciprocal values were compared statistically. We observed an apparent relaxation of pulmonary artery due to IDN. This finding supports our clinical observations.

**Key Words:**Pulmonary artery,spontaneous activity,isosorbid dinitrate

\*Altıncı Gevher Nesibe Araştırma Teşvik Ödülü Yarışması Birincisi

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve kor pulmonale ortalama yaşam süresini belirleyen en önemli faktör pulmoner hipertansiyondur. Çeşitli hayvan ve insan deneyleri akciğerlerde kronik hipoksiye bağlı olarak gelişen patolojik değişiklikler ve pulmoner hipertansiyonun, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon inhibe edilebildiği takdirde, geri döndüğünü göstermiştir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon en etkili bir biçimde uzun süreli ve devamlı oksijen tedavisiyle ortadan kaldırılabilmekle beraber, ekonomik koşullar ve hastaların uyum zorluğu gibi nedenler bu tedavinin başarısını azaltmaktadır. Bu nedenle pulmoner hipertansiyonun önlenmesinde ikinci bir seçenek olan vazodilatatör ajan kullanımı büyük önem kazanmaktadır. Örneğin nifedipin'in istenen amaca ulaşmada oksijen tedavisine eşit hatta daha fazla başarı sağladığı bildirilmiştir(8).

Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan bir vazodilatatör ajan olan IDN'in izole sıçan pulmoner arteri spontan aktivitesi üzerine etkisi incelenmiş ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanım olanağı tartışılmıştır.

### **Materyal ve Metod**

Ortalama ağırlıkları 300 g olan 12 adet yetişkin İsviçre Albino Sıçanı eşit sayıda iki gruba ayrıldı.

Sıçanlar dekapitasyonla öldürüldükten sonra, göğüs duvarı açılıp polietilen bir kateterle sağ ventrikülden girilerek pulmoner arter kanüle edildi. Pulmoner arterler ortalama 1 cm uzunluğunda izole edilerek 50 ml Krebs solusyonu(12) içeren izole organ banyosuna 0.5 g'lık bir gerim uygulanacak şekilde yerleştirildi. Biriken metabolik artıkları ortamdan uzaklaştırmak için deney süresince 15 dakikada bir banyo içindeki solüsyon değiştirildi. Banyo sıcaklığı 37 °C'de sabit tutuldu ve solüsyon sabit bir hızla oksijenize edildi.

Altmış dakikalık dengelenme dönemini takiben bir kuvvet transduceri (Nihon-Kohden, Force Displacement Transducer TB-611 T) yardımıyla poligrafik sistemde bu preparatların spontan izometrik aktiviteleri kaydedildi (Osiloskop: Nihon-Kohden VC 680 G, Yazıcı: Nihon-Kohden W1 681 G). 120 dakikalık kayıt süresince kontrol için seçilen 1.grubun içinde bulunduğu ortamın özellikleri sabit tutulurken, 2. grubun bulunduğu ortama 60.dakikadan itibaren, suda yeterince çözüldüğü (14) bilinen IDN etkin plazma konsantrasyonunun (3) on katı olan 1 mikrogram/ml dozunda katıldı.

Elde edilen kayıtlar 15'er dakikalık periyodlara ayrılarak, her periyoddaki ortalama kasılma kuvveti hesaplandı.

İki gruba ait eşzamanlı değerler "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" kullanılarak (13) istatistiksel açıdan karşılaştırıldı.

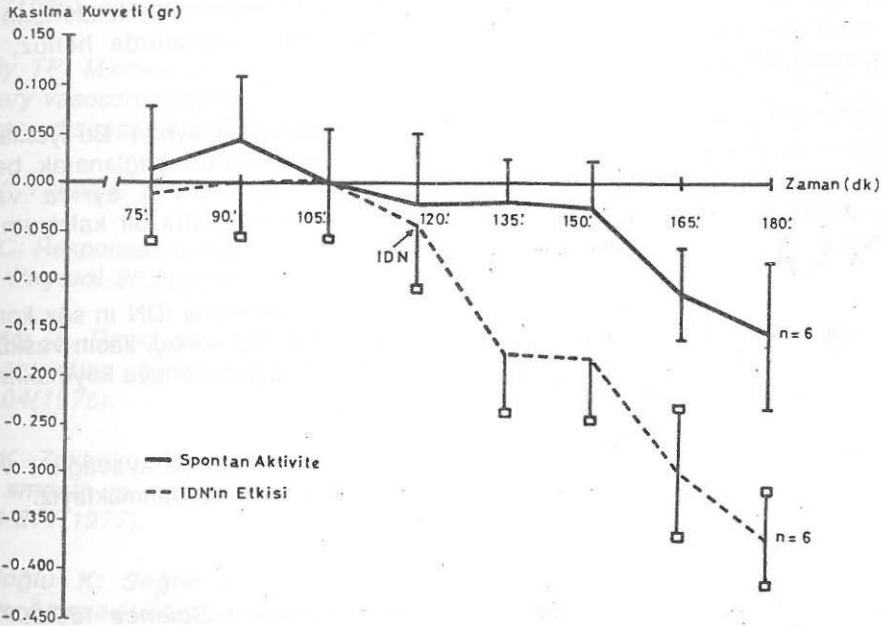
## Bulgular

İzole pulmoner arter preparatının spontan aktivitesi birbirini izleyen kasılma ve gevşeme dönemlerinden oluşmakta ancak, preparatta muhtemelen "yorulma"ya bağlı olarak giderek artan bir hızla gevşeme gözlenmektedir.

Her iki gruba ait pulmoner arter preparatlarının aynı şartlardaki ortamlarda bulunduğu ilk 60 dakikada bu preparatların spontan aktiviteleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark tesbit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

İkinci grubun içinde bulunduğu ortama IDN'in katıldığı ikinci 60 dakikada elde edilen değerler arasındaysa istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

Özet olarak, preparatların aynı şartları taşıyan ortamlarda buldukları ilk 60 dakikada spontan izometrik aktiviteleri önemli bir fark göstermemekte, ortama IDN katılmasıyla deney grubunu oluşturan preparatların kasılma kuvveti kontrol grubundaki preparatlara göre anlamlı bir şekilde azalmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. İzole Sığan Pulmoner Arterinin Spontan Aktivitesi ve Isosorbid Dinitratın Etkisi (Her iki gruba ait ortalama ve SEM değerleri gösterilmiştir.)

## Tartışma

Normal pulmoner vasküler yatak her an açılmaya hazır terminal arterler nedeniyle yüksek kompliyans ve düşük bir dirence sahiptir. Bu damar yatağında hipoksiye bağılı olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyon ve hipertansiyonun oluş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

İzole arter preparatlarıyla yapılan çeşitli çalışmalar, hipertansiyonun esas sebebinin damar düz kas hücrelerindeki aşırı duyarlılık olduğunu göstermiştir (5,12). Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun patogenezinde üzerinde durulan diğer bir önemli nokta da, damar düz kas hücrelerinde stoplazmik kalsiyum miktarının artışıdır (1,4). Hipoksida hücre içine kalsiyum girişinde artma yanısıra, hücre içindeki kalsiyumun hücre dışına taşınmasında da azalma söz konusudur (11). Hipoksi etkisiyle akciğerlerdeki perivasküler parankimin bozulması (10), kas içermeyen arteriyollerin duvarında kas teşekkülü, kas bulunan arterlerde ise bu kitlenin artışı (2) vazokonstriksiyona sebep olan diğer faktörlerdir. Mekanizması ne olursa olsun, vazokonstriksiyonun ortadan kaldırılması arterler ve sağ ventriküldeki tüm yapısal değişiklikleri düzeltmektedir(6).

Kalsiyumun pulmoner vazokonstriksiyonda oynadığı rol nedeniyle, kalsiyum antagonistlerinin pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkinliği açıktır. Ancak diğer vazodilatatörlerin nasıl ve ne oranda etkili olacağı konusu belirsizliğini korumaktadır. Literatürde henüz, bu konuyu kapsayan yeterli bir birikim oluşmamıştır.

IDN damar düz kas hücrelerine girdikten sonra nitrit iyonlarına ayrışır. Bu iyonlar varolduğu tahmin edilen ve sülfidril bağları içeren özel staplazmik reseptörlere bağlanarak, belki cGMP'yi de aktive ederek hücrenin gevşemesine neden olur. IDN'in ayrıca vazodilatatör prostaglandinler ve prostasiklin yapımını artırdığı bilinmekte, hatta bir kalsiyum antagonisti olduğu öne sürülmektedir(3,7).

İzole sıçan pulmoner arter preparatlarıyla yaptığımız bu çalışmada IDN in söz konusu arterin spontan aktivitesini önemli ölçüde azalttığı tesbit edilmiştir. Bu sonuç, ilacın vasküler düz kas fonksiyonları üzerinde doğrudan deprese edici bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır ve klinik gözlemlerle uyum içindedir(9).

Sonuç olarak IDN'in pulmoner hipertansiyon tedavisinde işe yarayacağına ve bu yolla hastaların yaşam süresi ve kalitesine olumlu katkıda bulunacağına inanmaktayız.

## Kaynaklar

1. Bohr DF: Vascular smooth muscle: Dual effect of calcium. *Science* 139:597-499(1963)

2. Coflesky JT- Jones RC, Reid LM, Evans JN: Mechanical properties and structure of isolated pulmonary arteries remodeled by chronic hypoxia. **Am Rev Respir Dis** 136:388-394(1987).
3. Goodman A, Gilman F: **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Mac Millan Publishing Company, New York (1985), pp 806-816.
4. Haack DW, Abel JH, Jaenke RS: Effects of hypoxia on the distribution of calcium in arterial smooth muscle cells of rats and swine. **Cell Tis Res** 157:125-140(1975).
5. Hansen TR, Bohr DF: Hypertension, transmural pressure and vascular smooth muscle response in rats. **Circ Res** 36:590-598(1975).
6. Heath D, Edwards C, Winson M, Smith P: Effects on the right ventricle pulmonary vasculature and carotid bodies of the rat of exposure to and recovery from simulated high altitude. **Thorax** 28:24-28 (1973).
7. Kayaalp O: **Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji**. Ulucan Matbaası, Ankara (1985), ss 1146-1156.
8. Kennedy TP, Michael JR, Huang JK, Kallman CH, et al: Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis** 129:544-551 (1984).
9. Kohl FV: Therapie des cor pulmonale. **Dtsch Med Wsch** 104:685-112(1979).
10. Lloyd TC: Responses to hypoxia of pulmonary arterial strips in nonaqueous baths. **J Appl Physiol** 28:566-569 (1970).
11. Mc Murtry IF, Davidson AB, Reeves JT, Grover RF: Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. **Circ Res** 38:99-104(1976).
12. Park MK, Zakheim RM, Mattioli L, Sunderson J: Altered reactivity of rat pulmonary arterial smooth muscle to vasoactive agents in hypoxia. **Proc Soc Exp Biol Med** 155:274-277(1977).
13. Sümbüloğlu K: **Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik**. Matis Yayınları, Ankara (1978), ss 121-124.
14. **The Merck Index**. Merck and Co Inc, New Jersey, (1983), p 5085.