

Akut ve Kronik N (omega)-nitro-L-arjinin Uygulamalarının Sıçanlarda Plazma Nitrit/Nitrat ve Malondialdehit Düzeylerine Etkileri

Engin YILMAZ¹, Aysel SARI², Süleyman OKTAR^{a3}, Hakkı Engin AKSULU³

¹Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı,

²Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı,

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, sıçanlarda non-spesifik NOS inhibitörü Nw nitro-L-arjinin'in (L-NNA) akut ve kronik uygulamalarının, plazma Nitrit/Nitrat (NOx) ve Malondialdehit (MDA) düzeylerine etkilerinin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Sıçanlara tek doz L-NNA (Grup aL-NNA, n=19, 25mg/kg i.p.) uygulandı; bu ana grup 3 alt gruba ayrılarak sırasıyla 1 (Grup aL-NNA1, n=4), 3 (Grup aL-NNA3, n=9) ve 24 (Grup aL-NNA24, n=6) saat sonra sistolik kan basıncı (SKB) ve plazma NOx ölçümleri yapıldı. MDA ölçümleri ise 1. ve 24. saatlerde yapıldı. Bir diğer seri deneyde, sıçanlara iki hafta süreyle L-NNA içme suyunda iki farklı konsantrasyonda (sırasıyla, Grup dL-NNA, ≈15mg/100ml, n=19 ve Grup yL-NNA, ≈45mg/100ml, n=28) uygulandı. dL-NNA grubu 3 alt gruba ayrıldı: bir altgrupta L-NNA uygulamasının durdurulmasından hemen sonra (Grup dL-NNA0, n=7), diğerlerinde ise L-NNA uygulamasının durdurulmasından 24 (Grup dL-NNA24, n=6) ve 48 (Grup dL-NNA48, n=6) saat sonra SKB, plazma NOx ve MDA düzeyleri ölçüldü. Grup yL-NNA ise altgruplara ayrılmadı.

Bulgular: aL-NNA grubunda SKB 1. ve 3. saatlerde yükselirken 24. saatte bazal değerlere geri döndü. Bu grupta plazma NOx değerleri 3. saatte düştü fakat 24. saatte normale döndü, plazma MDA değerleri ise 1. saatten itibaren anlamlı şekilde yükseldi. dL-NNA0 alt grubunda deney sonunda plazma NOx ve MDA düzeyleri değişmezken dL-NNA24 ve dL-NNA48 altgruplarında MDA yükseldi. yL-NNA grubunda ise hem plazma NOx hem de MDA düzeyleri yüksekti.

Sonuç: Bu sonuçlar tek doz L-NNA uygulamasının oksidatif strese neden olduğunu, ancak kronik uygulamalarda oksidatif stresin sadece yüksek konsantrasyonlarda oluştuğunu göstermektedir. ©2008, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Kan Basıncı, NO Sentaz, Malondialdehit, Sıçan

ABSTRACT

Effect of Acute and Chronic N (omega)-nitro-L-arginine Administration on Plasma Nitrite/Nitrate and Malondialdehyde Levels in Rats

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of acute and chronic administrations of Nw nitro-L-arginine (L-NNA), a non-specific NOS inhibitor, on plasma levels of Nitrite/Nitrate (NOx) and Malondialdehyde (MDA) in rats.

Material and Method: A single dose L-NNA (aL-NNA, 25mg/kg i.p.) was administered and systolic blood pressure (SBP), NOx were measured at 1, 3, 24 hours. MDA were measured at 1, 24 hours. L-NNA was administered orally dose of 15mg/100ml/day (dL-NNA) and 45mg/100ml/day (yL-NNA) for 2 weeks. dL-NNA was divided into 3 subgroups: SBP, NOx and MDA levels were determined at the end of experiments in dL-NNA0 subgroup and also 24 (dL-NNA24) and 48 hours (dL-NNA48) after the cessation of chronic L-NNA administration. yL-NNA group was not divided subgroups.

Results: In the aL-NNA, SBP was higher at first and third hour which declined to the basal values at 24th hour. NOx was not change at one hour but decreased at third hour and returned to the basal levels at 24th hour. MDA were higher at first hour and remained high at 24th hour. In the long term L-NNA treated groups; both doses of L-NNA caused significant increase in SBP but NOx levels were increased only in the yL-NNA. MDA levels of dL-NNA0 were not changed but there was a significant increase in the MDA levels of the dL-NNA24, dL-NNA48 and yL-NNA.

Conclusion: Results from this study indicates that acute L-NNA application causes oxidative stress but its chronic applications caused the same effect only at high doses. ©2008, Fırat University, Medical Faculty

Key words: Blood pressure, NO Synthase, Malondialdehyde, Rats

Birçok hücrede bulunan Nitrik Oksit Sentaz (NOS) enzimleri tarafından farklı uyarılar sonucu salıverilen Nitrik Oksit (NO) fizyolojik rolleri ve karıştığı fizyopatolojik süreçler oldukça iyi tanımlanmıştır (1). Bazal ve indüklenebilir olarak salınan NO'nun yarı ömrü oldukça kısadır ve süratle reaktif oksijen türleriyle reaksiyona girerek nitrit ve nitrat gibi ürünlere dönüştüğü bilinmektedir (2). Sentezlenen NO'nun düzeyi;

metabolitlerinin plazma, serum ve idrar gibi vücut sıvılarındaki miktarlarının ölçümleriyle dolaylı olarak belirlenebileceği gibi doğrudan NO ölçümleriyle de belirlenebilmektedir (1). NOS enzimini inhibe etmek için NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve L-NNA gibi kimyasal maddeler kullanılmaktadır (3). Herhangi bir uygulama yapılmamış sıçanların plazma NOx düzeyi yaklaşık 20 mikromolar düzeyinde iken kullanılan NOS

^a Yazışma Adresi: Dr. Süleyman Oktar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Elazığ
Tel: +90 424 2370000 e-mail: suleymanoktar@yahoo.com

inhibitörünün dozuna bağımlı olarak NOx konsantrasyonu değişiklik göstermektedir (4). NOS inhibitörlerinin düşük dozda kullanımıyla organ hasarı ve gelişme bozukluğu meydana gelmezken, yüksek dozlarla yapılan NOS inhibisyonunda özellikle böbreklerde parankim ve damar hasarı olduğuna ve malign hipertansiyon geliştiğine dikkat çekilmektedir (5). MDA lipid peroksidasyonun en iyi bilinen ürünüdür. Bu molekülün miktarı, in vivo ve in vitro oksidatif stresin düzeyini belirlemek amacıyla 1960'lerden beri kullanılmaktadır (6). Kronik NOS inhibisyonu yapılan sıçanlarda plazma MDA düzeyinin arttığı gösterilmiş fakat akut doz NOS inhibisyonu ve plazma MDA düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (7).

Bu çalışmada: sıçanlarda NOS inhibitörü L-NNA'nın akut ve kronik uygulamalarının, plazma NOx ve MDA düzeylerine etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler

Bu çalışmada 76 adet erkek Wistar albino türü sıçan kullanıldı. Bu çalışmanın prosedürleri ve protokolu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul düzenlemelerine uygun olarak yapıldı. Sıçanlar 22-24 °C ve düzenli 12 saat ışık alan kontrollü sabit ortamda barındırıldı. Standart yem ve su serbest bırakıldı.

Deneyel prosedür

Sıçanlar 4 gruba ayrıldı ve bu gruplardan akut ve düşük doz kronik L-NNA uygulanan gruplardan ilaç uygulaması sürecinde farklı zamanlarda yapılan ölçümler dikkate alınarak alt gruplar oluşturuldu. Birinci grup kontrol olarak değerlendirildi ve kontrol grubu sıçanlarda sadece SKB ölçüldü ve kan örnekleri alındı (Grup kontrol, n=10). İkinci grupta akut L-NNA uygulamasının etkilerini belirlemek için sıçanlara SKB ölçümlerini takiben tek doz L-NNA uygulandı (Grup aL-NNA, n=19, 25mg/kg i.p.); bu grup daha sonra 3 alt gruba ayrılarak sırasıyla 1 (Grup aL-NNA1, n=4), 3 (Grup aL-NNA3, n=9) ve 24 saat (Grup aL-NNA24, n=6) sonra tekrar SKB ölçümleri yapıldı. Sıçanlardan 1, 3 ve 24. saatlerde kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri ikiye ayrılarak 1, 3 ve 24. saatlerde plazma NOx ölçümleri yapıldı. Bir ve 24. saatlerde plazma MDA düzeyleri ölçüldü. Üçüncü saatte sıçanlardan yeterince kan örneği alınmadığından sadece NOx ölçülebildi, MDA ölçümleri ise yapılamadı. Düşük doz kronik L-NNA uygulamasının etkilerini belirlemek için üçüncü gruba L-NNA içme suyuyla ≈15mg/100ml (Grup dL-NNA, n=19) konsantrasyonda 2 hafta süreyle uygulandı. dL-NNA grubundaki sıçanların bir kısmı 2 hafta sonunda hemen (Grup dL-NNA0, n=7), diğerleri ise L-NNA uygulamasına son verildikten 24 (Grup dL-NNA24, n=6) ve 48 (Grup dL-NNA48, n=6) saat sonra test edildiler. Yüksek doz kronik L-NNA uygulamasının etkilerini belirlemek için de dördüncü gruba L-NNA içme suyuyla ≈45mg/100ml (Grup yL-NNA, n=28) 2 hafta süreyle uygulandı ve L-NNA uygulamasına son verildikten hemen sonra sıçanların SKB ölçüldü ve kan örnekleri alındı. Çalışmada esas olarak akut L-NNA uygulamasının etkilerinin incelenmesi amaçlandığı için yL-NNA grubu altgruplara ayrılmadı.

Kan basıncı ölçümleri

Bilinci açık sıçanların kan basıncı ölçümleri kuyruktan indirekt tail-cuff metodu ile yapıldı (MAY BPHR 9610-PC TAIL-CUFF Indirect Blood Pressure Recorder, Commat Ltd. Ankara, Türkiye).

Kan örneklerinin alınması

Kan basıncı ölçümlerinden hemen sonra bütün gruplardaki sıçanlar üreteran ile (1.4 gr/kg, i.p.) anesteziyeye edilerek sol ventrikülden kan örnekleri alındı. Anestezi altında önce abdomen sonra toraks açılarak enjektör ile apekten sol ventriküle girilerek kan alındı. Alınan kan örnekleri ETDA'lı tüplere konularak 5000 g de 10 dakika süreyle santrüfüjlendi. Plazmalar ayrılarak ölçüm yapılana kadar (-20 OC) saklandı.

Plazma NOx ölçümleri

Plazma NOx ölçümleri Cortas'ın çalıştığı metoda göre yapıldı (8). Plazmalardan 250µl alınarak üzerlerine 1 ml çinko sülfat, 1,250 µl (55 mmol/l) sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra 3500g de 10 dakika boyunca santrüfüjlendi. Üstteki çözelti kısmı alınarak üzerine 2ml distile su 1 ml glisin tamponu eklenerek bakır kaplı kadmiyum granüllerinin üzerine eklendikten sonra 90 dakika boyunca karanlıkta inkübe edilerek ortamda bulunan nitrat, nitrite indirgendi. Numunelerden 2 ml alınarak üzerine 1 ml sülfanilamid 1 ml naftiletilendiamin çözeltisi 0.5 ml distile su ilave edildi ve 10 dakika bekletildikten sonra spektrofotometre ile 545 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Numunelerin konsantrasyon değerleri, elde edilen absorbans değerlerinin kalibrasyon eğrisine yerleştirilmesiyle hesaplandı.

Plazma MDA ölçümleri

Plazma MDA ölçümleri Tsaknis ve ark. nın çalıştığı metoda göre yapıldı (9). Kısaca 0.25 ml plazma alınarak üzerine HClO₄ (0.25ml 0.5M) ilave edilerek proteinler çöktürüldükten sonra saf su ilave edilerek toplam hacim 1ml ye tamamlandı. Karışım 4500 devirde (rpm) 5 dakika santrüfüjlendi. Berrak kısımdan 20 µl alınarak HPLC de analiz edildi. Analizler hareketli faz olarak 0.5gr KH₂PO₄-metanol (%65-35; pH:4 ortamı asitlendirmek için %10'luk H₃PO₄ ilave edildi.) karışımında 254 nm de SGE marka Wakosill II 5C18RS 5 µm (150X4.6mm SS) kolonu kullanılarak akış hızı 1.5mL/dakikaya ayarlanarak yapıldı.

Kullanılan kimyasal maddeler

L-NNA, N-(-1-naphthyl)-etilendiamin dihidroklorid, glisin hidroklorid Sigma Aldrich Inc. den (St. Louis, MO. A.B.D.), perklorik asit, potasyum fosfat, metanol, fosforik asit, bakır sülfat pentahidrat, sodyum nitrit, sodyum hidroksit, sülfanilamid Merk KgaA dan (Darmstadt, Almanya), granül kadmiyum Fluka Chemie den (Steinheim, İsviçre), çinko sülfat heptahidrat Carlo Erba dan (Milano, İtalya) satın alındı.

İstatistik

Elde edilen veriler ortalama±standart hata olarak 'Origin 5.0' istatistik programı kullanılarak Student-t testi ile belirlendi. p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tek doz L-NNA uygulamasının S KB, plazma NOx ve MDA düzeylerine etkisi

Sistolik kan basıncı ölçülen sürelerle ilişkili olarak 1. ve 3. saatlerde yükselmiş fakat 24. saatte düşmüştür (mmHg; kontrol 127±1.9; aL-NNA1155.5±1.7; aL-NNA3 153±1.5; aL-NNA24 147±4.8). Alınan kan örneklerinde yapılan NOx ölçümlerinde ilginç olarak 1.saatte plazma NOx değerleri değişmemiştir, ancak 3.saatte anlamlı olarak düşük bulunmuş ve 24. saatte ise plazma NOx değerleri normale dönmüştür (µmol/L; kontrol

29±0.1; aL-NNA1 30±0.2; aL-NNA3 11±0; aL-NNA24 30±0.2). Ayrıca tek doz L-NNA uygulaması plazma MDA değerlerini de kontrol grubuna göre anlamlı olarak

yükseltmiştir (ppm; kontrol 1.6±0.1; aL-NNA1 2.2±0.2; aL-NNA24 3.1±0.02), (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol ve aL-NNA alt gruplarının SKB, plazma NOx ve plazma MDA düzeyleri

Gruplar	SKB (mmHg)	NOx (µmol/L)	MDA (ppm)
Kontrol (n=10)	127 ± 1,9	29±0,1	1,6±0,1
aL-NNA ₁ (n=4)	155.5±1.7 ^a	30± 0.2	2.2±0.2 ^a
aL-NNA ₃ (n=9)	153±1.5 ^a	11±0 ^b	Belirlenmedi.
aL-NNA ₂₄ (n=6)	147±4.8	30±0.2	3.1±0.02 ^a

^a kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğuna işaret etmektedir (p<0.05).

^b kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğuna işaret etmektedir (p<0.05).

Yüksek doz kronik L-NNA uygulamasının SKB, plazma NOx ve MDA üzerine etkisi

Yüksek doz L-NNA uygulanan grubun SKB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yükselmiştir (mmHg; kontrol 127±1.9; yL-NNA 167.1±3.2). L-

NNA uygulamasının sonlandırılmasından sonra alınan plazma örneklerinde yapılan NOx ölçümlerinde NOx değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (µmol/L; kontrol 29±0.1; yL-NNA 35±0.1). Plazma MDA değerlerinin de anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur (ppm; kontrol 1.6±0.1; yL-NNA 4.2±0.2). (Tablo 2).

Tablo 2. Kontrol ve yL-NNA gruplarının SKB, plazma NOx ve plazma MDA düzeyleri

Gruplar	SKB (mmHg)	NOx (µmol/L)	MDA (ppm)
Kontrol (n=10)	127 ± 1.9	29±0.1	1.6±0.1
yL-NNA (n=28)	167.1±3.2 ^a	35±0.1 ^a	4.2±0.2 ^a

Düşük doz kronik L-NNA uygulamasının SKB, plazma NOx ve MDA üzerine etkisi

Düşük doz L-NNA uygulanan grubun SKB değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yükselmiştir (mmHg; kontrol 127±1.9, dL-NNA 156.6±2.5). Plazma NOx değerleri ise L-NNA uygulaması sonunda değişmemiş, L-NNA uygulamasına son verildikten 24 saat anlamlı olarak düşmüş fakat 48 saat sonra normale dönmüştür

(µmol/L; kontrol 29±0.1; dL-NNA0 28±0.1; dL-NNA24 24±0.1 ve dL-NNA48 26±0.1). Yine benzer şekilde düşük doz L-NNA uygulanan grupta plazma MDA düzeyi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (ppm; kontrol 1.6±0.1; dL-NNA0 1.8±0.2). İlginç olarak düşük konsantrasyon L-NNA uygulamasına son verildikten 24 ve 48 saat sonra plazma MDA düzeylerinde artış tespit edilmiştir (ppm; kontrol 1.6±0.1; dL-NNA24 2.5±0.3; dL-NNA48 2.6±0.3), (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol ve dL-NNA grubunun SKB, plazma NOx ve plazma MDA düzeyleri

Gruplar	SKB (mmHg)	NOx (µmol/L)	MDA (ppm)
Kontrol (n=10)	127.0 ± 1.9	29±0.1	1.6±0.1
dL-NNA ₀ (n=7)	156.6±2.5 ^a	28 ± 0.1	1.8±0.2
dL-NNA ₂₄ (n=6)	153.7±2.3 ^a	24± 0.1 ^b	2.5±0.3 ^a
dL-NNA ₄₈ (n=6)	144.2±6.4	26±0.1	2.6±0.3 ^a

^a kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğuna işaret etmektedir (p<0.05).

^b kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğuna işaret etmektedir (p<0.05).

TARTIŞMA

Plazma NOx düzeyleri ile NO sentez ve salıverilmesi arasında negatif bir korelasyonun söz konusu olduğu, NOS inhibitörlerinin uygulanmasıyla NO sentezinin ve buna bağlı olarak plazma NOx düzeylerinin de azaldığı bilinmektedir (1). Bu çalışmada, NOS inhibitörü L-NNA' nın tek doz uygulamasını takiben plazma NOx düzeylerinin 1. saatte değişmediği, 3. saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü ve 24 saat sonra normal değerine döndüğü tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak 1. saatte SKB yükselirken plazma NOx düzeylerinin değişmemesi NOS enzimlerinin inhibe olduğunu fakat organizmada halen var olan NOx ların etkin bir şekilde elimine olamadığını, 3. saatte SKB anlamlı olarak yüksek iken plazma NOx düzeylerinin anlamlı olarak düşmesi, NOx eliminasyonunun zamana bağımlı olduğunu düşündürmektedir.

NOS inhibitörlerinin kronik uygulamalarıyla plazma NOx değişimi arasındaki ilişkiler farklılık göstermektedir.

Uzun süreli NOS inhibitörü uygulandığında plazma NOx düzeylerinin azaldığı, arttığı veya değişmediği bildirilmiştir (7,10,14). Bu çalışma da, yüksek doz L-NNA uygulaması sonucu SKB'nın anlamlı olarak artmasına rağmen plazma NOx düzeylerinin de yükseldiği ve aynı süre fakat daha düşük doz L-NNA uygulandığında ise SKB'nın arttığı ancak plazma NOx düzeylerinin değişmediği tespit edilmiştir. İlginç olarak düşük doz L-NNA uygulamasına son verildikten 24 saat sonra plazma NOx düzeyleri anlamlı olarak düşmüş ve fakat 48 saat sonra normale dönmüştür. Çelişkili sonuçlar iNOS'un muhtemel aktivasyonu ve/veya NOx eliminasyonu ile ilişkili olabilir (10). Farklı çalışmalarda farklı NOS inhibitörlerinin uygulama süreleri ve özellikle kan örneklerinin alınma zamanı da önem arz edebilir.

Lipid peroksidasyonunun en iyi bilinen ürünü olan MDA'nın plazma düzeyi oksidatif stresin bir göstergesidir (6). Tavşanlarda akciğer iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksin

indüklü akciğer hasarında, sıçanlarda akut nekrotik pankreatitte akut L-NNA uygulamaları sonucu oksidatif hasarın bir göstergesi olarak MDA düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (11-13). Yine hipoksik hasar oluşturulan yenidoğan sıçanlarda L-NNA'nın intestinal dokuda MDA düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (14). Öncekilerden farklı olarak bu çalışmada L-NNA herhangi bir hasar oluşturulmamış sıçanlara uygulandı ve bu uygulamanın plazma MDA düzeyine etkileri incelendi. Çalışmada tek doz L-NNA uygulamasını takiben 1. saatte plazma MDA düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek çıkması ve 24. saatte de bu yükselişini devam ettirmesi, akut L-NNA uygulamasının oksidatif hasara neden olduğunu düşündürmektedir. Kronik NOS inhibisyonu uygulamasında ise sıçanların plazma MDA düzeyinin arttığını belirten çalışmaların yanı sıra NOS inhibisyonu ile plazma MDA düzeyinin değişmediğini belirten çalışmalara da rastlanmaktadır (7,15). Akut uygulamalardakine benzer şekilde dimetilnitrozamin indüklü kronik hepatit oluşturulan sıçanlara L-NNA uygulandığında karaciğer hasarının şiddetlendiği ve karaciğer MDA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (16). Bu çalışmada da, kronik L-NNA uygulamalarında, yüksek doz L-NNA uygulaması sıçanların plazma MDA düzeylerini anlamlı olarak yükseltmiştir. Plazma MDA düzeylerindeki bu

yükselme yine L-NNA'nın oksidatif hasara bağlı toksik etkisini göstermektedir. Husain'ın 8 hafta boyunca 10mg/kg, s.c. L-NAME uyguladığı sıçanların plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir yükselme olması bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir (7). Ancak, daha düşük doz L-NNA uygulamasında ise plazma MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmemiştir. İlginç olarak, bu sıçanlarda L-NNA uygulamasına son verildikten 24 ve 48 saat sonra plazma MDA düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir. Düşük doz L-NNA uygulamasında, oksidatif strese karşı bir adaptasyon gelişmesi ve fakat kronik L-NNA uygulamasına son verilmesinin de bizzat oksidatif strese yol açabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma tek doz L-NNA uygulamasını takiben zamana bağlı olarak SKB, plazma NOx ve plazma MDA düzeylerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır. Elde edilen bulgular akut L-NNA uygulamasının oksidatif strese yol açtığına işaret etmekte, kronik uygulamalarda ise yüksek doz L-NNA'nın oksidatif hasara bağlı olarak plazma MDA düzeyini arttırdığını fakat düşük doz L-NNA'nın MDA düzeyini değiştirmediğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. Clin Biochem 1998; 31 :195-220.
2. Marzinzig M, Nussler AK, Stadler J, et al.. Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. Nitric Oxide 1997; 1: 177-189.
3. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RM, Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. Hypertension 1990; 15: 486-492.
4. Nagata K, Iwasaki Y, Takemura Y, et al.. Effect of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester on Candida-induced acute lung injury. Chest 2003; 124: 2293-2301.
5. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. Hypertension 1998; 32 :958-964.
6. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15: 316-328.
7. Husain K. Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats. Pathophysiology 2003; 10: 47-56.
8. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. Clin Chem 1990; 36: 1440-1443.
9. Tsaknis J, Lalas S, Tychopoulos V, Hole M, Smith G. Rapid high-performance liquid chromatographic method of determining malondialdehyde for evaluation of rancidity in edible oils. The Analyst 1998; 123: 325-327.
10. Nava E, Lüscher TF. Hypertension in: Gabor M. Rubanyi (Editor) Pathophysiology and clinical application of nitric oxide. 1. Baskı, Amsterdam: Harwood Academic Publisher, 1999: 251-266.
11. Liang GY, Niu YM, Liu DX, Xu G, Cai QY. The protective efficacy of rabbit endogenous nitric oxide against acute rabbit lung ischemia-reperfusion injury and its mechanism. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 36: 246-248.
12. Wan M, Ling YL, Gu ZY, Zhang JL, Huang SS. Effects of endogenous nitric oxide on pulmonary artery hypertension and lung injury induced by endotoxin. Sheng Li Xue Bao. 1999; 51: 80-86.
13. Zhang Z, Sun J, Li F, Zhang S, Cui Y, Sun H, Liu S. Protective effect of nitric oxide on pancreas and its relation to sulfhydryl compounds and oxygen free radicals. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2000; 38: 928-930.
14. Kilic I, Kilic BA, Güven C, Demirpence E, Aksit MA. Role of nitric oxide in hypoxia-induced changes in newborn rats. Biol Neonate 2000; 78: 191-197.
15. Yin QF, Fu SH, He P, Xiong Y. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibition and asymmetric dimethylarginine accumulation contribute to endothelial dysfunction in rats exposed to glycosylated protein: effects of aminoguanidine. Atherosclerosis 2007; 190: 53-61.
16. Lukivskaya O, Lis R, Zwierz K, Buko V. Effect of the nitric oxide donor and the nitric oxide synthase inhibitor on the liver of rats with chronic hepatitis induced by dimethylnitrosamine. Pol J Pharmacol 2004; 56: 599-604.

Kabul Tarihi: 03.12.2007