

# Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri Ve Angiotensin Reseptör Blokörlerinin İnflamasyona Etkisi

## Effects Of Angiotensin-Converting Enzyme (Ace) İnhibitors And Angiotensin Receptor Blockers On İflammation

Fulden KÜÇÜK<sup>1</sup>, Günnur Özbakış DENGİZ<sup>2</sup>, Z. Nur BANOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Özel Muayenehane, Bursa, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Emekli

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fulden KÜÇÜK

e-mail : [drfuldenkucuk@gmail.com](mailto:drfuldenkucuk@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 02.04.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2024



Fulden KÜÇÜK <http://orcid.org/0000-0002-7929-3453> [drfuldenkucuk@gmail.com](mailto:drfuldenkucuk@gmail.com)



Günnur Özbakış DENGİZ <http://orcid.org/0000-0003-1117-3575> [gunnurozbakis@gmail.com](mailto:gunnurozbakis@gmail.com)



Zekiye Nur BANOĞLU <http://orcid.org/0000-0002-2584-5822> [zenur@hotmail.com](mailto:zenur@hotmail.com)

*Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J* 2024, 4(1): 1-8 DOI:<https://doi.org/10.58961/hmj.1463765>



### Abstract

#### Introduction

Renin-Angiotensin system is an important system which has affected on renal, cardiovascular, inflammatory and adrenal functions. Drugs blocking this system at enzyme and receptor levels are frequently used at therapies of acute myocardial infarction, congestive heart failure, hypertension, diabetic nephropathy - proteinuria. This study aimed to reveal the effects of drugs that block this system on inflammation.

#### Materials and Methods

In our study, the effects of three different doses of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors (captopril, enalapril, lisinopril) and angiotensin receptor (AT1) blocker losartan, were tested with carrageenan model on acute phase of inflammation and with cotton pellet granuloma model on chronic phase of inflammation in rats.

#### Results

In carrageenan model, at the second hours of the inflammation, while captopril (100 mg/kg) showed insignificant antiinflammatory effect, enalapril (20 mg/kg) and lisinopril (50 mg/kg) presented proinflammatory effects at rates of 33.35 % and 16.91 % (p<0.05). At same hour, losartan, 50 mg/kg, decreased the inflammation at rate of 43.69 %, this result was significant statistically, compared to control and diclofenac groups (p<0.05). In the cotton pellet model, antiproliferative effects of captopril, enalapril, lisinopril, losartan, diclofenac (25 mg/kg) and prednisolone (10 mg/kg) were calculated at rates of 35.78 %, 36.87 %, 24.06 %, 30.19 %, 58.36 % and 55.11 %, respectively, and these results were significant statistically, compared to control group (p<0.05).

#### Conclusion

ACE inhibitors presented the proinflammatory effects in carrageenan induced acute paw oedema model, significant antiproliferative effects in chronic inflammation models. Losartan, Angiotensin receptor blocker, showed significant antiinflammatory effects in both acute and chronic inflammation models. It was thought that AT1 receptors had played important role in these effects of losartan.

#### Keywords

Captopril, enalapril, losartan, paw edema, cotton pellet, inflammation

### Özet

#### Amaç

Renin Anjiotensin Sistemi(RAS) renal, kardiyovasküler, inflamatuvar ve adrenal fonksiyonlara etki eden önemli bir sistemdir. Bu sistemi enzim ve reseptör düzeyinde bloke eden ilaçlar, akut myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabetik nefropati-proteinüri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, bu sistemi bloke eden ilaçların inflamasyon üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır.

#### Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda üç farklı dozda uygulanan Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril, lisinopril) ve Anjiotensin reseptör (AT1) blokleri losartan'ın inflamasyonun akut fazına etkileri karragenin inflamasyon modelinde, kronik fazına etkileri ise koton pellet granüloma modelinde sıçanlarda test edildi.

#### Bulgular

Karragenin modelinde, inflamasyonunun 2. saatinde kaptopril (100 mg/kg) önemsiz bir antiinflamatuvar etki yaparken, enalapril (20 mg/kg) ve lisinopril (50 mg/kg) %33.35, ve %16.91 oranlarında proinflamatuvar etki yapmışlardır (p<0.05). Losartan(50 mg/kg) aynı saatte inflamasyonu % 43.69 oranında azaltmıştır, bu azalma kontrol ve diklofenak gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).Koton pellet modelinde, kaptopril, enalapril, lisinopril, losartan, diklofenak (25 mg/kg) ve prednisolon'un (10 mg/kg) antiproliferatif etkileri sırasıyla % 35.78, % 36.87, % 24.06, %30.19 % 58.36 ve % 55.11 olarak saptanmıştır ve bu sonuçlar kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

#### Sonuç

ADE inhibitörleri akut pençe ödemi modelinde proinflamatuvar, kronik inflamasyon modelinde belirgin antiproliferatif etki sergilemiştir. Losartan, hem akut hem kronik modelde önemli derecede antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan'ın bu etkisinde AT1 reseptörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

#### Anahtar Kelimeler

Kaptopril, enalapril, losartan, pençe ödemi, koton pellet, inflamasyon

## GİRİŞ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabetik nefropati ve ona bağlı proteinüri, akut myokard infarktüsü (MI) tedavisi ve sekonder profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ADEİ'lerden sonra Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)'de tedavide aynı amaçla kullanılmak üzere piyasaya girmiştir (1). ARB'ler hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde ADEİ'ler kadar etkilidirler. ADEİ'ler gibi diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi de azaltırlar.

ADEİ ve ARB'lerin başta kardiyovasküler olmak üzere söz konusu etkilerinin mekanizması konusunda birçok teori öne sürülmektedir. Anjiyotensin (Ang) II oluşumunun azalması sonucu renin anjiyotensin sistemi (RAS) sistem etkinliğinin azalması, ADE tarafından inaktive edilen bradikinin düzeyinin artması sonucu oluşan vazodilatasyon, antihipertansif etkiyi açıklamakta kısmen yeterli olsa bile diğer etkileri açıklamada yetersiz kalır. Hipertansiyon, ateroskleroz ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler bozuklukların oluşumunda pekçok mekanizmanın katkısı kabul edilir. Bunlardan büyük çoğunluğu damar endotelindeki bozukluklarla direkt veya indirekt ilişkilidir.

RAS'ın primer organı böbreklerdir (hormonal renin-anjiyotensin sistemi: HRAS). Ancak bunun dışında kalp, damar, beyin, pankreas gibi organlar başta olmak üzere pek çok dokuda da yerel anjiyotensinler oluşmaktadır. Buna doku anjiyotensin sistemi (DRAS) adı verilir (2). Bu dokularda ADE ve anjiyotensinlerin oluşumunu sağlayan katepsin G, kininaz enzimleri gibi birçok enzimin varlığı gösterilmiştir (3).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), hem anjiyotensin hem de bradikinin yollarında önemli bir rol üstlenmektedir. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Ang II'nin oluşumunu bloke ederken, vazodilatatör bir peptid olan bradikininin (BK) de yıkılımını önlerler. Kininler güçlü vazodilatatör maddelerdir. Ayrıca bradikinin, nitrik oksid (NO) yapımını sağlayan nitrik oksid sentaz enziminin aktivitesini artırarak ve siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini uyularak da vazodilatasyona yol açar. Böylece hem mikrovasküler akımı hem de makromoleküllerin geçişini artırır. Aynı zamanda bradikinin düz kas hücre proliferasyonunu ve trombosit agregasyonunu önler, fibrinolizise yol açar. Bu etkilerinin dışında kininler, lökositlerin dokuya geçişini ve fagositozu stimüle ederler. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin

salınımını da uyarırlar.

ADEİ'lerin bu etkileri nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmasını açıklamada ileri sürülen varsayımlar ile büyük ölçüde örtüşmektedir (4,5).

İnflamasyonun fizyopatolojisinde; hemodinamik değişiklikler, lökositlerin infiltrasyonu ve histamin, serotonin, bradikinin ve diğer plazma kininleri, nitrik oksid ve sitokinler gibi pek çok inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması rol alır. Alzheimer, romatoid artrit, osteoartrit, tendinit, psöriazis ve ateroskleroz gibi birçok hastalığın patogeneğinde rolü olan inflamasyon, uyarıların başlattığı ve dokuya zarar veren etkenin ortadan kaldırılıp, dokunun onarımını hedef alan fizyopatolojik bir süreçtir. Astma, alerji, romatoid artrit gibi pek çok inflamatuvar süreçte, endotoksik şok ve akut pankreatit gibi hastalıkların fizyopatolojilerinde kininler rol alır. ADE aynı zamanda başta bradikinin olmak üzere plazma kininlerinin yıkımında da rol alır ki bu nedenle "kininaz" enzimi olarak da bilinir. Bu açıdan bakıldığında ADE inhibisyonu dokuda başta bradikinin olmak üzere plazma kinin artışına neden olarak inflamasyonu artırması beklenir (6,7). ADEİ'ler ve ARB'lerin inflamasyon modellerindeki etkileri ile ilgili çok az sayıda çalışma yapılmış olduğu gibi, bu araştırmaların sonuçları da birbirleri ile çelişmektedir. Bu çalışmalarda kullanılan modeller genellikle, deneysel artrit (8), üveit (9-11) ve diğer bazı inflamatuvar göz hastalıkları (12) modelleri gibi dolaylı olarak kronik inflamasyonu gösteren modellerdir. Çok geniş kapsamlı literatür taraması yapmamıza rağmen sıçan pençe ödemi modeli kullanılarak ADEİ veya ARB ile yapılan az sayıda araştırma bulundu (13-18). Söz konusu araştırmaların bazılarında proinflamatuvar etki ile inflamasyonu artırdıklarını (13,14,16-19), bir kısmında ise antiinflamatuvar etki ile inflamasyonu azalttıkları ileri sürülmektedir (8-12,19,20).

Tez çalışmamızın amacı, bu çelişkili ve yetersiz araştırmalara bir açıklık getirmek ve ADEİ'lerin inflamasyon üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla kimyasal yapı, metabolizasyon ve kuşak farkı gösteren kaptopril, enalapril ve lizinopril olmak üzere üç ADEİ'yi kullanarak aralarındaki farkı belirlemeye çalıştık. Aynı zamanda bir AT1 selektif antagonisti olan Losartan'ın inflamasyon üzerindeki etkileri de belirleyerek inflamasyon ile ilgili etkilerde anjiyotensin reseptörlerinin rolünü belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Enalapril (Deva A.Ş.), Kaptopril (Deva A.Ş.), Lizinopril (Eczacıbaşı A.Ş.),

Losartan (Merck), Diklofenak sodyum (Deva A.Ş.), Prednisolon (Fako A.Ş.) ve Karragenin (Sigma) kullanıldı. Kullanılan sıçanlar Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Ünitesinden sağlandı. Denekler, söz konusu ünite standart şartlarda normal oda sıcaklığında (220C) barındırıldı ve beslendi (12/12 saat aydınlık/karanlık- standart yem ve su). Ağırlıkları 170-250 gr arasında değişen 150 adet erkek Wistar sıçan rastgele seçilerek, altışar denekten oluşan toplam 25 gruba ayrıldı. Bu gruplardan 18 tanesinde akut inflamasyon modeli, 7 tanesinde ise kronik inflamasyon modeli uygulandı.

Akut inflamasyon modeli uygulananlar: 18 grubun 16 tanesi dört alt gruba ayrıldı. Her bir grubun kendi içinde birinci grubu kontrol olurken, diğer üçüne farklı dozlarda ADEİ'ler ve ARB verildi. Kalan iki grubun birincisi Diklofenak için kontrol grubu olurken, diğerine 25 mg/kg Diklofenak uygulandı. İnflamasyon oluşumu günlük veya mevsimlik şartlara göre değişebildiği ve tüm deneylerin aynı gün yapılması mümkün olmadığı için, her gruba aynı anda çalışılan ayrı bir kontrol grubu oluşturuldu.

Gruplar:

- 1.grup: Kaptopril grubu a. kontrol b. 1 mg/kg c.10 mg/kg d.100 mg/kg
- 2.grup: Enalapril grubu a. kontrol b. 5 mg/kg c.10 mg/kg d.20 mg/kg
3. grup: Lizinopril grubu a. kontrol b.10 mg/kg c.20 mg/kg d.50 mg/kg
4. grup: Losartan grubu a.kontrol b.1 mg/kg c.10 mg/kg d.50 mg/kg
5. grup: Diklofenak grubu. a.kontrol b. 25 mg/kg

### Deneyde Uygulanan İnflamasyon Modelleri

**Karrageninle oluşturulan akut inflamasyon modeli:** Hayvanların ağırlıkları tespit edildikten sonra, sağ arka ayakları eklem yerinden kalem ile çizildi. Bunu takiben tüm hayvanların normal sağ arka ayak hacimleri hidropletismometre ile ölçülerek kaydedildi (21-22-23) . Kontrol grubundaki deneklere 1ml distile su, 1., 2. ve 3. gruba ADEİ ve 4. gruba ARB'nin üç farklı dozu, kg başına hesaplanarak, 1 ml distile su içinde çözülüp intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı miktarda distile su ip olarak verildi. Bunu takiben 30 dakika sonra tüm gruplardaki hayvanların sağ arka pençelerine % 1'lik karragenin solüsyonundan 0,1 ml enjekte edildi. Böylece akut inflamasyon oluşturuldu. Karrageninin oluşturduğu pençe ödem ölçümü karragenin uygulanmasından 1 saat sonra başlayarak birer saatlik aralıklarla altı kez hidropletismometre ile ölçüldü. Elde edilen ölçümler ilk

ölçümlere göre yüzde artışı olarak hesaplandı. Kullanılan ilaçlara ait sonuçlar kontrol ve diklofenak grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı ve akut inflamasyondaki etkileri belirlendi.

**Koton pellet granüloma kronik inflamasyon testi:** ADEİ ve ARB'lerin kronik inflamasyondaki etkilerini araştırmak için koton pellet (pamuk bilye) yöntemi kullanıldı (24). Her bir ilaç için tek doz, pençe ödemi metodunda kullanılan, ilacın maksimum dozunun etkisi araştırıldı. Buna göre üç ADEİ, bir ARB, bir diklofenak, bir prednisolon ve bir kontrol grubu olmak üzere toplam yedi grup sıçanla çalışıldı. Her grup altı sıçandan oluşturuldu.

**Gruplar:** 1. grup: Kontrol 2. grup: 25 mg/kg Diklofenak 3. grup: 10 mg/kg Prednisolon 4. grup: 100 mg/kg Kaptopril 5. grup: 20 mg/kg Enalapril 6. grup: 50 mg/kg Lizinopril 7. grup: 50 mg/kg Losartan uygulandı. Denekler ilaçların enjeksiyonundan 30 dakika sonra, 45 mg/kg ketamin ve 15 mg/kg ksilazin ile anestezi edildiler. Steril şartlarda hazırlanan  $10 \pm 1$  mg ağırlığındaki pamuk bilyeler, anestezi altındaki hayvanların interskapüler bölgesindeki cilt altına yerleştirildiler. Bu işlemi takiben ADEİ'leri, ARB'yi, diklofenak ve prednisolon dozları deneklere bir hafta boyunca günde tek doz ip olarak verildi. Sekizinci gün denekler tartıldı. ADEİ'lerin ve ARB'nin antiproliferatif etkileri diklofenak, prednisolon ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Analizler

Ödem miktarı her denek için aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır ve ortalaması alınmıştır. Yüzde inflamasyon oranı (%) =  $(V_t - V_0) / V_0 \times 100$   $V_0$ : Karragenin enjeksiyonu yapılmadan önceki pençe volümü (ml)  $V_t$ : Karragenin enjeksiyonundan t saat sonraki pençe volümü (ml) İlacın antiinflamatuvar aktivite oranı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır. Antiinflamatuvar aktivite (%) =  $(1 - D/C) \times 100$  D: İlaç uygulanmasını takiben sıçan pençe volümündeki değişim oranı C: Kontrol grubundaki sıçan pençe volümündeki değişim oranı. Elde edilen veriler ortalama (Ort)  $\pm$  standart hata (SH) olarak gösterilmiştir. İki denekten fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında varyans analizi ve posthoc LSD testi kullanılmıştır. LSD testinde gruplar kontrol grubuna oranla ve kendi içlerinde dozlar arası etki farklılıklarına göre, antiinflamatuvar etki gösteren gruplar Diklofenak ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir.

### BULGULAR

#### ADEİ'ler ve Losartan'ın Akut İnflamasyona Etkileri:

**Tablo 1**'de tüm ilaç gruplarının kendi karragenin ödem

grubu (kontrol) ortalamalarına göre hesaplanan antiinflamatuvar aktivite oranları görülmektedir.

**Tablo 1. Tüm grupların kendi kontrol grubuna oranla % inflamasyon aktivite oranları.**

Grup Adı	İnflamatuvar aktivite yüzdesi*					
	1.saat	2.saat	3.saat	4.saat	5.saat	6.saat
Kaptopril 1 mg/kg	-4,94	5,63	5,37	2,35	1,34	5,22
Kaptopril 10 mg/kg	-2,14	8,1	9	12,71	8,6	10,25
Kaptopril 100 mg/kg	-2,46	17,75	16,54	13,45	10,74	19,38
Enalapril 5 mg/kg	-6,98	-14,26	-0,98	-3,64	-15,34	-56,71
Enalapril 10 mg/kg	-36,95	-33,82	-27,76	-17,82	-26,76	-79,69
Enalapril 20 mg/kg	-38,81	-33,35	-32,63	-9,72	-21,99	-78,95
Lizinopril 10 mg/kg	1,98	4,16	10,23	6,05	-4,88	-5,49
Lizinopril 20 mg/kg	0,24	-2,74	-7,73	-7,93	-21,8	-20,83
Lizinopril 50 mg/kg	-3,71	-16,91	-11,77	-14,96	-35,52	-29,61
Losartan 1 mg/kg	25,84	41,47	33,28	37,51	32,56	37,04
Losartan 10 mg/kg	53,34	42,18	32,79	33,01	33,69	37,81
Losartan 50 mg/kg	54,95	43,69	37,79	39,71	36,76	40,2
Diklofenak 25 mg/kg	27,95	35,9	40,9	48,99	54,22	60,87

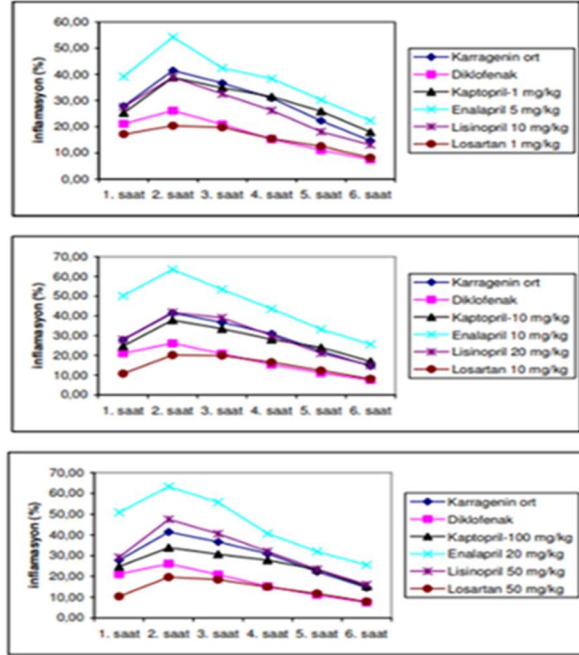
\* eksi değerler inflamatuvar etki artışını göstermektedir

Görüldüğü gibi akut etkileri araştırılmak amacı ile üç doz uygulanan ADE inhibitörlerinden kaptopril ile lizinopril en düşük dozları ile karrageninin oluşturduğu pençe ödemi etkilemezlerken enalapril tam tersine ödemi artırmış, Losartan ise diklofenak'a yakın derecede antiinflamatuvar etki yaparak ödemi azaltmıştır. Artan dozlar ile sonuçlar değişmemiş kaptopril'in antiinflamatuvar etkisi biraz artarken enalapril'in inflamatuvar etkisi önemli düzeyde artmıştır. Losartan dozlarında özellikle ilk periyotlarda daha bariz görülmek üzere diklofenak'tan daha fazla antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan hem bradikinin düzeyini etkilemediği için hem de anjiotensinin inflamatuvar etkisinde rol oynadığı bilinen AT1 reseptörlerini bloke ettiği için güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir (Şekil 1).

#### ADEİ'ler ve Losartan'ın Kronik İnflamasyona Etkileri:

Koton pellet yöntemi sonuçlarına göre sıçanlarda cilt altına yerleştirilen pamuk bilyeler sekizinci günde çıkarılıp ölçüldü. Diklofenak prednizolon'a oranla biraz daha önemli derecede, ama her ikisi de kontrole oranla önemli derecede antiproliferatif etki göstermişler, kronik inflamasyonu azaltmışlardır. Kaptopril hem yaş hem de kuru ağırlığı önemli düzeyde azaltmıştır ( $p<0.005$ ). Pamuk bilyelerin yaş ağırlığını  $132.90 \pm 14.63$  mg'a ve kuru ağırlığını  $36.17 \pm 3.52$  mg'a indirmiştir. Bu sonuçlar kaptopril'in diklofenak ve prednizolon'a oranla daha az ama kontrole oranla önemli

derecede antiproliferatif etki yaptığını göstermektedir. Enalapril yaş ağırlığı kaptopril'e oranla daha az ( $p<0.01$ ) ama kuru ağırlığı kaptopril'den fazla azaltmıştır ( $p<0.005$ ).



**Şekil 1:** ADE inhibitörleri ve Losartan'ın karragenin ile oluşturulan pençe ödeminde kullanılan üç farklı doz düzeyinde etkileri ve Diklofenak ile karşılaştırılması

Lizinopril de bir miktar antiproliferatif etki yapmış ama bu yaş ağırlıkta istatistiksel olarak anlamsız, kuru ağırlıkta ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Losartan, bu modelde pamuk bilyelerin yaş ve kuru ağırlıklarını önemli derecede azaltmış ama bu azalmanın kaptopril ve enalapril'e oranla daha az olduğu gözlenmiştir. (Yaş ağırlık  $p<0.05$ , kuru ağırlık  $p<0.01$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2: ADEİ, ARB, Diklofenak ve Prednisolonun inflamasyonun proliferasyon fazına etkileri**

Grup Adı	N	Doz (mg/kg)	Pamuk Ağırlığı (mg)	Yaş Ağırlık Ort ± SH (mg)	Antiproliferatif Etki % (Yaş)	Kuru Ağırlık Ort ±SH (mg)	Antiproliferatif Etki % (Kuru)
Kontrol	6	-	10 ± 1	204.95 ± 27.90	-	56.31 ± 8.45	-
Diklofenak	6	25	10 ± 1	79.80 ± 3.36 a***	61.06	23.45 ± 1.60 a***	58.36
Prednisolon	6	10	10 ± 1	102.28 ± 10.17 a***	50.09	25.28 ± 1.50 a***	55.11
Kaptopril	6	100	10 ± 1	132.90 ± 14.63 a*** b*	35.15	36.17 ± 3.52 a***	35.78
Enalapril	6	20	10 ± 1	133.77 ± 13.05 a** b*	34.73	35.55 ± 2.85 a*** b*	36.87
Lizinopril	6	50	10 ± 1	161.95 ± 22.99 b*** c*	20.98	42.77 ± 4.67 a* b*** c*	24.06%
Losartan	6	50	10 ± 1	150.68 ± 11.16 a*b**c*	26.48	39.32 ± 2.31 a**b*c*	30.19

a: Kontrolle göre b: Diklofenak'a göre c: Prednisolona göre karşılaştırıldığında  
\*p<00.5 \*\*p<00.1 \*\*\*p<000.5

### TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, ADEİ'lerden kaptopril, enalapril ve lizinopril ile AT1 reseptör blokajı yapan losartan'ın, akut ve kronik inflamatuvar cevaba verdikleri yanıtlar incelenmiştir.

Akut inflamasyondaki etkilerini değerlendirmek için karragenin ile oluşturulan pençe ödemi testinde kaptopril'in her üç dozu ile ilk saatte az da olsa inflamatuvar etki gözlenirken ikinci saatte başlayan ve 6 saat boyunca süren önemsiz bir antiinflamatuvar etki saptanmıştır. Enalapril ise, her üç dozu ile inflamasyonu artırmış ve proinflamatuvar etki göstermiştir. Bu etki özellikle 10 ve 20 mg/kg dozlarında 1., 2. ve 6. saatlerde anlamlı olarak saptanmıştır. Lizinopril karrageninin inflamatuvar yanıtını en düşük dozunda (10 mg/kg) tüm periyotlar boyunca önemsiz derecede azaltırken, diğer iki dozunda ise enalapril gibi inflamatuvar etki yaparak oluşturulan pençe ödemi ölçüm yapılan tüm periyotlar boyunca artırmıştır. Bu artış özellikle 50 mg/kg uygulamasını takiben 2. ve 5. saatlerde önemli düzeye ulaşmıştır. Losartan'ın her üç dozu ile tüm periyotlarda anlamlı antiinflamatuvar etki saptanmıştır. İlaçların, kronik inflamasyondaki etkilerinde ise, Kaptopril koton pelletlerin hem yaş hem de kuru ağırlığı önemli düzeyde azaltırken, enalapril yaş ağırlığı kaptoprile oranla daha az ama kuru ağırlığı kaptopril'den fazla azaltmıştır. Lizinopril de bir miktar antiproliferatif etki yapmış ama bu yaş ağırlıkta anlamsız, kuru ağırlıkta ise anlamlı bulunmuştur. Losartan'ın ise pamuk bilyelerin yaş ve kuru

ağırlıklarını önemli derecede azalttığı ama bu azalmanın kaptopril ve enalapril'e oranla daha az olduğu saptanmıştır. Bulgularımız ADEİ'lerin akut modelde inflamasyonu artırdıklarını göstermiştir. Bu yönden en güçlü etkiyi enalapril göstermiş, kaptopril'in etkisiz kalmıştır. Bu durum kininaz enzim inaktivasyonu nedeni ile bradikinin ve diğer bazı proinflamatuvar prostaglandinlerin düzeyini artırmaları ile açıklanabilir. ARB olan Losartan her iki modelde de güçlü antiinflamatuvar etki göstermiştir. Losartan'ın artan dozlarda özellikle ilk periyotlarda daha bariz görülmek üzere diklofenak'tan daha fazla antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Losartan hem bradikinin düzeyini etkilemediği için ve hem de anjiotensinin inflamatuvar etkisinde rol oynadığı bilinen AT1 reseptörlerini bloke ettiği için iki farklı mekanizma ile güçlü antiinflamatuvar etki gösterebilmiştir. Rahvagendre ve arkadaşları pençeye lokal olarak verilen losartan'ın kendi başına ödem yapmadığını ama karragenin ile birlikte uygulandığında ödemi artırdığını bildirmektedir ve Ang II'nin ve reseptörlerinin inflamasyondaki rolüne işaret etmektedir. Bizim sonuçlarımıza ters düşen bu durumu açıklamakta zorluk çekerek bloke edilemeyen AT2 reseptörleri aracılığı ile olabileceğini veya bilinmeyen bir mekanizma ile inflamasyon yolaklarının uyarılmasına bağlı olduğu varsayımını ileri sürmektedir (13).

ADEİ'ler kronik kullanımda aynı losartan gibi güçlü antiinflamatuvar etki göstermişlerdir. Gerek hipertansiyon gerekse konjestif kalp yetmezliği tedavisinde ve diyabetik nefropati gibi endikasyonlarda etkinin görülmesi için belli

bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu da bizim bulgularımızı desteklemektedir. Bradikinin üzerinden oluşan etkiler çok kısa sürede oluşmakta, bu etki inflamasyonu artırmakta ama uzun süreli kullanımda bradikinin artışı dışındaki diğer mekanizmalar aracılığı ile antiinflamatuvar etki yapmaktadır. Losartan'ın akut durumda bile antiinflamatuvar etki yapmış olması ARB lehine bir bulgu ve tedavide tercih nedeni gibi görülmektedir. Ancak her iki grup ilaç da tedavide uzun süreli kullanıldıkları için bu durum tedavi açısından birbirine bir üstünlük oluşturmamaktadır. Akut modelde ADEİ'lerin tersine güçlü antiinflamatuvar etki gösteren losartan'ın kronik olarak uygulandığında ADEİ'lerden daha az antiproliferatif ve antiinflamatuvar etki göstermesi, inflamasyonun kronik fazında sadece AT1'lerin değil farklı birçok reseptör veya mekanizmanın varlığı olduğu düşündürmektedir. Bilindiği üzere ADEİ'lerin kardiyovasküler endikasyonlarda etki göstermeleri için belli bir kullanım süresine gereksinim duyulmakta ve zaman içinde etkileri ortaya çıkmaktadır. Aynı durumun ADEİ'lerin inflamasyonun kronik fazındaki etkileri içinde geçerli olduğu düşünülmektedir. Bulgularımız, ADEİ ve ARB'lerin önemli derecede antiinflamatuvar etkilerinin varlığını gösterdiği gibi, kardiyovasküler etkilerinde antiinflamatuvar etkinin rolünün de önemli olabileceğini düşündürmektedir. Kaptopril ve enalapril'e oranla daha yeni kuşak olan lizinopril ve losartan'ın kronik antiinflamatuvar etkisinin daha az oluşu, yeni kuşak ilaçların etkilerinin özellikle kardiyovasküler sisteme selektif olduğunu, kaptopril ve enalapril'in kinin-anjiyotensin sistemini daha yaygın olarak etkilediğini göstermektedir ve bu konudaki bilgilerle örtüşmektedir (3). Bu durum öksürük gibi yan etkilerinin azlığının da nedenidir.

### SONUÇ

Akut inflamasyonda doza ve kullanılan ADE inhibitörüne göre proinflamatuvar veya inflamatuvar etki gösterebilen ADE inhibitörlerinin kronik inflamasyon modelinde antiproliferatif ve dolayısı ile antiinflamatuvar etki gösterdiği, ARB olan Losartan'ın hem akut hem de kronik olarak antiinflamatuvar etki yaptığı saptanmıştır. Buradan hareketle kardiyovasküler etkinliklerini de damar endoteli,

myokard, böbrek ve benzeri etkin oldukları hücrelerdeki lokal antiinflamatuvar etkileri ile açıklamak olasıdır. Ayrıca bir başka çıkarım da, kardiyovasküler endikasyonlarda kullanılırken, bir ilaçla iki endikasyon prensibinden hareketle beraberinde inflamatuvar hastalıkları olanlarda, seçici kullanım sağlayacağı gibi inflamasyon gelişimine profilaktik etki yapıyor olmaları da etkin ve değerli bir ilaç grubu olarak uzun yıllar tedavide kalacaklarının bir göstergesidir.

#### **Etik Beyanname:**

**Çalışmanın etik kurul onayı, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan 22.02.2007 tarih ve 2007/01 sayılı karar ile onay almıştır.**

#### **Çıkar Çatışması:**

**Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.**

#### **Financial Destek:**

**Yoktur.**

#### **Yazar Katkısı:**

**Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuşlardır.**

**Makale 2009 yılı Türk farmakoloji derneği kongresinde poster olarak sunulmuştur.**

### Kaynaklar

1. Kayaalp, S. O.: Antihipertansif İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11 ed. Edited by Kayaalp, S. O.: Ankara: Hacettepe-Taş, chapt. 38, pp 372-378, 2005.
2. Yılmaz, E. D. and Kayaalp, S. O.: Peptid Yapılı Otokoidler ve Nitrik Oksid. In: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11 ed. Edi: Kayaalp, S.O.: Ankara: Hacettepe-Taş Kitapevi, chapt. 88, pp 1265-1298, 2005.
3. Sharma, J. N.: Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. Arch Med Res, 37: 299, 2006.
4. Dandona, P., Dhindsa, S., Ghanim, H., and Chaudhuri, A.: Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade 3. J Hum Hypertens, 21: 20, 2007.
5. Schmieder, R. E.: Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers 6. Am J Hypertens, 18: 720, 2005.
6. Bhoola, K. D., Figueroa, C. D., and Worthy, K.: Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. Pharmacol Rev, 44: 1, 1992.
7. Ferreira, S. H., Moncada, S., Parsons, M., and Vane, J. R.: Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. Br J Pharmacol, 52: 108P, 1974.
8. Agha, A. M. and Mansour, M.: Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B(4), and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudate of arthritic rats: evidence of antiinflammatory activity. Toxicol Appl Pharmacol, 168: 123, 2000.
9. Ilieva, I., Ohgami, K., Jin, X. H., Suzuki, Y., Shiratori, K., Yoshida, K. et al.: Captopril suppresses inflammation in endotoxin-induced uveitis in rats. Exp Eye Res, 83: 651, 2006.
10. Miyazaki, A., Kitaichi, N., Ohgami, K., Iwata, D., Jin, X. H., Iwabuchi, K. et al.: Anti-inflammatory effect of angiotensin type 1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 246: 747, 2008.
11. Nagai, N., Oike, Y., Noda, K., Urano, T., Kubota, Y., Ozawa, Y. et al.: Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by blocking the angiotensin II type 1 receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci, 46: 2925, 2005.
12. Zheng, Z., Chen, H., Xu, X., Li, C., and Gu, Q.: Effects of angiotensin- converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. Exp Eye Res, 84: 745, 2007.
13. Raghavendra, V. and Kulkarni, S. K.: AT1 receptor antagonism enhances angiotensin-II-facilitated carrageenan-induced paw edema. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 22: 633, 2000.
14. Damas, J., Liegeois, J. F., and Simmons, W. H.: Potentiation of the pro-inflammatory effects of bradykinin by inhibition of angiotensin-converting enzyme and aminopeptidase P in rat paws. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 354: 670, 1996.
15. Blais, C., Jr., Leclair, P., Molinaro, G., and Adam, A.: Absence of effect of chronic angiotensin II type 1 receptor blockade on endogenous kinin concentrations- induced paw edema model in the rat. Peptides, 20: 343, 1999.
16. Boura, A. L. and Svolmanis, A. P.: Converting enzyme inhibition in the rat by captopril is accompanied by potentiation of carrageenin-induced inflammation. Br J Pharmacol, 82: 3, 1984.
17. Suda, H., Yamauchi, H., and Iso, T.: [Potentiative effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on carrageenan-induced edema in rats]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 80: 517, 1982.
18. Decarie, A., Adam, A., and Couture, R.: Effects of captopril and Icatibant on bradykinin (BK) and des [Arg9] BK in carrageenan-induced edema. Peptides, 17: 1009, 1996.
19. Campos, M. M., Cabrini, D. A., Cardozo, A. H., Rae, G. A., Toro, J. H., and Calixto, J. B.: Changes in paw oedema triggered via bradykinin B(1) and B(2) receptors in streptozotocin-diabetic rats. Eur J Pharmacol, 416: 169,



2001.

20. Kurihara, T., Ozawa, Y., Shinoda, K., Nagai, N., Inoue, M., Oike, Y. et al.: Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) blocker, telmisartan, via modulating AT1R and AT2R signaling in retinal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 5545, 2006.
21. Gepdiremen, A., Mshvildadze, V., Suleyman, H., and Elias, R.: Acute and chronic antiinflammatory effects of *Hedera colchica* in rats 1. *J Ethnopharmacol*, 94: 191, 2004.
22. Özbek, H. and Öztürk, A.: Antiinflamatuvar Etkinliğin ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. *Van Tıp Dergisi*, 10: 23, 2003.
23. Marzocco, S., Di, P. R., Serraino, I., Sorrentino, R., Meli, R., Mattaceraso, G. et al.: Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *Eur J Pharmacol*, 484: 341, 2004.
24. Tandon, V. R. and Gupta, R. K.: *Vitex negundo* Linn (VN) leaf extract as an adjuvant therapy to standard anti-inflammatory drugs. *Indian J Med Res*, 124: 447, 2006.