



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MERKEZİ YOLLA UYGULANAN ÜRİDİN VE ÜRİDİN NÜKLEOTİDLERİNİN
KARDİYOVASKÜLER PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Berna SALMAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2022



**T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MERKEZİ YOLLA UYGULANAN ÜRİDİN VE ÜRİDİN NÜKLEOTİDLERİNİN
KARDİOVASKÜLER PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Berna SALMAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet CANSEV

Bursa – 2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Kan Basıncı ve Düzenlenmesi.....	2
Üridinin Yapısı ve Genel Özellikleri.....	9
Üridin ve Üridin Nükleotidlerinin Bilinen Etkileri ve Kullanım Alanları.....	14
Merkezi Kardiyovasküler Kontrol.....	17
Gereç ve Yöntem.....	18
Bulgular.....	23
Tartışma ve Sonuç	43
Kaynaklar	51
Teşekkür	57
Özgeçmiş	58

ÖZET

Üridin, dolaşımda serbest halde veya nükleotidlerin yapısında bulunan endojen bir nükleoziddir. Bu çalışmada intraserebroventriküler (i.s.v.) yolla uygulanan üridin ve nükleotidlerinin kardiyovasküler parametrelere etkileri ile muhtemel etki mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 120 adet 4-6 aylık Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Etki incelemesi için üridin, UMP, UDP ve UTP 0.1, 0.5 ve 1 mikromol (μmol) olmak üzere üç farklı dozda uygulanmıştır. Kan basıncı ve kalp hızı değerleri 60 dakika boyunca kaydedilmiştir.

Mekanizma araştırmaları için üridin ve nükleotidlerinin en etkin bulunan dozunun enjeksiyonundan 15 dakika önce i.s.v. yolla P2Y reseptör antagonistleri (MRS2578, PPTN hidroklorür ve ARC-118925xx) enjekte edilerek kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alınmıştır. Ayrıca katekolaminler, oksitosin ve vazopressin analizleri için 0, 5, 10, 30 ve 60. dakikalarda kateter yoluyla kan toplanmıştır.

Üridin ve UMP'nin kan basıncı ve kalp hızı üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. UDP ve UTP'nin doz-yanıt gruplarında kalp hızını değiştirmedeği, kan basıncını ise doza bağlı olarak anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur. P2Y reseptör antagonistleri ile ön tedaviler ise en etkin dozda (1 μmol) elde edilen kan basıncı artışını geri çevirmiştir. UDP ve UTP'nin en etkin dozunda serum vazopressin ve oksitosin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, katekolamin düzeylerinin ise değişmediği belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları, merkezi yolla uygulanan UDP ve UTP'nin sıçanlarda kan basıncını anlamlı olarak artırdığını ve bu artışlara P2Y reseptör aktivasyonunun aracılık ettiğini literatürde ilk kez göstermektedir. Gözlenen etkilerin vazopressin ve oksitosin düzeylerindeki artışlarla ilişkili olması muhtemeldir. Bulgularımız, kan basıncının merkezi düzenlemesinde

pirimidinerjik reseptör aktivasyonunun önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Üridin, üridin nükleotidleri, kan basıncı, kalp hızı, P2Y reseptörleri

ABSTRACT

Uridine is an endogenous nucleoside which exists freely in the circulation or within the structure of nucleotides. In this study, we aimed to investigate the effects of intracerebroventricularly (i.c.v.) administered uridine and its nucleotides on cardiovascular parameters and possible mechanisms of action.

In the study, 4-6 months old male Sprague Dawley rats (n=120) were used. To analyze cardiovascular effects uridine, UMP, UDP and UTP were applied in three different doses as 0.1, 0.5 and 1 micromol (μmol). Blood pressure and heart rate values were recorded for 60 minutes.

To investigate mechanism of action, P2Y receptor antagonists (MRS2578, PPTN hydrochloride and ARC-118925xx) were injected i.c.v. 15 minutes before the injection of the most effective dose of uridine nucleotides and blood pressure and heart rate were recorded. In addition, blood was collected via the catheter at 0, 5, 10, 30 and 60 minutes for catecholamines, oxytocin and vasopressin analyses.

No significant effect of uridine and UMP on blood pressure and heart rate was found. While UDP and UTP did not change heart rate in dose-response groups, they increased blood pressure significantly in a dose-dependent manner. Pretreatment with P2Y receptor antagonists reversed the blood pressure increase achieved at the most effective dose (1 μmol). Serum vasopressin and oxytocin levels increased significantly at the most effective dose of UDP and UTP, while catecholamine levels did not change.

The results of our study show for the first time in the literature that centrally administered UDP and UTP significantly increase blood pressure in rats and that these increases are associated with P2Y receptor activation. The effects observed are likely to be associated with increases in vasopressin and oxytocin levels. Our findings suggest that pyrimidinerbic

receptor activation may be an important mechanism in central regulation of blood pressure.

Key words: Uridine, uridine nucleotides, blood pressure, heart rate, P2Y receptors

GİRİŞ

Üridin, vücutta endojen olarak bulunur ve insan dolaşımındaki major pirimidin nükleozididir (1). Vücutta serbest halde bulunabildiği gibi üridin monofosfat (UMP), üridin difosfat (UDP) ve üridin trifosfat (UTP) gibi nükleotidlerin, nükleotid şekerlerin (UDP-glukoz ve UDP-galaktoz) ve nükleik asitlerin (RNA) yapısında bulunur ve glikojen biosentezi ve protein ile lipid glikolizasyonu gibi fizyolojik fonksiyonlarda yer alır (2).

Üridinin aktive ettiği bir reseptör henüz tanımlanmamıştır ancak UTP, UDP ve UDP-şekerleri P2Y2, P2Y4, P2Y6 ve P2Y14 reseptörlerinden bir veya daha fazlasını uyarır. UTP, P2Y2 (3) ve P2Y4 (4) reseptörlerini uyarırken, UDP, P2Y6 (5) ve P2Y14 (6) reseptörlerini uyarır. P2Y2, P2Y4 ve P2Y6 reseptör uyarımı fosfolipaz C enzimini aktive ederek hücre içi diaçilgliserol (DAG), inositol trifosfat (IP3) ve kalsiyum konsantrasyonlarını artırır (7,8). P2Y14 reseptörleri UDP ve UDP-şekerleri tarafından uyarılır; bu uyarım sonucu Gi proteinler aracılığıyla adenilat siklaz aktivitesi inhibe edilir.

Üridin ve üridin nükleotidlerinin çeşitli in vitro ve in vivo modellerde nöronal proliferasyon (9), nörotransmisyon (10) ve nöroproteksiyonda (11) rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır. Özellikle nörotransmisyon üzerine yapılan bir çalışmada üridin ve üridin nükleotidlerinin ekstrasellüler alana salınmasıyla pirimidinerjik nörotransmisyonun ortaya çıktığı, bunu takiben de UTP'nin P2Y2 reseptörlerini uyarmasıyla kolinerjik nörotransmisyonun aktive edildiği gösterilmiştir (10). Bu bulgular pirimidinerjik nörotransmisyonun beyinde etkileri olduğuna kanıt olarak düşünüldüğünde, bu çalışmada intraserebroventriküler (i.s.v.) yolla uyguladığımız üridin ve üridin nükleotidlerinin merkezi ve periferik etkileri olması muhtemeldir. Bu nedenle üridin ve üridin nükleotidlerinin merkezi uygulanmasının kardiyovasküler etkileri incelenmiş ve bu muhtemel etkilerdeki P2Y reseptör uyarımının aracılığı araştırılmıştır.

Üridin ve nükleotidlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri periferik uygulama yapılmak suretiyle sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Uzun yıllar önce yapılan bir çalışmada anestezi uygulanmış normotansif sıçanlara infüze edilen üridin, UMP ve UDP'nin kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir (12). Daha yakın zamanda departmanımızda gerçekleştirilen bir çalışmada, üridin periferik (intravenöz; i.v.) yolla uygulanmış ve doza-bağımlı olarak kan basıncı ve kalp hızını azalttığı gösterilmiştir (13).

Bu tezde ise i.s.v. enjeksiyon yapılarak merkezi yolla uygulanan üridin ve UMP, UDP ve UTP gibi üridin nükleotidlerinin kardiyovasküler parametreler üzerine etkilerinin ve potansiyel etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

I. Kan Basıncı ve Düzenlenmesi

I.A. Kan Basıncı

Kalbin kasılarak kanı pompaladığı sırada arterlerin çeperine uyguladığı kuvvete kan basıncı adı verilmektedir. Kan, sistol sırasında ventriküllerden fırlatıldığında aort, pulmoner arter ve ana dalları genişler. Diyastol sırasında ise bu damarlar eski hallerine geri dönerler. Sistol sırasında sol ventrikül tarafından oluşturulan bu basınç "Sistolik Kan Basıncı" olarak isimlendirilir. Kalpte sistol bitip de damarlar eski haline dönünce oluşan, kalbin atım aralığındaki basınç ise "Diyastolik Kan Basıncı" olarak isimlendirilir. Arteryel kan basıncının erişkin insandaki normal değerleri sistolik basınç için 120-140 mmHg, diyastolik basınç için 80-90 mmHg'dir (14). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda genel olarak "Ortalama Arter Basıncı (OAB)" değerleri kullanılmaktadır ve hesaplamaları aşağıdaki gibidir:

Ortalama Arter Basıncı (OAB)= $1/3$ (Sistolik Kan Basıncı) + $2/3$ (Diyastolik Kan Basıncı)

veya,

Ortalama Arter Basıncı (OAB)= Diyastolik Kan Basıncı + (Sistolik - Diyastolik Kan Basıncı) / 3

Erişkin bir insanda OAB 90-100 mmHg iken sıçanda yapılan çalışmalarda cinslere göre değişkenlik göstermekle beraber OAB 114±16 mmHg olarak bulunmuştur (15).

I.B. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı direkt ve indirekt olarak farklı yöntemlerle ölçülebilmektedir. Direkt yöntemler aynı zamanda invaziv yöntemlerdir. Doğrudan damar içine yerleştirilen kateter yardımıyla bazı cihazlar kullanılarak ölçüm alınmaktadır. İndirekt yöntemler diğer bir adıyla invaziv olmayan yöntemlerde ise, kan basıncı ölçülecek damarın dışarıdan bir kuvvetle sıkıştırılıp bırakılır ve bırakılma esnasında kan akımında oluşan değişim ile kan basıncı ölçülür. İnsanlarda kan basıncı ölçümü için sık kullanılan yöntemdir ve genelde brakial arter üzerine yerleştirilmiş manşonunun şişirilmesi sonrasında oskülte edilerek sfigmomanometre ile kan akımının manşondaki basıncı yenebildiği değerler saptanarak ölçülmektedir. İn vivo çalışmalarda ise kan basıncı ölçümünde tanımlanmış başlıca 4 yöntem vardır ve sıçanlarda en çok tercih edilen yöntem ise invaziv bir yöntem olan sıvı dolu kateter-transdüser sistemidir.

I.B.a. İn Vivo Arteriyel Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

İN vivo kan basıncı ölçüm yöntemleri invaziv ve invaziv olmayan olarak 2 grupta toplanabilir. İnvaziv yöntemler direkt ölçüm yapmaya imkan tanıyan transdüser uçlu kateter, radyoteleometri ve sıvı dolu kateter-transdüser sistemi olmak üzere 3 çeşittir. Genel olarak ölçümde ortak karotid arter veya femoral arter kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan yöntem ise dolaylı yoldan kan basıncı ölçümüne olanak sağlayan tail-cuff sistemidir (16). Bahsedilen bu yöntemlerin birbirlerine çeşitli üstünlükleri ya da eksiklikleri vardır. Eğer hayvanda sürekli kan basıncı takibi yapılacaksa, anestezisiz hareket halindeki hayvanlarda ölçüm yapılacaksa ve ilaç gibi çeşitli uygulamaların kan basıncı parametreleri üzerindeki etkileri zamana göre

değerlendirilecekse invaziv yöntemlerden birini seçmek daha avantajlı olacaktır.

İnvaziv yöntemlerden radyotelemetri yöntemi kan basıncındaki küçük değişimlerde oldukça hassas ve hareket kısıtlaması gerektirmeden uzun süre ölçüm yapmaya olanak sağladığı için iyi bir seçim (17) gibi gözükmektedir fakat pahalı, cerrahi yeterlilik gerektiren (18) ve ölçüm sırasında kalibrasyona izin vermeyen bir yöntemdir. Sıvı dolu kateter-transdüser sistemi en yaygın kullanılan invaziv yöntemdir. Heparinli sıvı ile doldurulmuş kateterin damar içine yerleştirilmesiyle ölçüm alınır (19). Uzun/kısa süreli ve hareket halindeki hayvanda ölçüm yapılabildiği ve ölçüm sırasında kan toplanmasına olanak sağladığı için tercih edilmektedir (20). En önemli dezavantajı kateter içine hava kaçağı ve pıhtı olabilmesi ve bunun ölçümü bozmasıdır. Transdüser uçlu kateterler ise basınç dalgasının bir elektrik sinyaline dönüştürülmesine izin veren, arterin distal ucuna monte edilmiş bir mikro basınç dönüştürücü içeren ucu kapalı bir sistem olduğu için sıvı dolu kateter-transdüser sistemine göre pıhtı riski daha az olan bir yöntemdir (20). Arter basıncının izlenmesinde ve fazik basınç değişikliklerinin saptanmasında en hassas ve kesin yöntem olmasına rağmen (20) maliyetleri yüksektir ve uzun süreli ölçümde sıfır değerinde sapmalar olabileceğinden akut çalışmalarla kullanımı sınırlıdır.

İnvaziv olmayan tail-cuff yönteminde genellikle hayvanın kuyruğu olmakla beraber, ön kolu ya da bacağına yerleştirilen cuffın şişirilip boşaltılırken kan akımında değişimin olduğu kan basıncının belirlenmesi ile ölçüm alınır (16). Kan akımı değişimini saptamak için fotoelektrik, doppler ve akustik gibi çeşitli sensörler kullanılabilir. Cerrahi gerektirmeyen, ucuz ve kolay bir yöntem olmasına rağmen ortalama kan basıncı ölçümü yapılamaması, tekrarlayan ölçümlerde önemli farklılıklar görülmesi, anlık basınç değişimlerini yakalamanın zorluğu, hayvan üzerinde ölçüm sırasında stres oluşturması (21) ve özellikle diyastolik kan basıncı ölçümünde etkinliğinin tartışmalı olması nedeniyle çok tercih edilmemektedir.

I.C. Kan Basıncının Düzenlenmesi

Kan basıncı birçok faktörden etkilenebilen labil bir parametredir. Fakat yaşamı sürdürmek için beyin, kalp, böbrekler gibi hayati organlara giden kan akımını sabit ve normal sınırlar içinde tutabilmek büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle vücutta kan basıncı düzenlenmesi ile ilgili çok çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Periferik ve merkezi nöronal mekanizmalar, lokal vasküler faktörler ve böbrekler bu mekanizmalara örnektir. Kan basıncı düzenlenmesindeki bu mekanizmalar vücudun ihtiyacına göre hızlı veya uzun süreli etki gösterebilmektedir. Temel olarak kardiyovasküler sistemle ilişkili reseptörler üzerinden negatif geri bildirim ile beyne giden bilgi değerlendirilerek otonom sinir sistemi aracılığıyla kalbe ve damarlara uygun cevap iletilmektedir. Bunların yanı sıra çeşitli hormonlar da kısa ya da uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde önemli katkı sağlamaktadır (22).

I.C.a. Nöronal Düzenleme

Kan basıncının nöronal düzenlemesi otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Nöronal düzenlemeden sorumlu olan merkezler beyin sapında ponsun 1/3 alt kısmı ile medullar retiküler formasyonda bulunur ve beyindeki kardiyovasküler merkez olarak isimlendirilen alan burasıdır. Kardiyovasküler merkezden çıkan uyarılar nervus vagus aracılığıyla kalbe iletilmektedir ve kalp atım sayısı ile kasılma gücüne etki ederek kan basıncını düzenlemektedir. Otonom kontrolde baroreseptörlerin ve kemoreseptörlerin rolü çok önemlidir.

Baroreseptör refleksi; baroreseptörler, kalp ve damar duvarlarında yerleşimli basınca duyarlı reseptörler olup kan basıncı değişimlerine cevapta başlıca refleks mekanizmalarıdır (23). Değişen kan basıncıyla damar duvarındaki gerimde değişiklik meydana gelir ve bunu algılayan baroreseptörler yanıt olarak medulla oblongatadaki kardiyovasküler merkeze uyarı gönderir. Bu uyarıya cevap olarak kalp atımı, kalp kasılması ve damar düz kası tonusunda değişiklikler meydana gelir. Kan basıncı

düzenlenmesinde özellikle karotid arter duvarında yerleşimli olan ve aortik arkta bulunan 2 önemli baroreseptör vardır. Karotid sinüsten çıkan uyarılar 9. kranial sinir (Nervus glossofaringeus) üzerinden, aort arkından çıkan uyarılar ise 10. kranial sinir (Nervus vagus) üzerinden bulbusdaki nervus traktus solitariusa (NTS) ulaşır (23). NTS, gelen bu uyarıların ışığında rostral ventrolateral medulladaki (RVLM) sempatik nöronların aktivitesini ve medulladaki vagal çekirdek aktivitesini düzenlemektedir (23). Buradan çıkan artmış uyarı sonucu ambiguus çekirdeği uyarılmaktadır ve kalpte parasempatik etkiler ortaya çıkararak kalp debisini azaltır ve bu şekilde kan basıncı düzenlenmektedir. Ayrıca kaudal ventrolateral medulladan (KVLM) çıkan inhibitör liflerin RVLM ye etki etmesi sonucu sempatik aktivitenin azalmasıyla vazodilatör etki yaratarak da artmış kan basıncı düzenlenmektedir (24), tam tersi de geçerlidir. Karotid sinüsteki baroreseptörler 60-180 mmHg arasındaki kan basıncı değişimlerine yanıt verirken aortik arkta bulunan baroreseptörler 30 mmHg ve üzerindeki basınç değişimlerinde aktiflenirler. Baroreseptörler uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde yetersiz kalırlar çünkü genellikle 2 gün içinde adaptasyon gösterdikleri bilinmektedir.

Kemoreseptör refleksi; kan basıncının hızlı düzenlenmesinde baroreseptör refleksinden sonra ikinci önemli olan mekanizmadır. Bu kemoreseptörler kandaki PO_2 , PCO_2 ve H^+ değişimlerine hassastırlar (25). Solunumu düzenleyerek kandaki bu değerleri normal seviyelerde tutmaya çalışırken, nörojenik olarak kardiyovasküler sistemi de etkilerler. Aorttaki aortik cisimcikler ve karotid arter bifurkasyonundaki karotid cisimciklere yerleşiklerdir. Hipoksi, iskemi, hiperkapni, asidoz ve karotid cisimciğinde perfüzyonun azaldığı durumlarda bu kemoreseptörler uyarılır ve buradan oluşan çıktılar 9. ve 10. kranial sinir vasıtasıyla NTS'e iletilir. Buradan çıkan sempatik uyarılara cevap olarak kalp debisi yükseltilir ve kan basıncı artırılır. Tam tersi durum da geçerlidir.

Düşük basınçlı kardiyak mekanoreseptörler; atrium duvarında yerleşik ve atriyal dolumu algılayan mekanoreseptörlerdir. Kalbe venöz dönüş hakkında bilgi sağlarlar.

Atriyal natriüretik peptid (ANP); atriyum miyositlerinden salınan atriyum duvarının gerilmesine duyarlı bir peptittir (26). Böbreklerde natriüretik ve diüretik etkileri vardır, ayrıca vazodilatördür. Böylelikle insanlarda ve çeşitli hayvan çalışmalarında kan basıncını azalttığı gösterilmiştir (27, 28).

I.C.b. Hormonal Düzenleme

Kan basıncının hızlı düzenlenmesinde rol oynayan hormonlar adrenalin, noradrenalin ve vazopressindir. Vazopressin vasküler tonus üzerinden etki gösterirken adrenalin/noradrenalin hem vasküler tonus üzerinden hem de kalp hızı ve kasılması üzerinden etki ederek kan basıncını düzenlemektedir. Uzun süreli hormonal düzenlemede ise başlıca renin, anjiyotensin 2, aldosteron, oksitosin ve ACTH etki etmektedir.

Vazopressin: Diğer adıyla antidiüretik hormon (ADH) olarak bilinen vazopressin, azalmış kan basıncı ve artmış kan ozmolaritesine cevap olarak arka hipofizden salgılanan bir hormondur. Kardiyovasküler homeostazın korunmasında rol oynayan önemli bir hormondur ve kardiyak etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (29). Kan damarlarında vazokonstrüksiyon yapar ve böbrek toplayıcı tübüllerinde su geri emilimini artırarak idrarla su atılımını azaltır. Böylelikle azalmış kan basıncını dengelemeye çalışır ve %10'luk bir basınç düşüşünün vazopressin salınması için yeterli olduğu bulunmuştur (30). Fakat bu etkisinin uzun süreli kan basıncı kontrolünde yetersiz kaldığı bilinmektedir. Vazopressinin koroner vaskülatürde vasküler düz kas hücreleri üzerindeki hücresel etki mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır. Farklı çalışmalarda hem vazodilatasyon hem de vazokonstrüksiyon yaptığı bildirildiğinden, etkileri karmaşık ve çelişkilidir. Koroner damarların izole edilmiş bölümlerinde, vazopressin ile ilişkili koroner vazodilatasyonun doza bağlı bir şekilde meydana geldiği ve V1 reseptörünün aracılık ettiği gösterilmiştir (31). Bu modelde etki olarak vazodilatasyon ortaya çıkmasına

rağmen, yazarların izole sıçan kalbi üzerindeki ön çalışmalarında, vazopressinin koroner vazokonstriksiyonu indüklediği ve türe özgü bir etki olduğu öne sürülmüştür (32).

Adrenalin/noradrenalin: Sempatik sistem aktive olduğunda, adrenalin/noradrenalin böbreküstü bezinin medulla bölümünden ve otonom sinir sisteminden salınır. Arter basıncı düştüğünde periferik damarlarda alfa adreno reseptör üzerinden oluşturduğu vazokonstriktör etki ile kan basıncını artırır. Sempatik sistem aktivasyonu ayrıca beta 1 adreno reseptör aracılığı ile kalp hızı ve kasılmasını artırarak da etki gösterir.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS): Kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde etkili bir sistemdir. Böbreklerde sıvı alımı ve atılımının üzerine etki ederek dolaylı yoldan kan basıncını düzenlemektedir. Renin; sempatik sinir sisteminde beta1 reseptörlerin aktive olması, kan basıncında azalma, hücre dışı sıvı hacminde ve Na konsantrasyonunda azalma sonucu böbrekte jusktaglomerüler hücrelerden salınan bir enzimdir. Böbrekten geçen kan miktarı azalınca renin salınır ve inaktif olan Anjiyotensinojeni Anjiyotensin 1 (AT1)'e çevirir. AT1 ise daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE; Angiotensin Converting Enzyme) ile Anjiyotensin 2 (AT2)'ye çevrilir. AT2 özellikle arterioller üzerine etkili potent bir vazokonstriktördür. Ayrıca böbrekte Na geri emilimini artırarak Na atılımını azaltır ve böbreküstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Aldosteronun da vücutta su ve tuz tutarak kan basıncının artırılmasında etkili olduğu bilinmektedir. AT2'nin yarılanma ömrü birkaç dakika olsa da Renin kanda 1 saat kadar kaldığından ve Aldosteron üzerinden de etkileri sürdüğünden dolayı kan basıncının uzun süreli düzenlenimine etki etmektedirler (33).

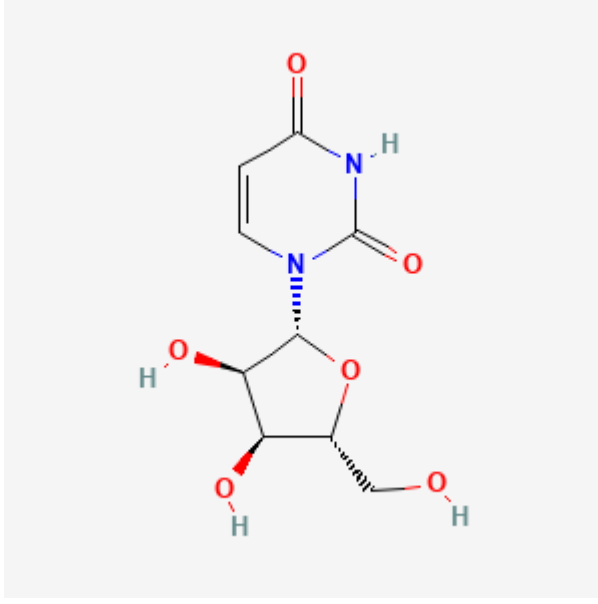
Adrenokortikotropik hormon (ACTH): ACTH, hipofiz bezinden salınan ve biyolojik stresi düzenlemede önemli görevleri olan bir hormondur. Böbreküstü bezine etki ederek kortizol salınmasını sağlamak suretiyle vasküler tonusun korunmasında rol oynar.

Oksitosin: Oksitosin, esas olarak hipofiz bezinden saliverilir ve sosyal bağ hormonu olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, kan basıncının ve kortizol seviyelerinin düşürülmesi gibi anti stres benzeri etkilere neden olarak kan basıncı düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca yakın zamanda kalpte de üretilip salıverildiği ve nörotransmitter gibi etki ettiği gösterilmiştir (34). Oksitosin, nörohipofizden dolaşıma ve paraventriküler çekirdek (PVN) içindeki parvosellüler nöronlardan MSS içindeki birçok alana salınır. Böylelikle, hem MSS içindeki etkiler yoluyla hem de kalp, kan damarları ve böbrek gibi diğer organlardaki etkiler yoluyla kan basıncını ve kalp atış hızını değiştirebilmektedir (35). Ayrıca atriyal natriüretik peptit (ANP) (36), nitrik oksit (NO) (37) ve alfa 2-adrenoreseptörler (38) gibi diğer araçları etkileyerek kardiyovasküler etkilere neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

II. Üridinin Yapısı ve Genel Özellikleri

II.A. Üridinin Yapısı ve Sentezi:

Üridin, endojen olarak sentezlenen bir nükleoziddir (Şekil-1). Molekül ağırlığı 244,20 gr olan glikolize edilmiş urasilden türeyen bir pirimidin analogudur. β -N₁-glikosidik bağ yoluyla bir riboz halkasına bağlanan urasilden oluşur. Suda çözünebilen beyaz toz halindedir. İnsanlarda kan dolaşımında (3-5mM) ve dokularda bulunan majör primidin nükeozididir (39). Vücutta serbest halde dolaşımda veya nükleotidlerin (Üridin monofosfat, Üridin difosfat, Üridin trifosfat), nükleotid şekerlerin (UDP-glikoz, UDP-galaktoz) ve nükleik asitlerin (DNA, RNA) yapısında bulunmaktadır.



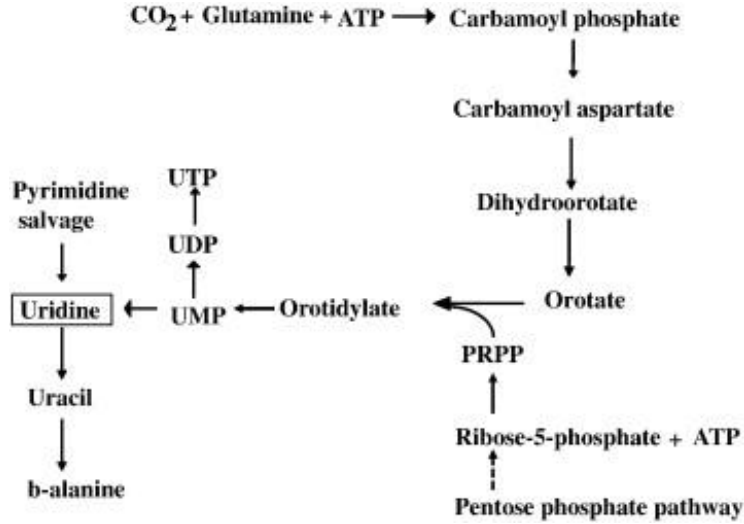
Şekil-1: Üridinin moleküler yapısı (40)

Nükleotidlerin biyosentezinde iki yolak vardır (Şekil-2).

1- De novo sentez yolağı: Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin büyük bir kısmı kendi prekürsörlerinden bu yolda sentezlenir. Pürinler adenin ve guanin iken, pirimidinler sitozin, timin ve urasil'dir. Pirimidin sentezi karbamoil fosfat ile başlar ve karbamoil fosfat ile aspartatın reaksiyonundan karbamoil aspartat oluşumu pirimidin sentezine özgü ilk basamak reaksiyondur. Pirimidin halkasının ilk oluştuğı reaksiyon basamağı ise orotik asidin (orotat) oluştuğı basamaktır. Orotat daha sonra orotat fosforiboziltransferaz enziminin katalizlediğı bir reaksiyon ile orotidilata dönüştürülür. Üridin yaygın olarak üridin monofosfat şeklinde bulunur ve orotidilattan dekarboksilasyon yoluyla sentezlenir. Orotidilat dekarboksilaz bu sentez reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Daha sonra sitozolik 5'nükleotidaz enzimi aracılığıyla üridine dönüşüm gerçekleşir.

2-Salvage (Kurtarma) yolağı: Bu yolak önceden sentezlenmiş ve yıkılacak olan pürin veya pirimidinlerin kullanılması esasına dayandığından diğer bir adı kurtarma yolağıdır. Yıkımda ortaya çıkan bazlar veya nükleotidler tekrar sentezde kullanılır. Eğer bu yıkım ürünleri salvage

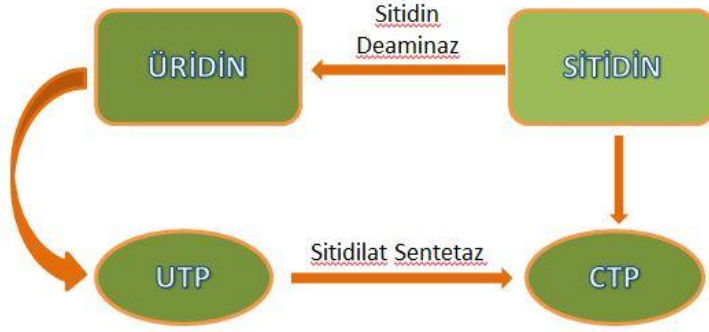
yolağına girmezse pürinlerin son yıkım ürünü ürik asit ve pirimidinlerin son yıkım ürünü de β -üreidopropionat oluşur.



Şekil-2: Üridinin de novo ve salvage yolağından sentezi (41)

İnsanlarda üridin sentezinin bir diğer yolu da sitidinden dönüşümdür (Şekil-3). Sitidin, kolinle beraber sitidin difosfat kolin (CDP-kolin)'in yıkımı sonucu oluşan aktif metabolittir (42). Sitidin ve kolin hücre içine alınarak CDP-kolin'in yeniden sentezlenmesini sağladıkları gibi kendilerine ait etkilere de aracılık edebilirler.

Sıçanlarda dışarıdan CDP-kolin verildiğinde dolaşımda sitidin ve kolin artarken insanlarda muhtemelen sitidin deaminaz aktivitesindeki farklılıktan dolayı sitidin hızla üridine dönüşür (43). İnsan beyinde sitidin üridin trifosfata dönüştürülür ve daha sonra nöronal seviyede sitidin trifosfata dönüşür (44).



Şekil-3: Üridinin sitidinden sentezi

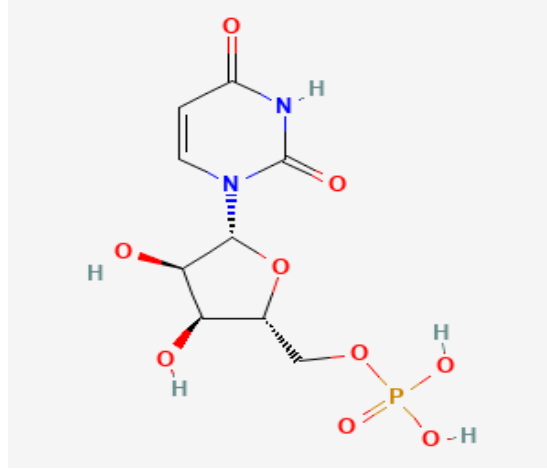
II.B. Üridinin Metabolizması

Üridinin biyosentezi karaciğer ve yağ dokusu tarafından düzenlenir ve atılımı esas olarak böbrekler veya dokulardaki pirimidin katabolizması yoluyla sağlanır (45). Birçok araştırma, üridin homeostazının sistemik metabolizmayı düzenlemek için çeşitli faktörlerden etkilendiğini göstermiştir. Üridin konsantrasyonunu düzenleyen başlıca faktörler üridin fosforilaz (UPase), ATP eksikliği ve beslenme davranışıdır (46).

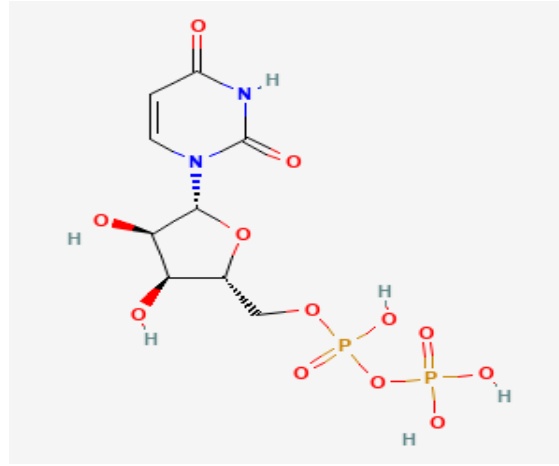
II.B.a. Üridin Nükleotidleri

Nükleotidler, bir azotlu baz, bir pentoz ve bir fosfattan oluşan kimyasal bileşiklerdir. Bir nükleozid (azotlu baz+şeker) olan üridine fosfat bağlandığında oluşan nükleotidler, eklenen fosfat gruplarının sayısına göre isimlendirilir. Üridin genelde insan vücudunda nükleotid halinde bulunur.

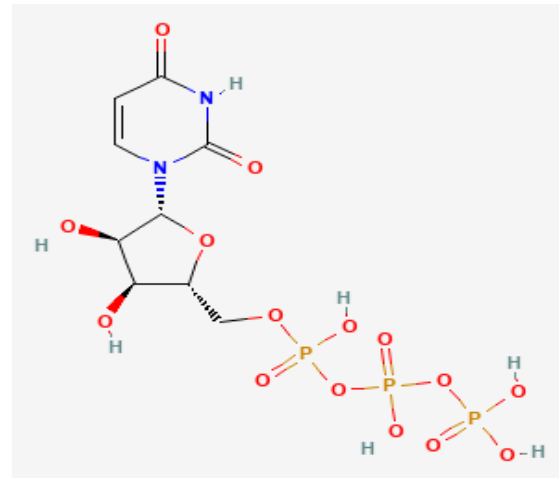
Üridine 1 fosfat grubu eklendiğinde ismi üridin monofosfat (UMP) olur (Şekil-4). Molekül ağırlığı 368,15 g/mol olan beyaz toz kristal halindedir. Üridine 2 fosfat grubu eklendiğinde ismi üridin difosfat (UDP) olur (Şekil-5). Molekül ağırlığı 448,12 g/mol olan beyaz toz kristal halindedir. Üridine 3 fosfat grubu eklendiğinde ismi üridin trifosfat (UTP) olur (Şekil-6). Molekül ağırlığı 586,12 g/mol olan beyaz toz halinde bir bileşiktir.



Şekil-4: UMP'nin molekül yapısı (47)



Şekil-5: UDP'nin molekül yapısı (48)



Şekil-6: UTP'nin molekül yapısı (49)

II.B.b. Üridin ve Üridin Nükleotidlerinin Sinyal İletimi, İkincil Habercileri

Nükleotidler iyonotropik P2X ve metabotropik P2Y olmak üzere iki reseptör ailesini aktive etmektedir. P2X reseptörleri iyon kanalı şeklinde çalışırlar ve sadece adenin nükleotidleri tarafından uyarılabildiği bilinmektedir. P2Y reseptörleri ise G proteinine bağlı çalışırlar ve adenin ile üridin nükleotidleri tarafından uyarılabilmektedirler.

Günümüzde insanda tanımlanmış P2Y reseptör ailesinin 8 adet alt tipi bulunmaktadır (P2Y1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14). Bu reseptör alt tiplerinden P2Y1, 2, 4, 6 ve 11 fosfolipaz C (PLC)- β 'yi uyararak etki ortaya çıkaran G_q proteinleri ile bağlı metabotropik reseptörlerdir (50). P2Y11 reseptörü ek olarak G_s proteinine bağlıdır ve adenilat siklazı aktive eder (51). P2Y12, 13 ve 14 reseptörleri ise G_i proteini aktivasyonu ile adenilat siklaz inhibisyonu yapar (6).

P2Y2, 4, 6 ve 14 reseptörlerinin üridin nükleotidleri tarafından aktive edildiği bilinmektedir (52). Bilinen bu 4 reseptör alt tipinin dışında P2Y11'in de dolaylı yoldan UTP ile uyarıldığını gösteren çalışmalar vardır (51). Ancak daha sonraki bazı çalışmalarda UTP'nin bu aracılığının olmadığı gösterilmiştir (53). Bu nedenle günümüzde 4 reseptör alt tipinin dışında pirimidin nükleotidleri tarafından uyarılan reseptörler halen tartışmalıdır.

III. Üridin ve Üridin Nükleotidlerinin Bilinen Etkileri ve Kullanım Alanları

Üridin ve nükleotidlerinin çeşitli fizyolojik olaylara P2Y reseptörleri üzerinden katkısı, yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır. Üridin nükleotidleri etkilerini pürinerjik reseptörler üzerinden gösterirken üridinin kendisinin bağlandığı bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. UTP, P2Y2 ve 4 reseptörlerini, UDP, P2Y6 ve 14 reseptörlerini aktive ederken UDP şekerleri P2Y14 reseptörünü aktive etmekte ve çeşitli fizyolojik etkilere aracılık etmektedirler (6).

Üridinin RNA, biyomembranlar ve glutatyon sentezinde bir substrat olması, hücrelerin düzgün çalışması için önemli rolü olduğunu göstermektedir. Üridin Kennedy yolağı (54) aracılığıyla membran fosfolipid sentezinin bir prekürsürüdür ve bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağında üretilen CDP-kolin sentezini in vitro ve in vivo koşullarda arttırdığı bilinmektedir (46, 55, 56). Ciddi hipoglisemi ve iskemi sırasında beyin metabolizmasının sürdürülmesi, belleğin desteklenmesi, fizyolojik uykunun düzenlenmesi üridinin sinir sistemi üzerindeki önemli rollerinden birkaçıdır. Üridin uygulamasının insanlarda ve spontan hipertansif sıçanlarda bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği (57, 58), yenidoğan hipoksik-iskemik ensefalopati ve hiperoksik beyin hasarı modellerinde beyin hasarını azaltarak uzun dönemli takiplerde davranışsal parametrelerin düzelmesini sağladığı (11, 59), melatonin ile birlikte verildiğinde travmatik beyin hasarında görülen vazojenik beyin ödemi azalttığı (60) ve antiepileptik etkinliği olduğu gösterilmiştir (61).

UMP içeren tedavilerin, çeşitli hayvan çalışmalarında sinaptik protein miktarını (62) ve hipokampüste dentritik uzantıların sayısını artırdığı (63) gösterilmiştir. Ayrıca UMP içeren tedavi hamile sıçanlara verildiğinde yavruların hipokampal dentritik uzantılarının sayısında önemli oranda artış saptanmıştır (64). UDP tedavisinin tavşanlarda beyin ödeminde nörolojik semptomlarda düzelmeye sağladığı gösterilmiştir (65). Ayrıca bir status epileptikus çalışmasında farelere UTP'nin i.s.v. yolla verilmesiyle nöbet sıklığında ve nöron hasarında azalma sağladığı gösterilmiştir (66).

Üridin, orotik asidüri gibi pirimidin eksikliği olan genetik hastalıklar (67) ile hiperürükozurik otizimli hastaların (68) tedavisinde kullanılabilir.

III.A. Üridin ve Üridin Nükleotidlerinin Kardiyovasküler Sistem ve Kan Basıncı Üzerine Bilinen Etkileri

Üridinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Akut miyokard iskemisi olan sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, üridin ve UMP'nin normalleştirici, enerji stabilize edici ve antiaritmik etkileri olduğunu göstermiştir. Ayrıca üridin ve UMP ventriküler aritmilerin şiddetini önemli ölçüde azaltmıştır (69). Başka bir çalışmada üridin ve UMP'nin, izole sıçan kalbinin post-iskemik reperfüzyonu sırasında miyokardiyal fonksiyon bozukluğunu önlediği bulunmuştur (70). Ancak bu çalışmada UDP'nin iskemik miyokardiyal disfonksiyonu önlemediği ve UTP'nin ise bunu şiddetlendirdiği de gösterilmiştir. Yapılan bir başka çalışma, üridin, UMP ve UDP'nin anestezi uygulanmış normotansif sıçanlara infüzyonunun, kan basıncını arttırdığı ve sıçan izole perfüze böbrek arterinde perfüzyon basıncı üzerinde benzer etkilere sahip olduğuna dair kanıt sağlamıştır (12).

Deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuz hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlardan elde edilen renal arterlerde üridin adenozin tetrafosfatın (Up4A) kasılmayı arttırdığı gösterilmiştir. Vazokonstriksiyonun esas olarak P2X1 reseptörleri ve muhtemelen P2Y2 ve P2Y4 reseptörleri üzerinden gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. P2Y reseptörü sinyalizasyonu ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) yolunun aktivasyonu, Up4A'nın neden olduğu kasılmaya aracılık eden olası bir mekanizma olarak düşünülmektedir (71).

Kandaki üridin konsantrasyonu ile ürik asit ve sistolik kan basıncı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fiziksel egzersizden sonra oksipurinlerin (hipoksantin, ksantin ve ürik asit) konsantrasyonu ile üridin konsantrasyonu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, üridin konsantrasyonunun egzersiz sonrası arttığı ve bunun da hiperürisemi ve kan basıncının bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (72).

IV. Merkezi Kardiyovasküler Kontrol

Kan basıncının merkezi kontrolü başlıca otonom sinir sistemiyle sağlanır ve ilgili olan merkezler genelde beyin sapında olmakla beraber hipotalamustan spinal korda kadar uzanan geniş bir alanda yerleşiktir. Bu beyin bölgelerinden en önemlisi rostral ventrolateral medulla (RVLM)'dir. İntrensek ritme sahip adrenalın bağlantılı C1 ve NA bağlantılı A1 hücre gövdelerini içerir. Bu nedenle ana vazomotor merkez olarak kabul edilir. Kan basıncının sürdürülmesinde sempatik sinirlerin tonik olarak uyarılmasını sağlamaktadır ve spinal kord içerisinde yer alan intermediolateral (IML) hücre kolonundaki sempatik preganglionik sinirleri direkt olarak innerve etmektedir. Kaudal ventrolateral medulla (KVLM) kan basıncının düzenlenmesinde, RVLM'ye tonik inhibitör ve uyarıcı ileti sağlarken; NTS'deki nöronlar da RVLM'deki nöronları inhibe eden KVLM inhibitör nöronlarını aktive etmektedir (73). NTS, kan basıncının ihtiyaca göre düzenlenmesi aşamalarında KVLM ve RVLM arasında ana şalter görevi üstlenmiştir ve bu görevine ek olarak, IML ile de nöronal bağlantı sağlamaktadır (74). Önemli rolleri olan diğer bir bölge ise PVN'dir. Magnosellüler ve parvosellüler nöronlar olmak üzere iki anatomik bölgeden oluşmaktadır (75). Magnosellüler nöronlar, arka hipofizde vazopressin ve oksitosinin kana verilmesinden sorumlu iken; parvosellüler nöronlar, merkezi kardiyovasküler düzenlemeden sorumlu otonomik bölgelere nöronal bağlantı sağlamaktadır. Parvosellüler nöronlar, IML'yi direkt olarak; RVLM, KVLM ve NTS'yi ise dolaylı yollarla innerve ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (76).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (BUÜTF) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında Ocak 2020 - Temmuz 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

BUÜTF Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nin onayını (2019-09/03) takiben sıçanlar BUÜTF Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi (DENHAB)'nden temin edildi.

Çalışmamızda 120 adet 4-6 aylık, ağırlıkları 300-350 gram arasındaki Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Rastgele seçilen sıçanlar her kafeste 4 tane olacak şekilde barındırıldı ve sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı. Sıçanların bulunduğu ortamın ısı 20-24°C olacak şekilde sabit tutuldu ve oda 12 saat aydınlık-12 saat karanlık (07.00-19.00 arası aydınlık) döngüsüyle aydınlatıldı.

Çalışma doz-yanıt grupları ve antagonist verilen gruplar olmak üzere iki aşama halinde yapıldı ve her grupta 6 hayvan olacak şekilde deney grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

Doz-yanıt grupları:

1. Üridin 0,1, 0,5 ve 1 µmol grupları
2. UMP 0,1, 0,5 ve 1 µmol grupları
3. UDP 0,1, 0,5 ve 1 µmol grupları
4. UTP 0,1, 0,5 ve 1 µmol grupları
5. Salin grubu

Antagonist grupları:

1. 1 µmol MRS2578 ön tedavisi sonrası UDP 1 µmol grubu
2. 1 µmol PPTN hidroklorür ön tedavisi sonrası UDP 1 µmol grubu
3. 0,1 µmol AR-C 118925xx ön tedavisi sonrası 1 µmol UTP grubu
4. DMSO grubu
5. DMSO ön tedavisi sonrası salin, UDP ve UTP 1 µmol grupları

I. Cerrahi İşlemler

I.A. Kateterizasyon ve İntrakraniyal Kanül İmplantasyonu

Sıçanlar Sevofluran (%100 O₂ içerisinde %3-5 sevofluran) kullanılarak anestezi altına alındı. Cerrahi işlemler sırasında sıçanların vücut sıcaklıklarını korumak amacıyla altlarına sıcak su pedleri yerleştirildi. Anestezi altındaki sıçanların karotis arterine heparinli salin (250 U/ml) içeren polietilen kateter (PE50) yerleştirildi. Takiben kateter çevre bağ dokuya sabitlendi ve ensenin arkasından çıkarıldı ve açılan insizyon hattı dikildi.

İ.s.v. yolla ilaç uygulaması için sağ lateral serebral ventriküle kılavuz kanül implante edildi. İntrakraniyal kanül implantasyonu için sıçanlar stereotaksik çerçeve içine yerleştirildi ve implantasyon daha önce belirlenen koordinatlara (bregma sıfır (0) noktası kabul edildiğinde ön-arka -1,0 mm, lateral +1,5 mm) uygun olarak yapıldı. İmplantasyonun bitmesini takiben kanül dışı akriliği ile sıçanın kafatasına tutturuldu. Enjeksiyon aparatı vertikal olarak duranın -4,5 mm altına (77) enjeksiyon sağlayabilecek şekilde yapıldı. İntrakraniyal implantasyonlar için bahsi geçen tüm koordinatlar (78) Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası referans alınarak tespit edildi.

Karotis kateterizasyonu ve intrakraniyal kanül implantasyonu aynı gün içinde aynı seansta gerçekleştirildi ve cerrahinin bitimini takiben sıçanlar

tek tek kafeslerde tutularak anestezinin etkisinden ve cerrahi stresten çıkmaları için 24 saat süre tanındı.

I.B. Arter Kateteri Aracılığıyla Kan Toplama

Çeşitli hormonların ELISA kit analizleri için, ölçümün 0, 5, 10, 30 ve 60. dakikalarında sıçanın kateterinden kan toplandı. Bu işlem için kateter kleplendi ve transdüser ile bağlantısı kesildi. Klemp gevşetilerek kan toplandı ve tekrar transdüserine bağlanarak ölçüme devam edildi. Sıçanların hemorajik/hipotansif şoka girmemeleri için, her zaman aralığında alınan kan hacmi kadar salin sıçana geri verildi. Sonrasında kateterin içi heparinli serum fizyolojik (100 ml SF içine 25.000 IU heparin) ile doldurularak tekrar transdüserine bağlandı.

II. Ölçümler

II.A. Kan Basıncı ve Kalp Hızı Ölçümleri

Cerrahiden 24 saat sonra hayvanlar serbestçe dolaşır halde iken 20x20 cm ebatlarında kutulara alındılar ve 30 dk kadar sakinleşmeleri beklendikten sonra üridin ve üridin nükleotidleri kılavuz kanül aracılığıyla lateral ventriküle verildi. İlaçlar, enjeksiyon aparatına iliştirilmiş polietilen bir kanüle bağlı Hamilton enjektörü ile 1 mikrolitre/dakika hızında ayarlanmış bir pompa (CMA Microdialysis AB, Kista, Sweden) yardımıyla lateral ventriküle enjekte edildi. Aynı anda karotis arterde bulunan kateterin ucu MP36 cihazına (Biopac Systems, CA, USA) bağlanarak kardiyovasküler parametreler (kan basıncı, kalp hızı) 60 dk boyunca kaydedildi.

Reseptör antagonisti kullanılan deneylerde üridin ve üridin nükleotidlerinin enjeksiyonundan 15 dk önce antagonistler aynı yöntemle lateral ventriküle enjekte edildi. Deney bittiğinde sıçanlar sakrifiye edildi.

II.B. ELISA Kit Ölçümleri

Kan örnekleri ependorflara alınarak oda sıcaklığında 4 dk 10000g'de santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra üst fazdan 250 µl serum ependorflara alındı ve ELISA kit analizleri için daha sonra kullanılmak üzere -80°C'de saklandı. Katekolaminler, vazopressin ve oksitosin analizleri uygun ticari kitlerin (BT-LAB, Shanghai Korain Biotech Co., Ltd, Çin Halk Cumhuriyeti) prosedürleri takip edilerek spektrofotometrik mikroplate okuyucu (Siemens µQuant, BioTek instruments, Inc. USA) ile 450 nm dalga boyunda yapıldı.

III. İlaçlar

Kardiyovasküler etkileri incelenen üridin, UMP, UDP ve UTP %0,9 NaCl (salin; serum fizyolojik) içinde çözülerek 5 µL hacimde 0,1, 0,5 veya 1 µmol dozlarında i.s.v. yolla bir kez enjekte edildi. Kontrol grubu olarak i.s.v. yolla bir kez 5 µL hacimde salin enjeksiyonu yapıldı.

Kardiyovasküler etkinliği tespit edilen UDP ve UTP'nin etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla uyardıkları P2Y reseptörlerinin antagonistleri kullanıldı. P2Y2 reseptör antagonisti AR-C 118925XX (0.1 µmol / 5 µL), P2Y6 reseptör antagonisti MRS2578 (1 µmol / 5 µL) ve P2Y14 reseptör antagonisti PPTN hidroklorür (1 µmol / 5 µL) %100 Dimetil Sülfoksit (DMSO) içinde çözüldürülerek UDP veya UTP'nin enjeksiyonundan 15 dk önce i.s.v. yolla bir kez enjekte edildi. Bu antagonistlerin çözücüsü olan DMSO'nun kardiyovasküler etkileri olup olmadığı DMSO grubunda ayrıca incelendi.

IV. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Sigma Plot V.12 programı kullanıldı. Çalışmadaki tüm sonuçlar 6 sıçanın "ortalama ± standart hatası" olarak verildi. Doz yanıt gruplarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesi İki

Yönlü Tekrarlayan Varyans Analizi (Two-Way Repeated Measures ANOVA)'ni takiben post-hoc Tukey testi, antagonist verilen gruptan elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ise Tek Yönlü Tekrarlayan Varyans Analizi (One-Way Repeated Measures ANOVA)'ni takiben post-hoc Tukey testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

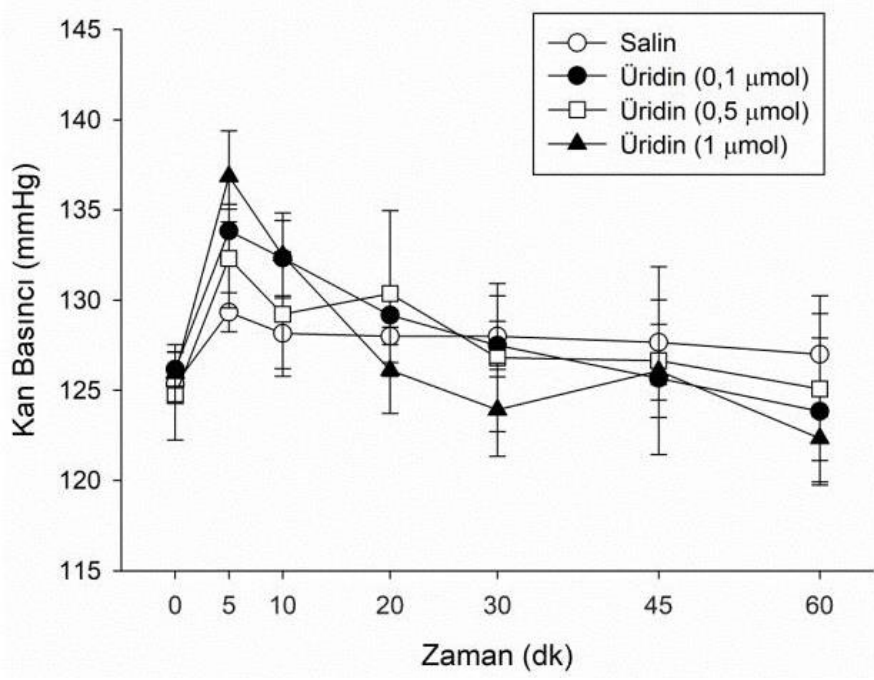
I. Üridin ve Nükleotidlerinin Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

I.A. Faklı Dozlarda i.s.v. Yolla Uygulanan Üridinin Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

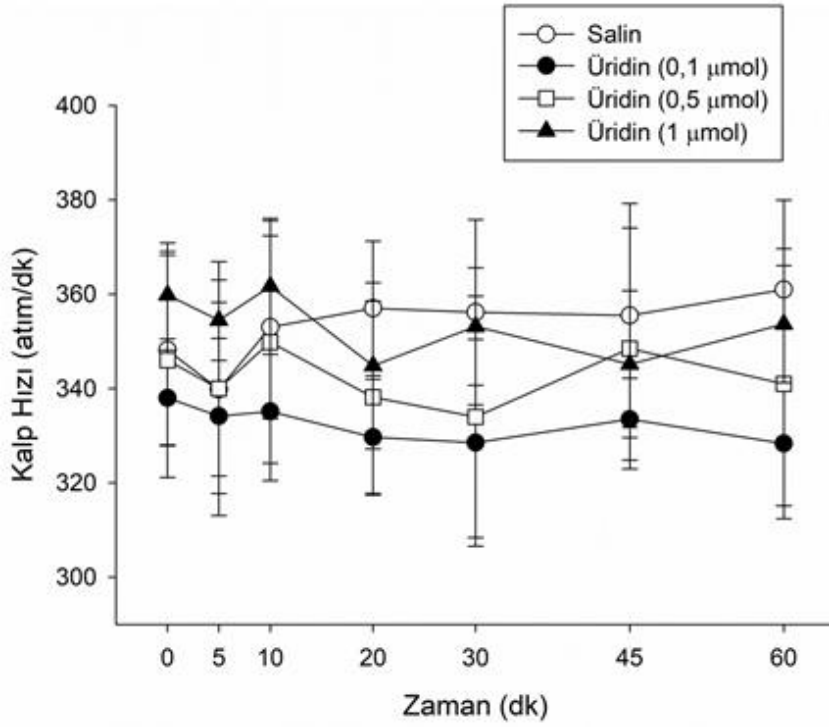
Üridin 0,1, 0,5, 1 µmol dozlarında i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 60 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Her bir doz grubu birbirleri ile ve üridinin çözücüsü olan salin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Üridinin her üç dozunda da ölçümün 5. dakikasında kan basıncı değerleri artış eğilimi gösterdi fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Şekil-7). İki yönlü ANOVA analizine göre üridinin kan basıncına etkisi zaman ($f(6,30)=16,415$; $p<0,001$) bakımından anlamlı bulunurken tedavi ($f(3,15)=0,0166$; $p=0,997$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=1,680$; $p=0,058$) bakımından anlamlı bulunmadı.

Ayrıca üridinin herhangi bir dozuyla ve herhangi bir zaman aralığında kalp hızında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil-8). İki yönlü ANOVA analizine göre üridinin kalp hızına etkisi zaman ($f(6,30)=0,401$; $p=0,872$), tedavi ($f(3,15)=0,348$; $p=0,791$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=0,359$; $p=0,$) bakımından anlamlı bulunmadı.



Şekil-7: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan üridinin kan basıncı üzerine etkileri



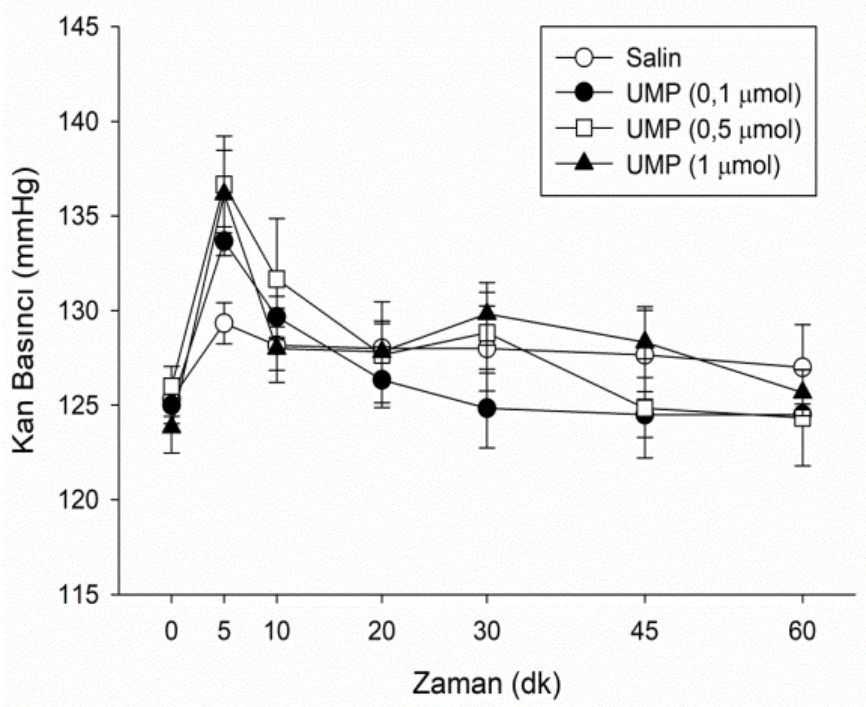
Şekil-8: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan üridinin kalp hızı üzerine etkileri

I.B. Faklı Dozlarda i.s.v. Yolla Uygulanan UMP'nin Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

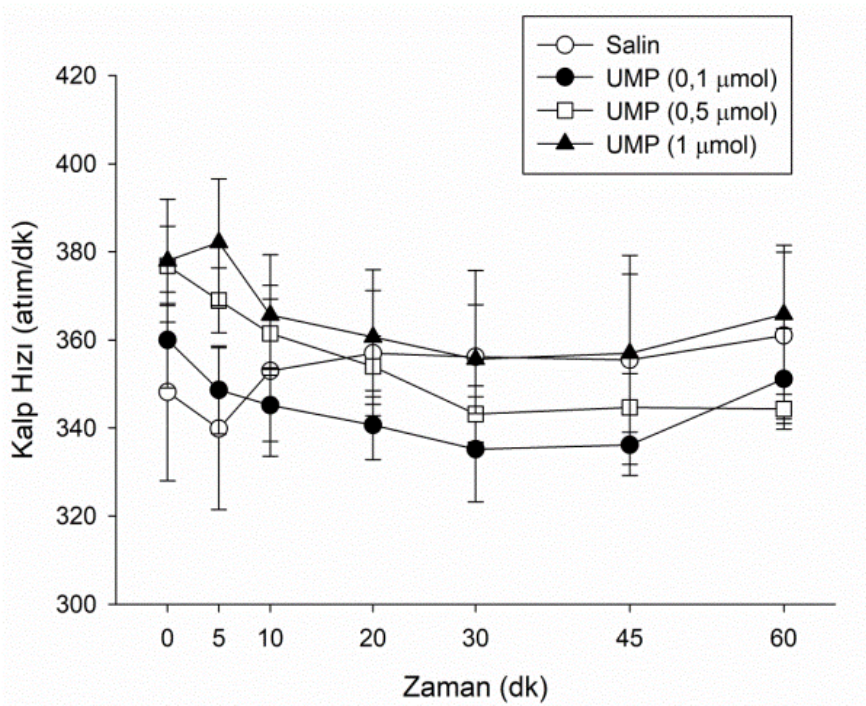
UMP 0,1, 0,5, 1 µmol dozlarında i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 60 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Her bir doz grubu birbirleri ile ve UMP'nin çözücüsü olan salin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

UMP'nin her üç dozunda da ölçümün 5. dakikasında kan basıncı değerleri artış eğilimi gösterdi fakat istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Şekil-9). İki yönlü ANOVA analizine göre UMP'nin kan basıncına etkisi zaman ($f(6,30)=35,784$; $p<0,001$) bakımından anlamlı bulunurken tedavi ($f(3,15)=0,244$; $p=0,864$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=2,638$; $p=0,001$) bakımından anlamlı bulunmadı.

Ayrıca UMP'nin herhangi bir dozuyla ve herhangi bir zaman aralığında kalp hızında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Şekil-10). İki yönlü ANOVA analizine göre UMP'nin kalp hızına etkisi zaman ($f(6,30)=1,939$; $p=0,107$), tedavi ($f(3,15)=0,989$; $p=0,425$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=1,169$; $p=0,304$) bakımından anlamlı bulunmadı.



Şekil-9: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UMP'nin kan basıncı üzerine etkileri



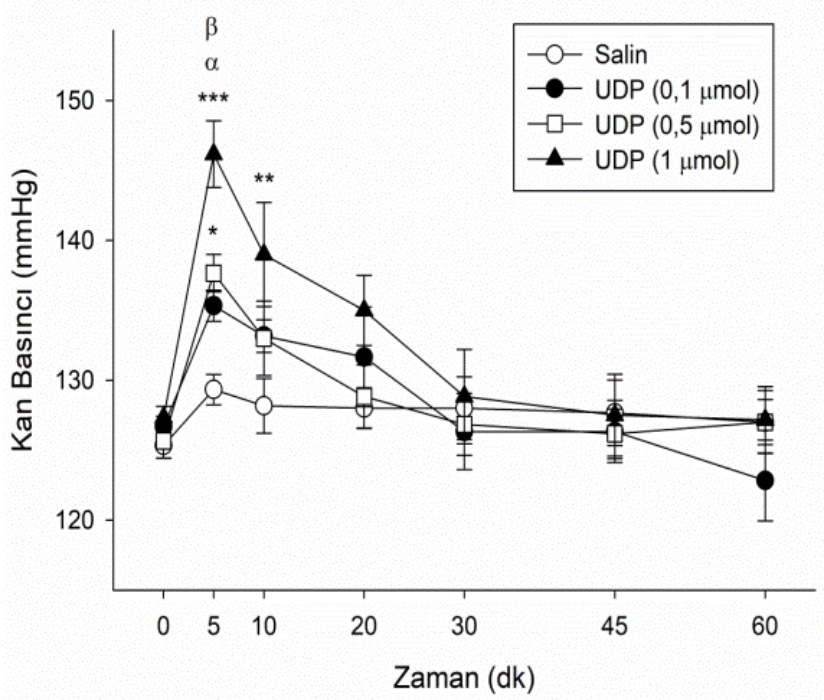
Şekil-10: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UMP'nin kalp hızı üzerine etkileri

I.C. Faklı Dozlarda i.s.v. Yolla Uygulanan UDP'nin Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

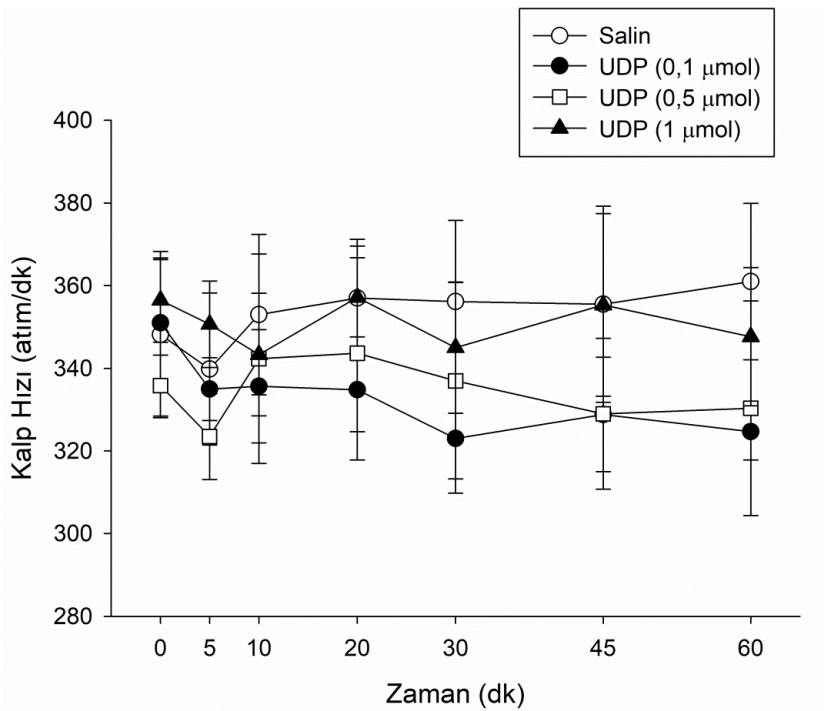
UDP 0,1, 0,5, 1 µmol dozlarında i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 60 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Her bir doz grubu birbirleri ile ve UDP' in çözücüsü olan salin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Salin grubu ile karşılaştırıldığında, UDP enjeksiyonundan sonraki 5. dakikada 0,5 µmol ve 1 µmol dozlarında kan basıncında anlamlı artışlar saptandı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$) (Şekil 11). Aynı zaman aralığında dozlar kendi içinde karşılaştırıldığında 1 µmol dozu ile ortaya çıkan kan basıncı, 0,1 ve 0,5 µmol dozlarına göre anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek bulundu. Salin grubu ile karşılaştırıldığında 10. dakikada 1 µmol dozu için kan basıncı yüksekliğindeki istatistiksel anlamlılık ($p<0,01$) devam etse de diğer dozlarda anlamlı bir kan basıncı artışı saptanmadı. Ölçümün 20. dakikasından itibaren tüm dozlarda kan basıncı değerleri bazal değerlerine geriledi (Şekil-11). İki yönlü ANOVA analizine göre UDP'nin kan basıncına etkisi zaman ($f(6,30)=34,369$; $p<0,001$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=3,792$; $p<0,001$) bakımından anlamlı bulunurken tedavi ($f(3,15)=2,166$; $p=0,135$) bakımından anlamlı bulunmadı.

Kalp hızı ölçümlerinde herhangi bir zaman aralığında veya herhangi bir dozda anlamlı değişiklik saptanmadı (Şekil-12). İki yönlü ANOVA analizine göre UDP'nin kalp hızına etkisi zaman ($f(6,30)=0,565$; $p=0,755$), tedavi ($f(3,15)=0,720$; $p=0,555$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=0,393$; $p=0,986$) bakımından anlamlı bulunmadı.



Şekil-11: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UDP'nin kan basıncı üzerine etkileri. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$ salin grubuna kıyasla; $\alpha p < 0,05$ UDP 0,1 μmol dozuna kıyasla ve $\beta p < 0,05$ UDP 0,5 μmol dozuna kıyasla



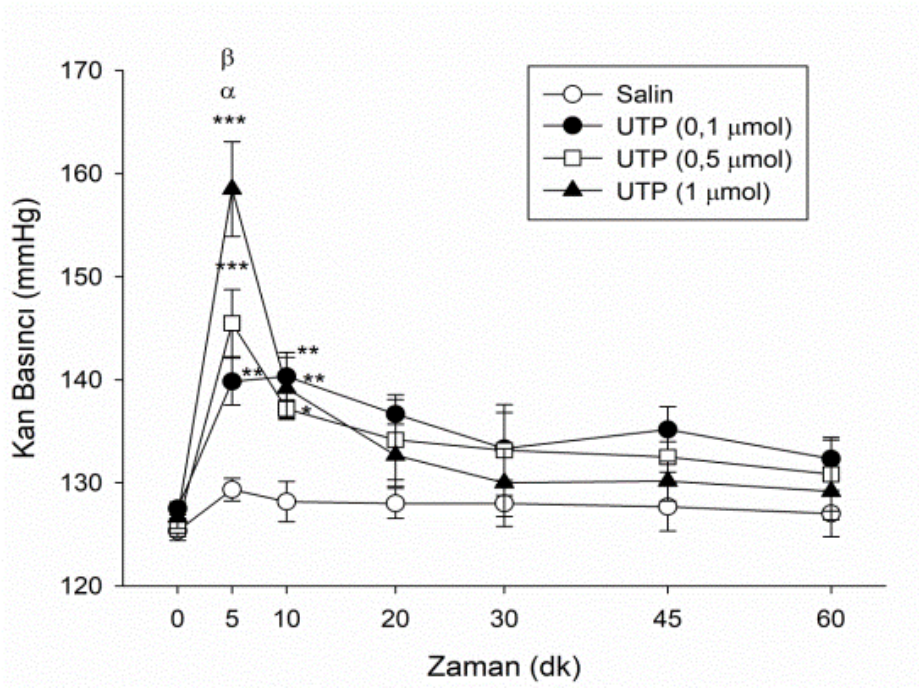
Şekil-12: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UDP'nin kalp hızı üzerine etkileri

I.D. Faklı Dozlarda i.s.v Yolla Uygulanan UTP'nin Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

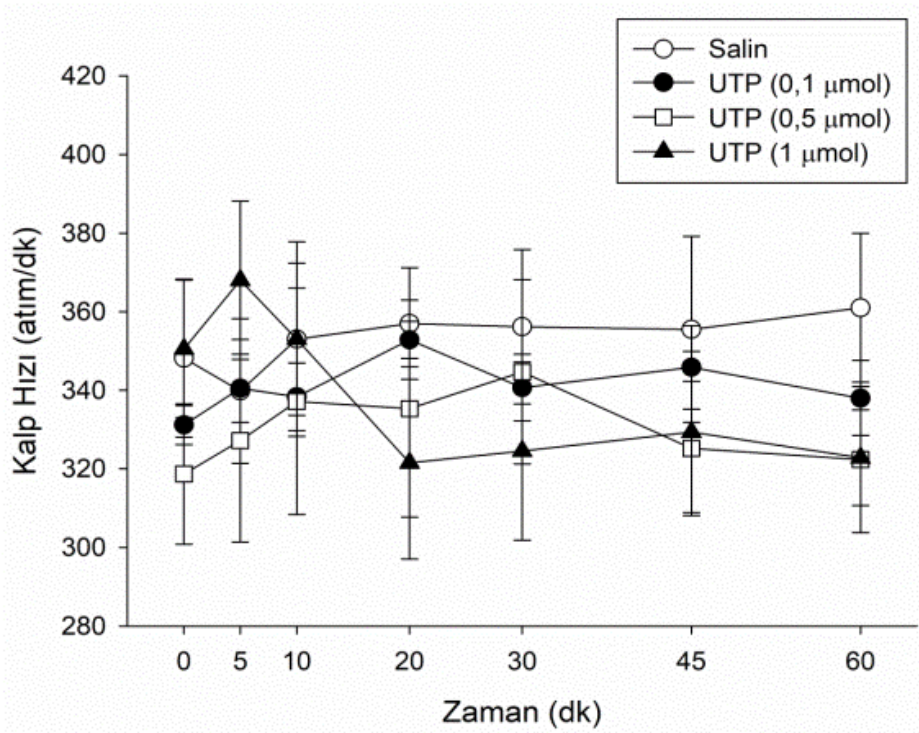
UTP 0,1, 0,5, 1 µmol dozlarında i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 60 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Her bir doz grubu birbirleri ile ve UTP'nin çözücüsü olan salin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Salin grubu ile karşılaştırıldığında UTP enjeksiyonundan sonraki 5. dakikada UTP'nin 0,1 µmol ($p<0,01$), 0,5 µmol ($p<0,001$) ve 1 µmol ($p<0,001$) dozlarında kan basıncı anlamlı olarak arttı (Şekil-13). Ayrıca 5. dakikada dozlar kendi içinde karşılaştırıldığında 1 µmol dozu ile ortaya çıkan kan basıncının, 0,1 ve 0,5 µmol dozları ile ortaya çıkana göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek olduğu bulundu. Her üç dozda da UTP enjeksiyonundan sonraki 10. dk itibariyle kan basıncındaki anlamlı ($p<0,01$ ve $p<0,001$) artışın devam ettiği fakat dozlar kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığı saptandı. UTP enjeksiyonu sonrası artan kan basıncı değerleri 20. dakikadan itibaren bazal değerlerine geriledi (Şekil-13). İki yönlü ANOVA analizine göre UTP'nin kan basıncına etkisi zaman ($f(6,30)=18,393$; $p<0,001$), tedavi ($f(3,15)=6,613$; $p=0,005$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=4,541$; $p<0,001$) bakımından anlamlı bulundu.

Kalp hızı ölçümlerinde herhangi bir zaman aralığında veya herhangi bir dozda anlamlı değişiklik saptanmadı (Şekil-14). İki yönlü ANOVA analizine göre UTP'nin kalp hızına etkisi zaman ($f(6,30)=0,291$; $p=0,937$), tedavi ($f(3,15)=0,357$; $p=0,785$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(18,90)=0,857$; $p=0,630$) bakımından anlamlı bulunmadı.



Şekil-13: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UTP'nin kan basıncı üzerine etkileri. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$ salin grubuna kıyasla; $^{\alpha}p<0,05$ UTP 0,1 μmol dozuna kıyasla ve $^{\beta}p<0,05$ UTP 0,5 μmol dozuna kıyasla

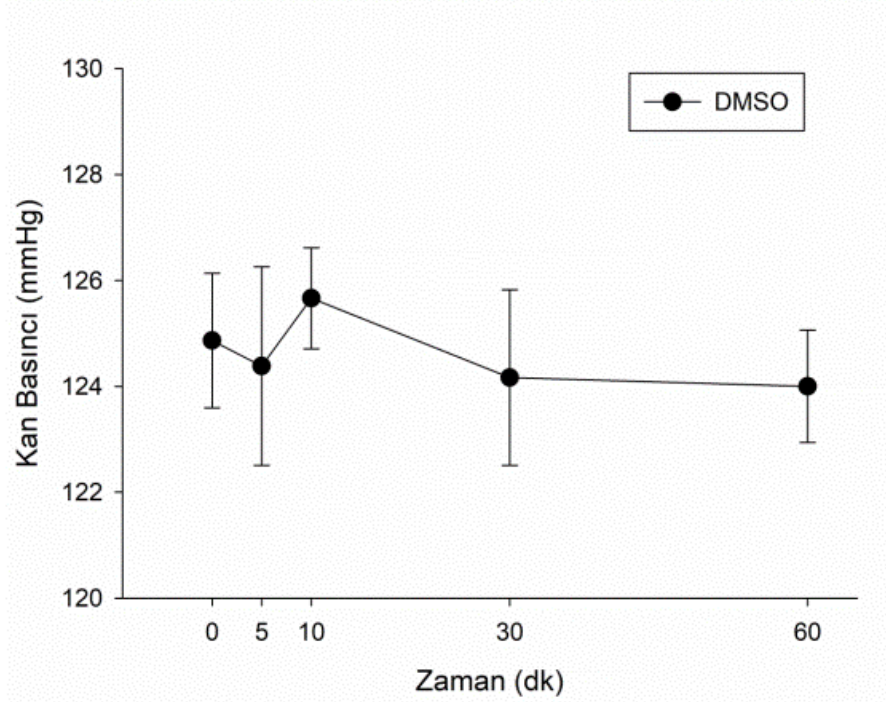


Şekil-14: Farklı dozlarda i.s.v. yolla uygulanan UTP'nin kalp hızı üzerine etkileri

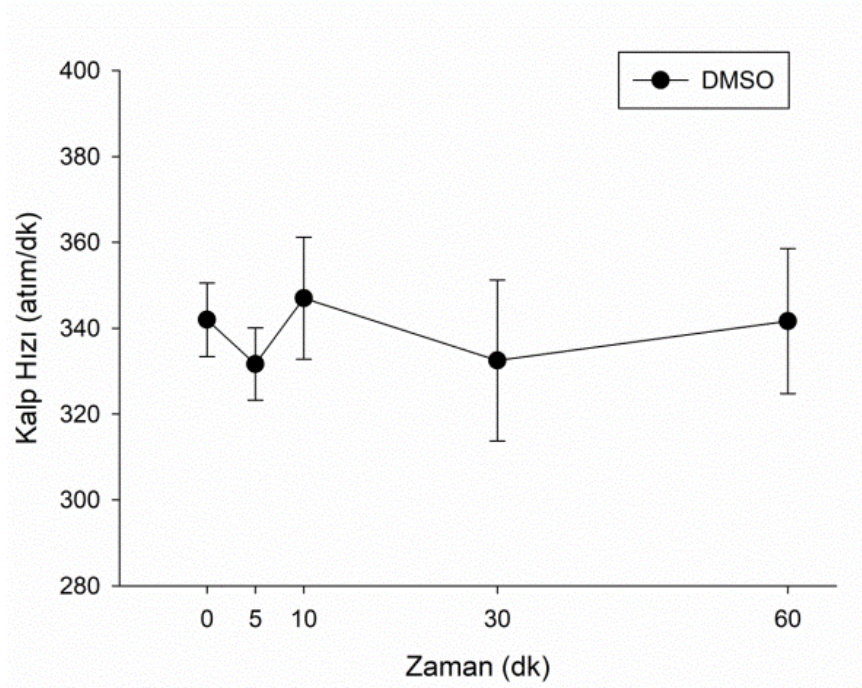
I.E. İ.s.v Yolla Uygulanan DMSO'nun Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkileri

Kan basıncı üzerine etkileri tespit edilen UDP ve UTP'nin mekanizma araştırmaları amacıyla denenecek reseptör antagonisti çalışmalarına başlamadan önce bu antagonistlerin çözücüsü olarak kullanılan DMSO (%100) i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 60 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı.

DMSO mikroenjeksiyonunun tek yönlü ANOVA analizine göre herhangi bir zaman aralığında kan basıncı (şekil-15) ve kalp hızı (şekil-16) üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı.



şekil-15: İ.s.v. yolla uygulanan DMSO'nun kan basıncı üzerine etkileri



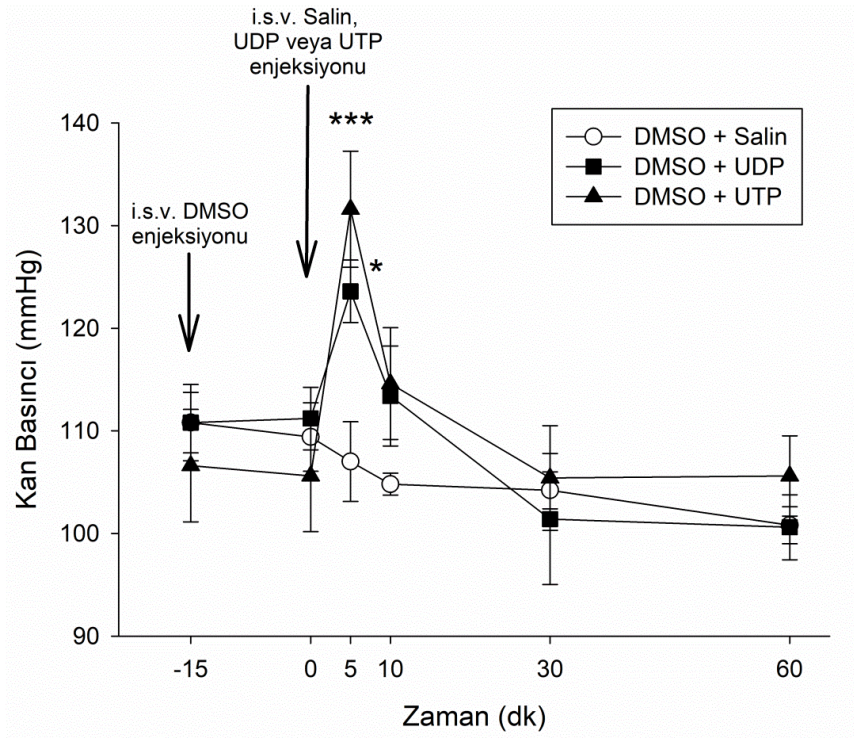
Şekil-16: İ.s.v. yolla uygulanan DMSO'nun kalp hızı üzerine etkileri

DMSO'nun tek başına kan basıncı veya kalp hızında herhangi bir etkisi olmadığı görüldükten sonra, ön tedavi olarak verildiğinde UDP ve UTP'nin meydana getirdiği kan basıncı artışında etkisinin olup olmadığını araştırmak için 3 farklı deney grubu oluşturuldu. İlk olarak salin enjeksiyonundan 15 dk önce DMSO i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 15 dk boyunca kan basıncı ve kap hızı kayıt altına alındı. Bu sürenin sonunda 5 µL salin i.s.v. olarak enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler 60 dk daha takip edilip kayıt sonlandırıldı.

Daha sonra UDP ve UTP enjeksiyonundan 15 dk önce DMSO i.s.v. olarak lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 15 dk boyunca kan basıncı ve kap hızı kayıt altına alındı. Bu sürenin sonunda UDP ve UTP'nin kan basıncı üzerindeki en etkin dozu (1 µmol) i.s.v. olarak enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler 60 dk daha takip edilip kayıt sonlandırıldı.

DMSO tek başına uygulandığında kan basıncında anlamlı bir değişiklik yapmadı ve 15 dakikanın sonunda 1 µmol UDP ve UTP enjeksiyonu yapıldığında salin grubu ile karşılaştırıldığında 5. dakikada kan

basıncı anlamlı olarak arttı. İki yönlü ANOVA analizine göre UDP ve UTP'nin kan basıncına etkisi zaman ($f(5,20)=18,115$; $p<0,001$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(10,40)=3,871$; $p=0,001$) bakımından anlamlı bulunurken tedavi ($f(2,8)=0,894$; $p=0,446$) bakımından anlamlı bulunmadı. UDP ve UTP enjeksiyonu sonrası artan kan basıncı değerleri 10. dakikadan itibaren bazal değerlerine geriledi (Şekil-17).



Şekil-17: İ.s.v. yolla DMSO ön tedavisini takiben uygulanan salin ile 1 µmol dozunda UDP ve UTP'nin kan basıncı üzerine etkileri

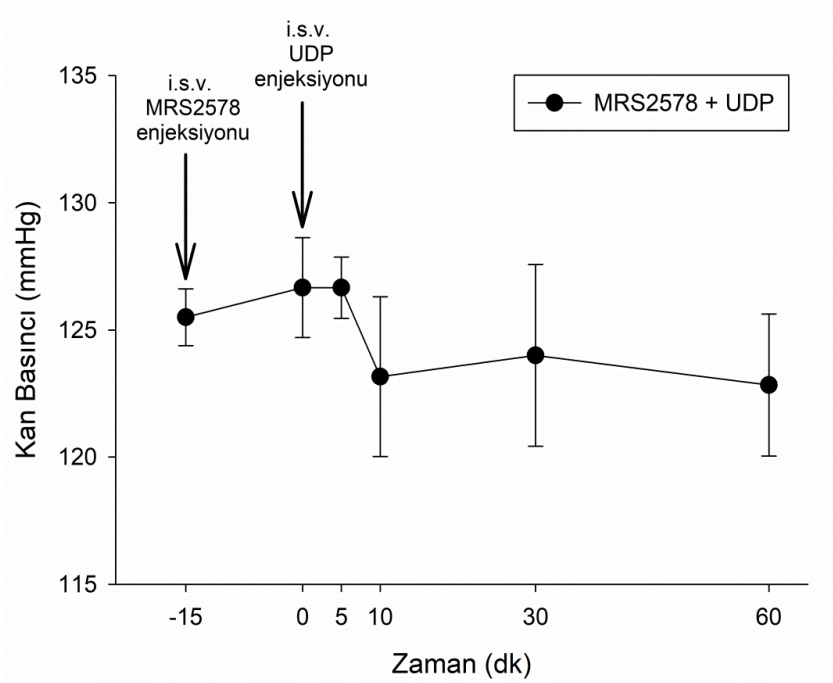
II. P2Y Reseptör Antagonistleri ile Ön Tedavilerin UDP ve UTP ile Gözlenen Kardiyovasküler Değişiklikler Üzerine Etkileri

II.A. İ.s.v Yolla Uygulanan MRS2578 Ön Tedavisinin UDP ile Gözlenen Kardiyovasküler Değişiklikler Üzerine Etkisi

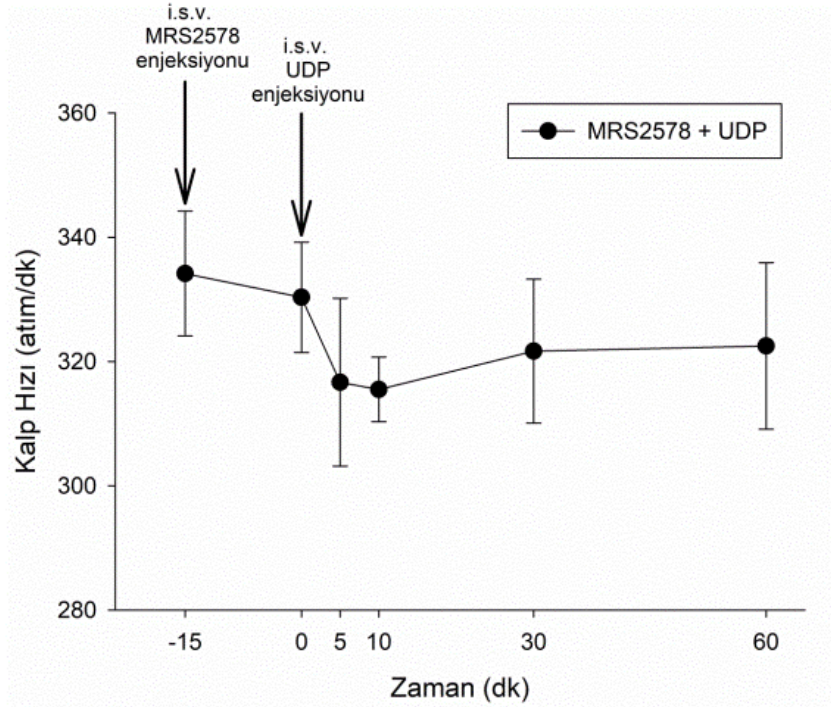
UDP enjeksiyonundan 15 dk önce P2Y6 reseptörünün potent antagonisti olan MRS2578 (1 µmol; i.s.v.) lateral ventriküle enjekte edildi ve

takiben 15 dk boyunca kan basıncı ve kap hızı kayıt altına alındı. Bu sürenin sonunda UDP'nin kan basıncı üzerindeki en etkin dozu (1 µmol) i.s.v. olarak enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler 60 dk daha takip edilip kayıt sonlandırıldı.

MRS2578 tek başına uygulandığında 15 dakika boyunca kan basıncında anlamlı bir değişiklik yapmadı. UDP enjeksiyonu yapıldığında ise, MRS2578 ön tedavisinin UDP'nin tek başına sağlamış olduğu kan basıncı artışını baskıladığı gözlemlendi (Şekil-18). Kalp hızı ölçümlerinde ise herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik saptanmadı (Şekil-19).



Şekil-18: İ.s.v yolla uygulanan MRS2578 ön tedavisinin 1 µmol UDP ile gözlenen kan basıncı değişiklikleri üzerine etkisi

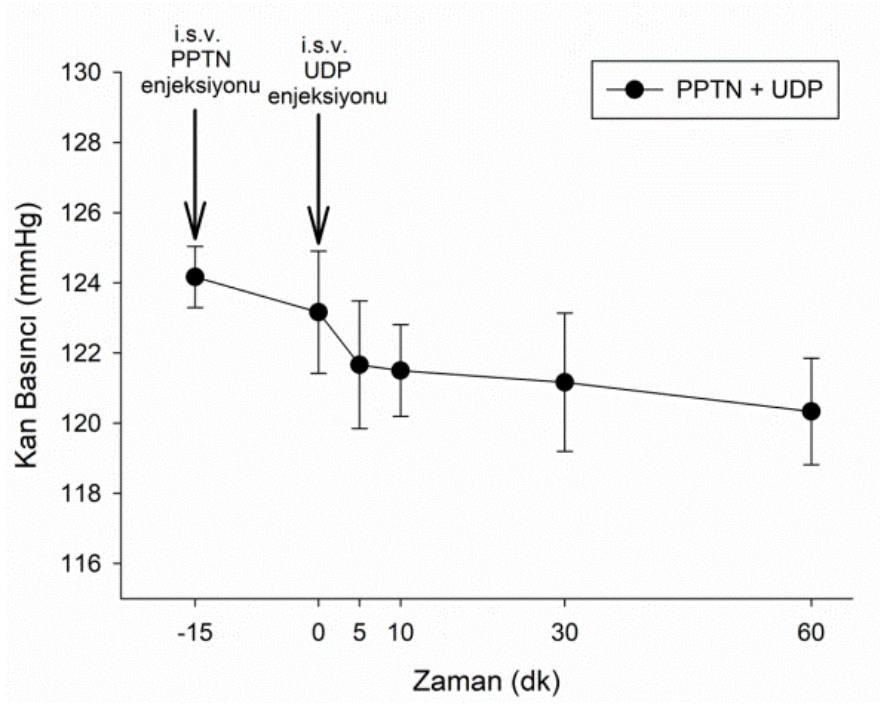


Şekil-19: İ.s.v yolla uygulanan MRS2578 ön tedavisini takiben 1 µmol dozunda uygulanan UDP'nin kalp hızı üzerine etkileri

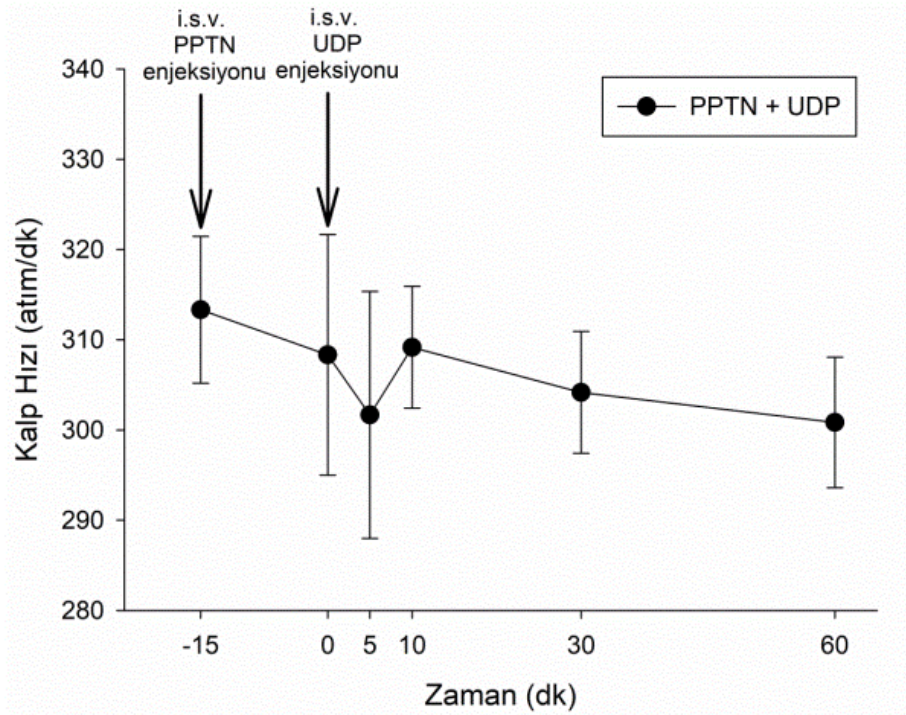
II.B. İ.s.v Yolla Uygulanan PPTN Hidroklorür Ön Tedavisinin UDP ile Gözlenen Kardiyovasküler Değişiklikler Üzerine Etkisi

UDP enjeksiyonundan 15 dk önce P2Y14 reseptörünün potent antagonisti olan PPTN hidroklorür (1 µmol; i.s.v.) lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 15 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Bu sürenin sonunda UDP'nin kan basıncı üzerindeki en etkin dozu (1 µmol) i.s.v. olarak enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler 60 dk daha takip edilip kayıt sonlandırıldı.

PPTN hidroklorür tek başına uygulandığında 15 dakika boyunca kan basıncında anlamlı bir değişiklik yapmadı. UDP enjeksiyonu yapıldığında ise, PPTN hidroklorür ön tedavisinin UDP'nin tek başına sağlamış olduğu kan basıncı artışını baskıladığı gözlemlendi (Şekil-20). Kalp hızı ölçümlerinde herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik saptanmadı (Şekil-21).



Şekil-20: İ.s.v yolla uygulanan PPTN hidroklorür ön tedavisinin 1 µmol UDP ile gözlenen kan basıncı değişiklikleri üzerine etkisi

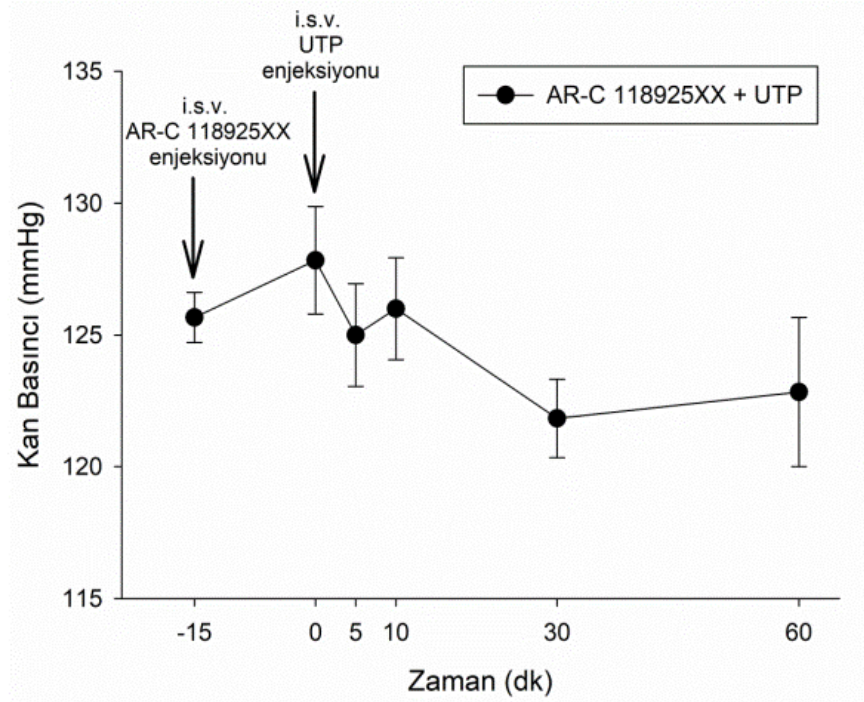


Şekil-21: İ.s.v yolla uygulanan PPTN hidroklorür ön tedavisini takiben 1 µmol dozunda uygulanan UDP'nin kalp hızı üzerine etkileri

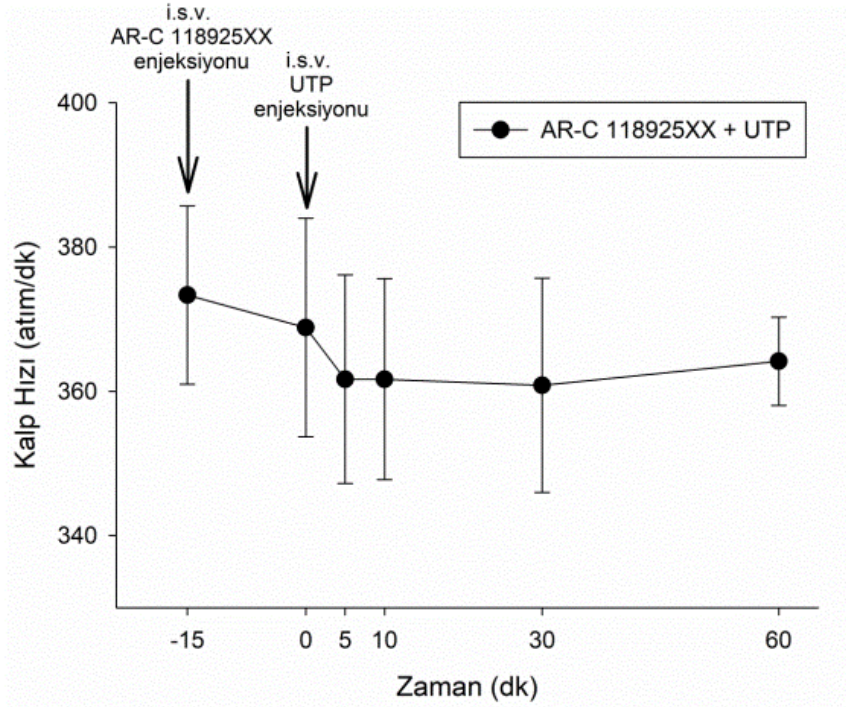
II.C. İ.s.v Yolla Uygulanan ARC-118925XX Ön Tedavisinin UTP ile Gözlenen Kardiyovasküler Değişiklikler Üzerine Etkisi

UTP enjeksiyonundan 15 dk önce P2Y2 reseptörünün potent antagonisti olan ARC-118925XX (0,1 μ mol; i.s.v.) lateral ventriküle enjekte edildi ve takiben 15 dk boyunca kan basıncı ve kalp hızı kayıt altına alındı. Bu sürenin sonunda UTP'nin kan basıncı üzerindeki en etkin dozu (1 μ mol) i.s.v. olarak enjekte edildi ve kardiyovasküler parametreler 60 dk daha takip edilip kayıt sonlandırıldı.

ARC-118925XX tek başına uygulandığında kan basıncında anlamlı bir değişiklik yapmadı. UTP enjeksiyonu yapıldığında ise, ARC-118925XX ön tedavisinin UTP'nin tek başına sağlamış olduğu kan basıncı artışını baskıladığı gözlemlendi (Şekil-22). Kalp hızı ölçümlerinde herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik saptanmadı (Şekil-23).



Şekil-22: İ.s.v yolla uygulanan ARC-118925XX ön tedavisinin 1 μ mol UTP ile gözlenen kan basıncı değişiklikleri üzerine etkisi



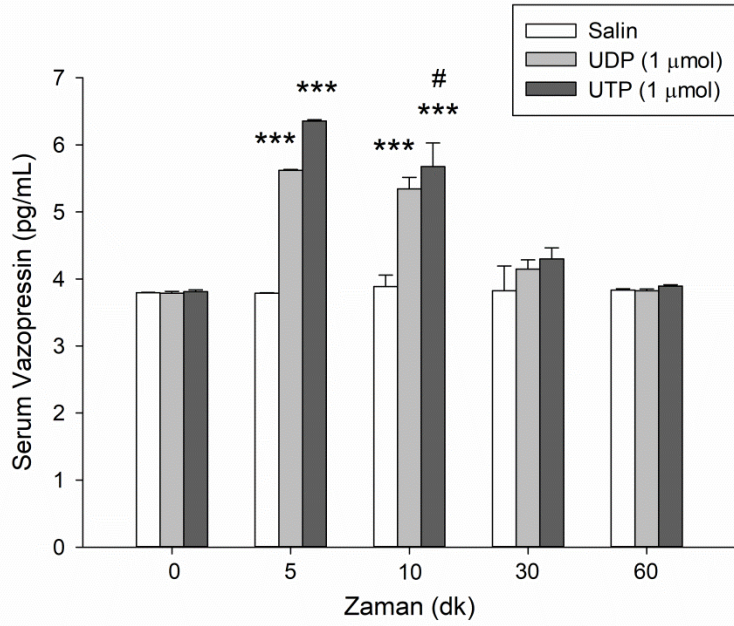
Şekil-23: İ.s.v yolla uygulanan ARC-118925XX ön tedavisini takiben 1 µmol dozunda uygulanan UTP'nin kalp hızı üzerine etkileri

III. İ.s.v. Yolla Uygulanan UDP ve UTP'nin Serum Vazopressin, Oksitosin ve Katekolamin Düzeyleri Üzerine Etkileri

III.A. İ.s.v Yolla Uygulanan UDP ve UTP'nin Serum Vazopressin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Serum vazopressin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda salin grubu ile karşılaştırıldığında i.s.v. yolla uygulanan UDP ve UTP'nin 5. ve 10. dakikalarda serum vazopressin düzeylerini anlamlı olarak artırdığı belirlendi (Şekil-24).

İki yönlü ANOVA analizine göre UDP ve UTP'nin serum vazopressin düzeylerine etkileri tedavi ($f(2,10)=53,235$; $p<0,001$), zaman ($f(4,20)=52,636$; $p<0,001$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(8,40)=14,596$; $p<0,001$) bakımından anlamlı bulundu.

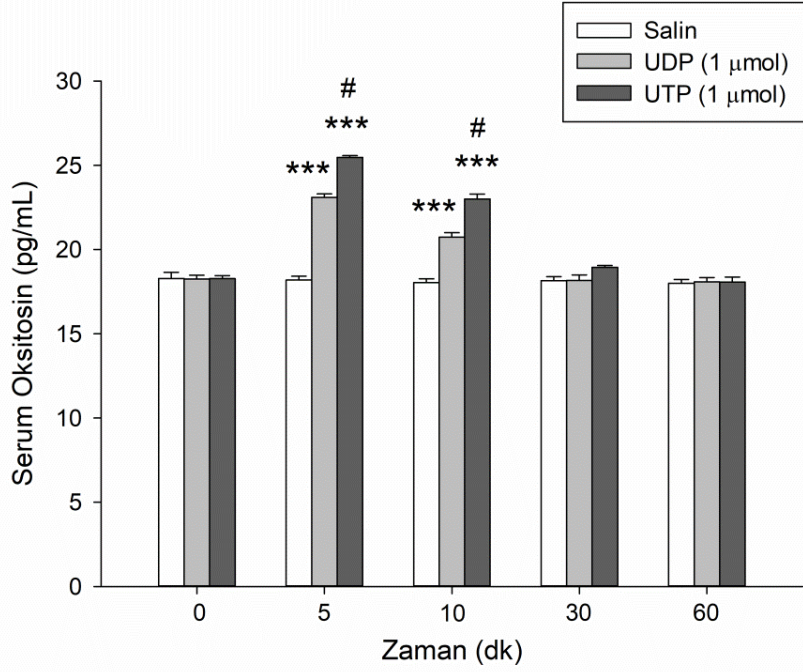


Şekil-24: UDP ve UTP'nin serum vazopressin düzeyleri üzerine etkileri. *** $p < 0,001$, salin grubuna kıyasla ve # $p < 0,05$, UDP grubuna kıyasla

III.B. İ.s.v Yolla Uygulanan UDP ve UTP'nin Serum Oksitosin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Serum oksitosin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda salin grubu ile karşılaştırıldığında i.s.v. yolla uygulanan UDP ve UTP'nin 5. ve 10. dakikalarda serum oksitosin düzeylerini anlamlı olarak artırdığı belirlendi (Şekil-25).

İki yönlü ANOVA analizine göre UDP ve UTP'nin serum oksitosin değerlerine etkisi tedavi ($f(2,10)=100,876$; $p < 0,001$), zaman ($f(4,20)=200,038$; $p < 0,001$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(8,40)=46,421$; $p < 0,001$) bakımından anlamlı bulundu.

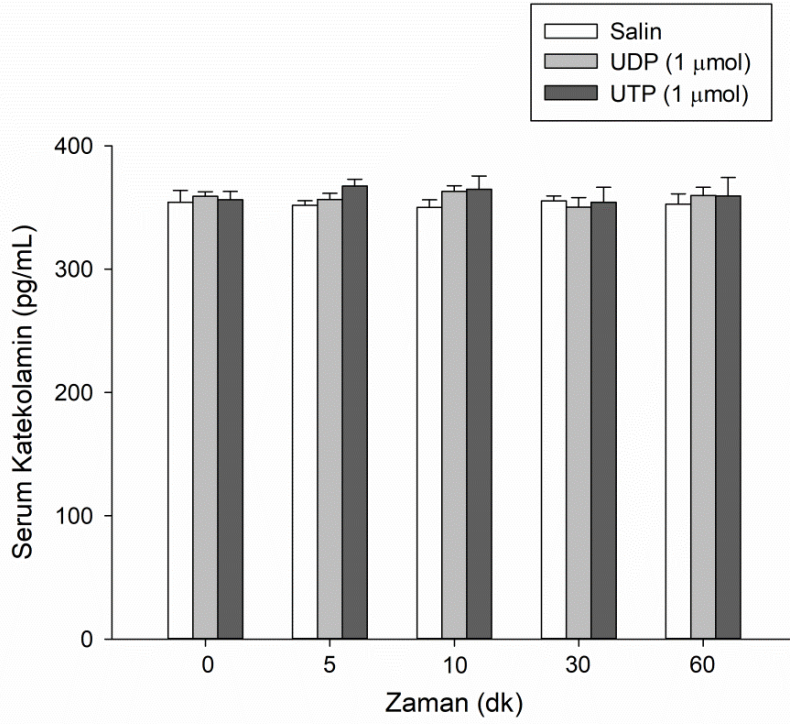


Şekil-25: UDP ve UTP'nin serum oksitosin düzeyleri üzerine etkileri
 ***p<0,001, salin grubuna kıyasla ve #p<0,05, UDP grubuna kıyasla

III.C. İ.s.v Yolla Uygulanan UDP ve UTP'nin Serum Katekolamin Düzeyleri Üzerine Etkileri

Serum katekolamin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda salin grubu ile karşılaştırıldığında i.s.v. yolla uygulanan UDP ve UTP'nin herhangi bir zaman aralığında serum katekolamin düzeylerini anlamlı olarak değiştirmedeği belirlendi (Şekil-26).

İki yönlü ANOVA analizine göre UDP ve UTP'nin serum katekolamin değerlerine etkisi tedavi ($f(2,10)=1,149$; $p=0,356$), zaman ($f(4,20)=0,301$; $p=0,874$) ve tedavi-zaman ilişkisi ($f(8,40)=0,300$; $p=0,962$) bakımından anlamsız bulunmadı.



Şekil-26: UDP ve UTP'nin serum katekolamin düzeyleri üzerine etkileri

III.D. İ.s.v Yolla Uygulanan MRS2578, PPTN Hidroklorür, ARC-118925XX Ön Tedavilerini Takiben UDP ve UTP'nin Serum Vazopressin ve Oksitosin Düzeyleri Üzerine Etkileri

ELISA yöntemiyle ölçüldüğünde, MRS2578, PPTN Hidroklorür ve ARC-118925XX tek başına uygulandığında serum vazopressin ve oksitosin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı ve 15 dakikanın sonunda 1 µmol UDP ile UTP enjeksiyonu yapıldığında daha önce gözlenmiş olan serum vazopressin ve oksitosin değerlerindeki artışın baskılandığı belirlendi (Tablo-1).

Tablo-1: Antagonist ön tedavilerini takiben UDP ve UTP'nin serum vazopressin ve oksitosin değerleri üzerine etkileri

		-15 dk	0 dk	5 dk	10 dk	30 dk	60 dk
MRS2578 + UDP	Vazopressin	4,16±0,4	3,80±0,1	3,80±0,1	4,08±0,3	3,90±0,3	3,94±0,4
	Oksitosin	18,65±0,1	18,09±0,3	17,93±0,2	18,58±0,1	17,94±0,3	17,89±0,2
PPTN + UDP	Vazopressin	3,96±0,1	4,00±0,2	4,01±0,2	4,06±0,2	3,94±0,1	3,93±0,1
	Oksitosin	18,19±0,2	18,44±0,4	18,45±0,3	18,28±0,3	18,20±0,2	18,28±0,4
AR-C 118925XX + UTP	Vazopressin	3,72±0,1	3,67±0,1	3,75±0,2	3,73±0,1	3,71±0,1	3,69±0,2
	Oksitosin	18,33±0,2	18,46±0,4	18,45±0,4	18,33±0,3	18,27±0,3	18,34±0,2

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlarda kan basıncının normal kabul edilen 80-90/120-140 mmHg aralığında (14) seyretmesi sağlıklı bir yaşam için önemlidir. Zira hipotansiyon veya hipertansiyon gelişimi doku ve organ perfüzyonunu olumsuz etkilemek suretiyle hayat kalitesini bozabilir ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Kan basıncının normal sınırlar arasında tutulabilmesi için vücutta merkezi ya da periferik mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmaların yetersiz kalması durumunda ise medikal ya da non-medikal çeşitli tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır. Konuyla ilgili tüm gelişmelere rağmen günümüzde halen aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır ve kardiyovasküler sistemin merkezi ya da periferik düzenlemesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Üridin endojen olarak bulunan insan kan dolaşımındaki major pirimidin nükleozididir (1). Üridin, vücutta serbest halde bulunabildiği gibi nükleotidlerin (mono-, di- ve tri-fosfatlı halleri), nükleotid şekerlerin (UDP-glukoz ve UDP-galaktoz) ve nükleik asitlerin yapısına girerek glikojen biyosentezi ve protein ve lipid glikolizasyonu gibi fizyolojik fonksiyonlarda yer alır (2). Üridin RNA, biyomembranlar ve glutatyon sentezinde bir substrat olarak kullanılır. Kennedy yolağı (54) aracılığıyla membran fosfolipid sentezinin bir prekürsörüdür ve bu yolağın hız kısıtlayıcı basamağında üretilen CDP-kolin sentezini in vitro ve in vivo koşullarda arttırdığı bilinmektedir (46, 55, 56). Üridin uygulamasının insanlarda ve spontan hipertansif sıçanlarda bilişsel eksiklikleri iyileştirdiği (57, 58), yenidoğan hipoksik-iskemik ensefalopati ve hiperoksik beyin hasarı modellerinde beyin hasarını azaltarak uzun dönem takiplerde davranışsal parametrelerin düzelmesini sağladığı (11, 59), melatonin ile birlikte verildiğinde travmatik beyin hasarında görülen vazojenik beyin ödemi azalttığı (60) ve antiepileptik etkinliği olduğu (61) gösterilmiştir.

Üridinin etki mekanizmaları halen araştırılmakla beraber bugüne kadar üridinin uyardığı bir reseptör gösterilememiştir. Ancak üridinin di- ve trifosfat eklenmiş nükleotidleri olan UDP'nin P2Y6 ve P2Y14 reseptörlerini (6) ve UTP'nin P2Y2 ve P2Y4 reseptörlerini (6) uyardığı bilinmektedir. Üridin nükleotidlerinin özellikle periferik uygulama ile bu reseptörler aracılığıyla çeşitli kardiyovasküler etkileri önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin, UTP tarafından uyarılan P2Y2 reseptörünün ve UDP tarafından uyarılan P2Y6 reseptörünün hem vasküler düz kas hem de vasküler endotel hücreleri üzerinde eksprese edildiği (79) ve bu reseptörlerin uyarılmasıyla insan damarlarında endotel kaynaklı vazodilatasyonun ortaya çıktığı (80) bildirilmiştir. P2Y reseptörlerinin endotel kaynaklı vazodilatasyon aracılığıyla hipertansiyona karşı gelebileceğine dair ilave kanıtlar da sunulmuştur. Buna göre endotelial stres durumlarında P2Y2 reseptörlerinin uyarılarak vazodilatasyona aracılık ettiği (81), P2Y2 reseptör knock out deney hayvanlarında hipertansiyon ortaya çıktığı (82) ve P2Y2 reseptör aktivasyonunun renal sodyum ve su reabsorpsiyonunu bloke ettiği (83) gösterilmiştir. Bu çalışmaları destekleyecek şekilde UTP'nin P2Y4 reseptörleri aracılığıyla vasküler düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkinliğe (84) sahip olduğu da bildirilmiştir. Bu bulguların aksine, UDP'nin uyardığı P2Y6 reseptörlerini konu alan bir başka çalışmada (85) ise, UDP'nin P2Y6 reseptörleri aracılığıyla Anjiotensin Reseptör Tip 1'in (AT1R) uyardığı vasküler yeniden şekillenmeyi teşvik ettiği, AT1R-P2Y6 reseptör heterodimerinin yaşlanmayla birlikte hipertansiyon oluşumuna neden olduğu ve bu nedenle yaşlılığa bağlı hipertansiyonun tedavisinde P2Y6 reseptörlerinin hedef alınabileceği öne sürülmüştür. Dahası UDP-şekerlerin domuz koroner arterinde P2Y14 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyona neden olduğu da bildirilmiştir (86). Pirimidin bileşiklerinin kardiyovasküler etkilerine dair ilginç bir bulgu departmanımızda yapılan bir çalışmada ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmaya göre, intravenöz yolla uygulanan üridinin doza bağımlı olarak kan basıncını ve kalp hızını azalttığı bulunmuştur (13). Üridinin henüz uyardığı bir reseptör tanımlanmamış olmasına rağmen, bu çalışmada

üridin kardiyovasküler etkilerini Adenozin A1 reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkardığı gösterilmiştir (13).

Üridin ve nükleotidlerinin periferik uygulama sonrası kardiyovasküler etkilerine dair çalışmalar yapılmış olsa da, merkezi yolla uygulandıklarında ortaya çıkması muhtemel etkileri ile ilgili henüz literatürde bir bilgi bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada üridin ve nükleotidlerinin merkezi sinir sistemi aracılı kardiyovasküler etkilerinin ve muhtemel etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Çalışmada i.s.v. yolla üç farklı dozda verilen üridin sonrası ölçümlerin 5. dakikasında kan basınçları 8-10 mmHg artış eğilimi gösterse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde merkezi yolla uygulanan üridinin kalp hızı üzerine de anlamlı etkisi olmamıştır. Bulgularımız önceki yıllarda departmanımızda yapılan çalışmalarda gösterilen ve intravenöz üridinin Adenozin A1 reseptörleri aracılığıyla meydana getirdiği hipotansif ve bradikardik etkinliğinden (13) farklılık göstermektedir. Bahse konu bu farklılığın merkezi ve periferik uygulama arasında etki mekanizmalarının farklılığından kaynaklanıyor olması muhtemeldir.

Henüz uyardığı bir reseptör tespit edilmeyen bir diğer üridin bileşiği UMP'nin i.s.v. yolla uygulanması sonucunda 5. dakika itibarıyla kan basıncı değerleri 10-12 mmHg artış eğilimi göstermiş olsa da, merkezi UMP uygulamasının kan basıncı ya da kalp hızı değerleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde üridin ve UMP'nin merkezi yolla uygulanması sonrası kardiyovasküler parametrelerin incelendiği herhangi bir yayın bulunmamakla birlikte, kullandığımız dozlarda merkezi üridin ve UMP'nin bu parametreleri değiştirmediği ilk kez bizim çalışmamız ile belirlenmiştir.

Öte yandan i.s.v. yolla uygulanan UDP tedavisi sonrası 5. dakikada en yüksek olmak üzere 0.5 µmol ve 1 µmol dozlarında kan basıncında anlamlı artışlar saptanmıştır. Kan basıncı artışı 1 µmol dozu ile 10. dakikada da devam ederken, 20. dakika itibarıyla kan basıncı kontrol düzeylerine geri

dönmüştür. Aynı zaman aralığında dozlar kendi içinde karşılaştırıldığında 1 µmol dozu ile ortaya çıkan kan basıncı, 0,1 ve 0,5 µmol dozlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar UDP'nin kan basıncını artırıcı etkisinin doza bağımlı olduğuna işaret etmektedir. Merkezi UDP uygulaması sonrası kalp hızı değerlerinde ise doza ve zamana bağlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Merkezi yolla uygulanan UDP'nin kan basıncını artırma etkinliğine aracılık eden mekanizmanın araştırılması amacıyla P2Y6 ve P2Y14 reseptör antagonistleri ile ön tedaviler yapılmıştır. Bir P2Y6 reseptör antagonisti olan MRS2578'in i.s.v. yolla 15 dakika önce ön tedavi olarak uygulanması, UDP'nin ortaya çıkardığı kan basıncı artışını tamamen bloke etmiştir. Benzer şekilde bir P2Y14 reseptör antagonisti olan PPTN hidroklorürün de i.s.v. yolla 15 dakika önce ön tedavi olarak uygulanması, UDP'nin uyardığı kan basıncı artışını baskılamıştır. MRS2578 ya da PPTN hidroklorürün tek başına kan basıncı üzerine anlamlı bir etkisi ise bulunmamaktadır. Bu sonuçlar merkezi yolla uygulanan UDP'nin kan basıncını artırıcı etkisine P2Y6 ve P2Y14 reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermektedir. Kalp hızı ölçümlerinde ise herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

UDP'nin kardiyovasküler etkileri ile ilgili literatürde rastlanan sınırlı sayıda çalışmalar incelendiğinde, UDP'nin periferik yolla uygulandığı ve merkezi uygulama sonrası kardiyovasküler parametrelerin ilk kez bizim çalışmamızda incelendiği dikkati çekmektedir. Periferik uygulama yapılan bu çalışmaların sonuçları ile merkezi uygulama yaptığımız bizim çalışmamızın sonuçları arasında UDP'nin kan basıncı üzerine etkisi bakımından önemli farklar bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda periferik yolla uygulanan UDP'nin insan damarlarında endotel kaynaklı vazodilatasyona (80) ve dolayısıyla kan basıncının düşmesine neden olduğu; bu etkinin hem vasküler düz kas hem de vasküler endotel hücreleri üzerinde eksprese edilen P2Y6 reseptörleri (79) aracılığıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise merkezi yolla uygulanan UDP'nin P2Y6 ve P2Y14 reseptör aracılığı ile kan basıncını artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular UDP tarafından uyarılan merkezi ya da

periferik yerleşimli reseptörlerin birbirlerinden farklı mekanizmalarla kan basıncı düzenlemesine katıldıklarını düşündürmektedir.

Benzer şekilde i.s.v. yolla uygulanan UTP tedavisi sonrası 5. dakikada en yüksek olmak üzere her üç dozda da kan basıncında anlamlı artışlar saptanmıştır. Kan basıncındaki artışlar 10. dakikada da devam ederken, 20. dakika itibarıyla kan basıncı kontrol düzeylerine geri dönmüştür. Aynı zaman aralığında dozlar kendi içinde karşılaştırıldığında 1 µmol dozu ile ortaya çıkan kan basıncı, 0,1 ve 0,5 µmol dozlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar UTP'nin kan basıncını artırıcı etkisinin doza bağımlı olduğuna işaret etmektedir. Merkezi UTP uygulaması sonrası kalp hızı değerlerinde ise doza ve zamana bağlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Merkezi yolla uygulanan UTP'nin kan basıncını artırma etkinliğine aracılık eden mekanizmanın araştırılması amacıyla P2Y2 reseptör antagonisti ile ön tedavi yapılmıştır. Bir P2Y2 reseptör antagonisti olan ARC-118925XX'in i.s.v. yolla 15 dakika önce ön tedavi olarak uygulanması, UTP'nin ortaya çıkardığı kan basıncı artışını bloke etmiştir. ARC-118925XX'in tek başına kan basıncı üzerine anlamlı bir etkisi ise bulunmamaktadır. Bu sonuçlar merkezi yolla uygulanan UTP'nin kan basıncını artırıcı etkisine P2Y2 reseptörünün aracılık ettiğini göstermektedir. Kalp hızı ölçümlerinde ise herhangi bir zaman aralığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

UTP'nin kardiyovasküler etkileri ile ilgili literatürde rastlanan sınırlı sayıda çalışmada UTP'nin periferik yolla uygulandığı ve merkezi uygulama sonrası kardiyovasküler parametrelerin ilk kez bizim çalışmamızda incelendiği dikkati çekmektedir. Önceki çalışmalarda periferik yolla uygulanan UTP'nin P2Y2 reseptör uyarımı aracılığıyla vazodilatasyona ve dolayısıyla kan basıncı düşüşüne neden olduğu (81), P2Y2 reseptör knock out deney hayvanlarında hipertansiyon ortaya çıktığı (82) ve P2Y2 reseptör aktivasyonunun renal sodyum ve su reabsorpsiyonunu bloke ettiği (83) gösterilmiştir. Bu çalışmaları destekleyecek şekilde UTP'nin P2Y4

reseptörleri aracılığıyla vasküler düz kas hücrelerinde antiproliferatif etkinliğe (84) sahip olduğu da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise merkezi yolla uygulanan UTP'nin P2Y2 reseptörlerini uyarmak suretiyle kan basıncını artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular UTP tarafından uyarılan merkezi ya da periferik yerleşimli reseptörlerin birbirlerinden farklı mekanizmalarla kan basıncı düzenlemesine katıldıklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ön tedavi ajanı olarak uygulanan antagonistlerin çözücüsü olarak kullanılan DMSO'nun i.s.v. uygulama ile kardiyovasküler parametrelere etkisi olup olmadığı da incelenmiş ancak DMSO mikroenjeksiyonunun herhangi bir zaman aralığında kan basıncı veya kalp hızı üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Ayrıca DMSO ön tedavisinin UDP ve UTP'nin en etkin dozunda ortaya çıkan kan basıncı artışlarını değiştirmedığı gözlenmiştir. Dolayısıyla UDP ve UTP'nin neden olduğu kan basıncı artışında antagonist çözücüsü olarak kullandığımız DMSO'nun herhangi bir etkisinin olmadığı kanıtlanmıştır.

Çalışmamızda UDP ve UTP'nin kan basıncını artırıcı etkinliğinde mekanizma araştırmalarına destek olması amacıyla 0, 5, 10 30 ve 60. dakikalarda toplanan kan örneklerinin serumlarından ELISA kitleri kullanmak suretiyle vazopressin, oksitosin ve katekolamin analizleri de yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, merkezi yolla uygulanan UDP ve UTP sonrası serum vazopressin ve oksitosin düzeylerinin kan basıncı artışları ile paralel olacak şekilde 5. ile 10. dakikalarda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Serum katekolamin düzeylerinde ise herhangi bir zaman aralığında anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir. Serum vazopressin ve oksitosin düzeylerindeki artışların P2Y6, P2Y14 ve P2Y2 reseptör antagonistleri ile ön tedavi sonrası bloke olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla UDP ve UTP'nin 1 µmol dozunun 5. ve 10. dakikada ortaya çıkardığı kan basıncı değişikliklerinin serum vazopressin ve oksitosin düzeylerinin artışları ile ilişkili olduğu ve bu artışlara UDP ve UTP tarafından uyarılan reseptörlerin aracılık ettiği sonucuna varılmıştır.

Mevcut tez çalışmasında araştırılmamış olsa da, P2Y reseptör aracılı vazopressin ve oksitosin artışlarına kolinerjik sistemin aracılık ediyor olması muhtemeldir. Zira önceki çalışmalarımızda merkezi sinir sisteminde ekstrasellüler alana salıverilen UDP ve UTP'nin P2Y reseptörlerini uyarmak suretiyle kolinerjik nörotransmisyonu artırdığı gösterilmiştir (10). Departmanımızda yapılan çalışmalarda da gerek kolin gerekse CDP-kolin'in merkezi yolla uygulanması sonrası ortaya çıkan kolinerjik transmisyon aktivasyonunun plazma vazopressin (88, 89) ve oksitosin (90, 91) düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Dolayısıyla merkezi sinir sistemine direkt olarak uygulanan UDP ve UTP'nin P2Y reseptörleri aracılığıyla kolinerjik aktivasyonu uyarmak suretiyle vazopressin ve oksitosin düzeylerini artırmış olması ihtimal dahilindedir. Çalışmamızda test edilmemiş olan bu mekanizmanın kolinerjik antagonistlerin kullanılması suretiyle ileriki çalışmalarda incelenmesi pirimidinerjik ve kolinerjik transmisyonlar arasındaki etkileşim hakkında daha detaylı bilgiler vermesi bakımından çok anlamlı olacaktır.

Vazopressin ve oksitosin'in aksine merkezi UDP ve UTP uygulaması sonrası serum katekolamin düzeylerinde herhangi bir artışa rastlanmamıştır. Bu bulgumuz kolinerjik aktivasyon ile plazma katekolamin düzeylerinde artış gösterilen önceki çalışmalar (86) ile çelişki göstermektedir. Çalışmamızda katekolamin düzeylerinin artmamasının sebebi kolinerjik aktivasyonun katekolamin salıverilmesini uyaracak düzeye çıkmaması olabilir. Zira kolin ve CDP-kolin'in direkt merkezi sinir sistemine enjeksiyonu ile kolinerjik aktivasyonun arttığı gösterilen önceki çalışmalarda plazma katekolamin ve hormon düzeylerinin birkaç kat arttığı (87-91) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, kan basıncı artışları ile paralel olmakla birlikte, merkezi UDP ve UTP uygulamasını takiben serum vazopressin ve oksitosin düzeylerindeki artışlar yaklaşık %30 ile %60 arasında kalmıştır. Dolayısıyla katekolamin düzeylerinin artmamış olması muhtemel kolinerjik aktivasyonun şiddeti ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak mevcut tez çalışması literatürde ilk kez sıçanlara merkezi yolla uygulanan UDP ve UTP'nin doza bağlı olarak kan basıncını artırdığını ve bu etkilere P2Y reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermiştir. Serum vazopressin ve oksitosin düzeylerindeki artışların bu etkiler ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Bulgularımız, kan basıncının merkezi düzenlenmesinde pirimidinerjik reseptör aktivasyonunun önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmekte ve pirimidin nükleotidlerinin kardiyovasküler etkilerini aydınlatmada ileriki çalışmalar için yol gösterici özellik taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Res Rev.* 2006;52(2):389–97.
2. Lecca D, Ceruti S. Uracil nucleotides: From metabolic intermediates to neuroprotection and neuroinflammation. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(10):1869–81.
3. Lustig KD, Shiau AK, Brake AJ, Julius D. Expression cloning of an ATP receptor from mouse neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(11):5113–7.
4. Communi D, Piroton S, Parmentier M, Boeynaems JM. Cloning and functional expression of a human uridine nucleotide receptor. *J Biol Chem.* 1995;270(52):30849–52.
5. Communi D, Parmentier M, Boeynaems JM. Cloning, functional expression and tissue distribution of the human P2Y6 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;222(2):303–8.
6. Jacobson KA, Delicado EG, Gachet C, et al. Update of P2Y receptor pharmacology: IUPHAR Review 27. *Br J Pharmacol.* 2020;177(11):2413–33.
7. Albert JL, Boyle JP, Roberts JA, Challiss RAJ, Gubby SE, Boarder MR. Regulation of brain capillary endothelial cells by P2Y receptors coupled to Ca²⁺, phospholipase C and mitogen-activated protein kinase. *Br J Pharmacol.* 1997;122(5):935–41.
8. Arslan G, Filipeanu CM, Irenius E, et al. P2Y receptors contribute to ATP-induced increases in intracellular calcium in differentiated but not undifferentiated PC12 cells. *Neuropharmacology.* 2000;39(3):482–96.
9. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma cells. *Neuroscience.* 2005;134(1):207–14.
10. Cansev M, Orhan F, Yaylagul EO, et al. Evidence for the existence of pyrimidinergic transmission in rat brain. *Neuropharmacology.* 2015;91:77–86.
11. Cansev M, Minbay Z, Goren B, et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurosci Lett.* 2013;542:65–70.
12. G Macdonald, R Assef, A Guiffre E Lo. Vasoconstrictor effects of uridine and its nucleotides and their inhibition by adenosine. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1984;11(381):4.
13. Yilmaz MS, Coskun C, Suzer O, et al. Hypotensive effects of intravenously administered uridine and cytidine in conscious rats: Involvement of adenosine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2008;584(1):125–36.
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334–57.
15. Olmsted F, Corcoran İHP. Blood Pressure in the Unanesthetized Rat .

- Circulation. 1951;III:727–9.
16. Krege JH, Hodgin JB, Hagaman JR, Smithies O. A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension*. 1995;25(5):1111–5.
 17. Brockway BP, Mills PA, Azar SH. A new method for continuous chronic measurement and recording of blood pressure, heart rate and activity in the rat via radio-telemetry. *Clin Exp Hypertens*. 1991;A13(5):885–95.
 18. Huetteman DA, Bogie H. (2009). Direct Blood Pressure Monitoring in Laboratory Rodents via Implantable Radio Telemetry. In: DiPetrillo, K. (eds) *Cardiovascular Genomics. Methods in Molecular Biology™*, vol 573. Humana Press, Totowa, NJ.
 19. Mattson DL. Long-term measurement of arterial blood pressure in conscious mice. *Am J physiol*. 1998;2:564–70.
 20. Morrow GB, Nicholas RA, Kennedy C. UTP is not a biased agonist at human P2Y₁₁ receptors. *Purinergic Signal*. 2014;10(4):581–5.
 21. Lorenz J. A practical guide to evaluating cardiovascular, renal, and pulmonary function in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;282:R1565–R1582.
 22. Conte MR. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Ital Hear J Off Ital Fed Cardiol*. 2003;Jun;4(6):367–70.
 23. RAL Dampney, MJ Coleman, MAP Fontes, et al. Central Mechanisms Underlying Short- and Long-Term Regulation of the Cardiovascular System. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:261–8.
 24. Madden CJ, Satoru I, Rinaman L, Wiley RG, Sved AF. Lesions of the C1 catecholaminergic neurons of the ventrolateral medulla in rats using anti-D β H-saporin. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1999;277:1063–75.
 25. Stornetta RL, Spirovski D, Moreira TS, et al. Galanin is a selective marker of the retrotrapezoid nucleus in rats. *J Comp Neurol*. 2009;1(512(3)):373–383.
 26. Brenner M, Ballermann J, Gunning E, Zeidel L. Diverse Biological Actions of Atrial Natriuretic. *Physiol Rev*. 1990;70(3):665–99.
 27. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial Natriuretic Hormone Has Biological Effects in Man at Physiological Plasma Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1134–9.
 28. Kleinert HD, Volpe M, Odell G, et al. Cardiovascular effects of atrial natriuretic factor in anesthetized and conscious dogs. *Hypertension*. 1986;8(4):312–6.
 29. Pelletier JS, Dicken B, Bigam D, Cheung PY. Cardiac effects of vasopressin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(1):100–7.
 30. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: Mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(1):33–40.
 31. Fernández N, García JL, García-Villalón AL, et al. Coronary vasoconstriction produced by vasopressin in anesthetized goats. Role of vasopressin V₁ and V₂ receptors and nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 1998;342(2–3):225–33.

32. ZentenoSavin T, SadaOvalle I, Ceballos G, Rubio R. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors. *Eur J Pharmacol.* 2000;410(1):15–23.
33. Guyton&Hall. *Textbook of medical physiology.* 13th ed. Philadelphia:Elsevier. 2016.
34. Jankowski M, Hajjar F, Al Kawas S, et al. Rat heart: A site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(24):14558–63.
35. Petersson M. Cardiovascular effects of oxytocin. *Prog Brain Res.* 2002;139:281–8.
36. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Brazilian J Med Biol Res.* 2000;33(6):625–33.
37. Thibonnier M, Conarty DM, Preston J, et al. Oxytocin Receptors. 2013;140(3):1–9.
38. Petersson M, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. Oxytocin enhances the effects of clonidine on blood pressure and locomotor activity in rats. *J Auton Nerv Syst.* 1999;78(1):49–56.
39. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol.* 2000;60(7):989–92.
40. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6029, Uridine [Çevrimiçi]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uridine/> [26 Eylül 2022].
41. Yamamoto T, Koyama H, Kurajoh M, et al. Biochemistry of uridine in plasma. *Clin Chim Acta.* 2011;412(19-20):1712-24.
42. Trovarelli G, Floridi A, Piccinin GL. The influence of cytidine on the endogenous pool of cdp-choline, cdp-ethanolamine, and cmp of the rat brain. *Neurochem Res.* 1984;9(1):73–9.
43. Cansev M, Watkins CJ, Van Der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res.* 2005;1058(1–2):101–8.
44. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *nevista Neurol.* 2011;52:Suppl 2:S1-S62.
45. Ison G, Beaver JA, McGuinn WD, et al. FDA approval: Uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4545–9.
46. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1–7.
47. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6030, Uridine-5'-monophosphate [Çevrimiçi]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uridine-5-monophosphate/> [26 Eylül 2022].
48. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6031, Uridine-5'-diphosphate [Çevrimiçi].

- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uridine-5_-diphosphate/
[26 Eylül 2022].
49. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6133, Uridine-5'-triphosphate [Çevrimiçi]. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Uridine-5_-triphosphate/
[26 Eylül 2022].
 50. Von Kügelgen I. Pharmacological profiles of cloned mammalian P2Y-receptor subtypes. *Pharmacol Ther.* 2006;110(3):415–32.
 51. Qi AD, Zambon AC, Insel PA, Nicholas RA. An arginine/glutamine difference at the juxtaposition of transmembrane domain 6 and the third extracellular loop contributes to the markedly different nucleotide selectivities of human and canine P2y11 receptors. *Mol Pharmacol.* 2001;60(6):1375–82.
 52. Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, et al. International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: From molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):281–341.
 53. Kennedy GBM. UTP is not a biased agonist at human P2Y11 receptors. *Purinergic Signal.* 2014;10:581–5.
 54. Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem.* 1956;222(1):193–214.
 55. Richardson UI, Watkins CJ, Pierre C, Ulus IH, Wurtman RJ. Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Brain Res.* 2003;971(2):161–7.
 56. Ulus IH, Watkins CJ, Cansev M, Wurtman RJ. Cytidine and uridine increase striatal CDP-choline levels without decreasing acetylcholine synthesis or release. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4–6):563–77.
 57. Löffler M, Fairbanks LD, Zameitat E, Marinaki AM, Simmonds HA. Pyrimidine pathways in health and disease. *Trends Mol Med.* 2005;11(9):430–7.
 58. De Bruin NMWJ, Kiliaan AJ, De Wilde MC, Broersen LM. Spontaneously hypertensive rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;80(1):63–79.
 59. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B, et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(5):777–84.
 60. Kabadi SV., Maher TJ. Posttreatment with uridine and melatonin following traumatic brain injury reduces edema in various brain regions in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1199:105–13.
 61. Roberts CA. Anticonvulsant effects of uridine: comparative analysis of metrazol and penicillin induced foci. *Brain Res.* 1973; 55: 291–308.
 62. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.* 2006;1088(1):83–92.
 63. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res.* 2007;1182(1):50–9.

64. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus IH. Administration of docosahexaenoic acid, uridine and choline increases levels of synaptic membranes and dendritic spines in rodent brain. *World Rev Nutr Diet.* 2009;99:71–96.
65. Yoshida S, Alksne JF, Seelig JM, et al. Effect of uridine 5'-diphosphate on cryogenic brain edema in Rabbits. *Stroke.* 1989;20(12):1694–9.
66. Alves M, Gomez-Villafuertes R, Delanty N, et al. Expression and function of the metabotropic purinergic P2Y receptor family in experimental seizure models and patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(9):1603–14.
67. Becroft DMO, Phillips LI, Simmonds A. Hereditary orotic aciduria : Long-term therapy with uridine and a trial of uracil. *Pediatr Pharmacol therapeutics.* 1969;75(5):885–91.
68. Page T, Moseley C. Metabolic treatment of hyperuricosuric autism. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2002;26(2):397–400.
69. Bul'on VV., Krylova IB, Selina EN, et al. Antiarrhythmic Effect of Uridine and Uridine-5'-Monophosphate in Acute Myocardial Ischemia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):728–31.
70. Saponov NS , Eliseev OMR. Effect of uridine derivatives on myocardial stunning during postischemic reperfusion of rat heart. *Bull Exp Biol Med.* 130(10):964–6.
71. Jankowski V, Tölle M, Vanholder R, et al. Uridine adenosine tetraphosphate: A novel endothelium-derived vasoconstrictive factor. *Nat Med.* 2005;11(2):223–7.
72. Dudzinska W, Lubkowska A, Dolegowska B, Suska M, Janiak M. Uridine - An indicator of post-exercise uric acid concentration and blood pressure. *Physiol Res.* 2015;64(4):467–77.
73. Ito S, Sved AF. Blockade of angiotensin receptors in rat rostral ventrolateral medulla removes excitatory vasomotor tone. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1996;270(636-9).
74. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: Role of the nucleus tractus solitarius. *Biomed Eng Online.* 2010;9:1–13.
75. Krieg WJS. The hypothalamus of the albino rat. *J Comp Neurol.* 1932;55:19–89.
76. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci.* 1983;6:269–324.
77. Seyer B, Pham V, Albiston AL, Chai SY. Cannula implantation into the lateral ventricle does not adversely affect recognition or spatial working memory. *Neurosci Lett.* 2016;628:171–8.
78. Watson P, Watson G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Amsterdam: Elsevier, 2007;1(12):2–6.
79. Wang L, Karlsson L, Moses S, et al. P2 receptor expression profiles in human vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40(6):841–53.
80. Wihlborg AK, Malmsjö M, Eyjolfsson A, et al. Extracellular nucleotides

- induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor. *Br J Pharmacol.* 2003;138(8):1451–8.
81. Wang SP, Iring A, Strilic B, et al. P2Y2 and Gq /G11 control blood pressure by mediating endothelial mechanotransduction. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3077–86.
 82. Rieg T, Bunday RA, Chen Y, et al. Mice lacking P2Y 2 receptors have salt-resistant hypertension and facilitated renal Na⁺ and water reabsorption. *Faseb J.* 2007;21(13):3717–26.
 83. Rieg T, Gerasimova M, Boyer JL, Insel PA, Vallon V. P2y2 receptor activation decreases blood pressure and increases renal Na⁺ excretion. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(2):R510–R518.
 84. Boarder MR, White PJ, Roberts JR, Webb TE. Regulation of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells by multiple P2Y receptor subtypes. *Drug Development Research.* 2001;79:180–5.
 85. Sunggip C, Nishimura A, Shimoda K, et al. Purinergic P2Y6 receptors: A new therapeutic target of age-dependent hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;120:51–9.
 86. Abbas ZSB, Latif ML, Dovlatova N, et al. UDP-sugars activate P2Y14 receptors to mediate vasoconstriction of the porcine coronary artery. *Vascul Pharmacol.* 2018;(103–105):36–46.
 87. Gürün MS, Savci V, Ulus IH. Intracerebroventricular choline reverses hypotension induced by acute chemical sympathectomy. *J Auton Pharmacol.* 1997;17(3):155–63.
 88. Cavun S, Savci V, Ulus IH. Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(1):71–7.
 89. Savci V, Cavun S, Goktalay G, Ulus IH. Cardiovascular effects of intracerebroventricularly injected CDP-choline in normotensive and hypotensive animals: The involvement of cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002;365(5):388–98.
 90. Eyigor O, Coskun C, Cavun S, Savci V. Intravenous CDP-choline activates neurons in supraoptic and paraventricular nuclei and induces hormone secretion. *Brain Res Bull.* 2012;87(2–3):286–94.
 91. Savci V, Gürün MS, Ulus IH, Kiran BK. Intracerebroventricular injection of choline increases plasma oxytocin levels in conscious rats. *Brain Res.* 1996;709(1):97–102.

TEŞEKKÜR

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca gerekli tüm yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, destekleyen kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet CANSEV'e; Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sinan ÇAVUN ve kıymetli hocalarım Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL, Prof. Dr. M. Sibel GÜRÜN, Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY ve Prof. Dr. M. Sertaç YILMAZ'a; emekli öğretim üyemiz kıymetli hocam Prof. Dr. Vahide SAVCI'ya; sevgili arkadaşım Öğr. Gör. Dr. Gülce SEVDAR ÇEÇEN'e; çalışmalarımı kolaylaştıran, maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili kimyager Sami AYDIN'a; öğretilerinden dolayı sevgili arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Gökçen GÜVENÇ BAYRAM'a; birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğim, çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Cansu KOÇ ve Arş. Gör. Dr. Deniz NOROUZİ FARZAD'a;

Bu günlere gelmemde büyük payı olan sevgili annem Müberra YİĞİT ve babam Ali YİĞİT'e; her zaman yanımda olan sevgili eşim Emre ve kızım Ela' ya sonsuz teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimi Elazığ Evrenpaşa İlköğretim Okulu ve Sakarya 17 Ağustos İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi Sakarya Figen Sakallıoğlu Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ne başladım ve 2015 yılında mezun oldum. 23 Ekim 2017 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.