

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İSKEMİ REPERFÜZYONDA RENİN-ANJİYOTENSİN
SİSTEMİNİN ROLÜ**

**Tezi Hazırlayan
Kadir Ali TUNCER**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Ocak 2011
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İSKEMİ REPERFÜZYONDA RENİN-ANJİYOTENSİN
SİSTEMİNİN ROLÜ**

**Tezi Hazırlayan
Kadir Ali TUNCER**

**Tezi Yöneten
Prof.Dr.Nurcan DURSUN**

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSY-09-734 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ocak 2011
KAYSERİ**

Prof.Dr.Nurcan DURSUN danışmanlığında **Kadir Ali TUNCER** tarafından hazırlanan “**İskemi Reperfüzyonda renin-anjiyotensin sisteminin rolü**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

...../...../.....

JÜRİ**İmza**

Başkan : Prof.Dr.Nurcan DURSUN (Danışman)

Üye : Prof.Dr. Cem SÜER

Üye : Prof.Dr. Hamiyet DÖNMEZ-ALTUNTAŞ

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

TEŞEKKÜR

Uzun ve zorlu yüksek lisans çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, yüksek lisans eğitimimin her aşamasında sabırla yol gösteren, her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve destekleyen tez yöneticim kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Sn. Nurcan DURSUN' a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Sn. Cem SÜER, Prof. Dr. Sn. Sami AYDOĞAN, Prof. Dr. Sn. Meral AŞÇIOĞLU, Prof. Dr. Sn. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Sn. Nazan DOLU ve Prof. Dr. Sn. Bekir ÇOKSEVİM' e,

İstatistik analizdeki yardımları için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Öğr. Gör. Ferhan ELMALI' ya

Çalışmamın deneysel ve yazım aşamasında desteklerini benden esirgemeyen Dr. Eylem TAŞKIN' a, Fizyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisi Kalender ÖZDOĞAN' a ve yüksek lisans öğrencisi Elvan KUNDUZ' a

Hayvanlarla ilgili bilgilerini, tecrübelerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Klinik ve Araştırma Merkezi Veteriner hekimi Sn. Erkut SOMAK' a

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım.

İSKEMİ REPERFÜZYONDA RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİNİN ROLÜ

ÖZET

Kalp iskemisi, kalbin perfüzyonundaki bozuklukla gelişir, reperfüzyon ise iskemik dokunun yeniden perfüze olması, oksijenlendirilmesi olayıdır. Her ikisi de kalp dokusunun elektrolit dengesini bozar ve aritmilere neden olur. Çalışmanın amacı, iskemi-reperfüzyon öncesi, kalp dokusunda farklı yollarla anjiyotensin II etkisini engellemek, gruplarda gelişen aritmi sıklığını karşılaştırmaktır.

Çalışmada 20 adet Wistar albino dişi sıçan 4 grup halinde çalışıldı. Sıçanlara anesteziden 30 dakika önce gavajla maddeler verildi. İskemi grubu (İS): serum fizyolojik (SF;0,1 ml) grubu, Kaptopril (KAP; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) grubu: 5 mg/ 0,1 ml SF, Aliskrein (AL; renin inhibitörü) grubu: 25 mg/0,1 ml SF, Kaptopril+Aliskiren (KAP+AL) grubu: Kaptopril ve aliskiren gruplarındaki aynı dozda iki maddenin verildiği grup. İskemi-reperfüzyon süresince hayvanların kan basıncı ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, deney bitiminde ise kan örnekleri alındı, plazmaları ayrıldı. Kalp dokuları alındı, ağırlıkları ölçüldü, oksidan ve antioksidan değerlendirme için saklandı. Homojenize edilerek mitokondri, sitoplazma ayrımı yapıldı. Anjiyotensin etkisinin engellendiği durumda geliştirilen iskemi-reperfüzyon aritmilerinin (Ventriküler ektopik atım,VEA, ventriküler taşikardi,VT, değerleri) sadece iskemi- reperfüzyon işlemi yapılanlardan anlamlı derecede farklı olmadığı belirlendi. Anjiyotensin etkisinin engellendiği durumda (KAP, AL, KAP+AL grupları) geliştirilen iskemi-reperfüzyonda total oksidan oluşumu sadece iskemi- reperfüzyon yapılanlardan önemli derecede azdı (İS grubuna göre, $p<0.001$), fakat antioksidan savunmada önemli değişim görülmedi. Anjiyotensin etkisinin engellendiği durumda geliştirilen iskemi-reperfüzyonda oksidan stres indeksi (OSİ), sadece iskemi-reperfüzyon yapılanlardan önemli derecede azdı (İS grubuna göre, $p<0.001$).

Sonuç olarak akut iskemi-reperfüzyon esnasında kalp dokusunda gelişen aritmide anjiyotensin etkisinin fazla olmadığı, ama hasar oluşumunu artırıcı etkisi nedeniyle iskemi-reperfüzyon sırasında kalp iyileşmesini azaltacağı görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon, Kaptopril, Renin –anjiyotensin sistemi, Ventriküler ektopik atım, Ventriküler taşikardi.

THE ROLE OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ON ISCHEMIA REPERFUSION

ABSTRACT

Heart ischemia results from a failure in perfusion of the heart while oxygenation of the ischemic tissue overagain causes reperfusion. Both of them leads to an impairment of the electrolyte balance in heart tissue and arrhythmia. The aim of this study was to prevent the effect of Angiotensin II in heart tissue with different ways before ischemia–reperfusion and to compare the frequency of arrhythmia seen in the groups.

Twenty Wistar albino female rats were divided into 4 groups. The rats were given substances with their feedings 30 minutes before anesthesia. Serum physiologic fluid (SF; 0.1 ml) was administered to the ischemia group (IS), 5 mg/0.1 ml SF to the Angiotensin Converting Enzyme inhibitor; the Kaptopril group (KAP), 25 mg/0.1 ml SF to the Rennin inhibitor; Aliskrein group (AL) and finally KAP+AL group which were given both AL and KAP substances in the same dosage. During the ischemia–reperfusion, blood pressure was measured, electrocardiography (ECG) records and in the end of the study, blood samples were taken with separating the plasma afterwards. The heart tissue of the rats were removed, weighed and kept so as to evaluate the oxidant and antioxidant status. They were also homogenized and mitochondria and cytoplasm were separated.

The ischemia–reperfusion arrhythmia (ventricular ectopic shot, ventricular tachycardia values) occurred with the prevention of Angiotensin effect was not found to be significantly different compared with the ischemia–reperfusion procedures performed alone. Total antioxidant formation occurred in ischemia–reperfusion of the prevented Angiotensin effect (KAP, AL, KAP+AL groups) was lower than the rats which were performed ischemia–reperfusion alone ($p<0.001$), besides no significant change in antioxidant defense. In ischemia–reperfusion with prevented Angiotensin effect, oxidant stress index (OSI) was lower than the group which were performed ischemia–reperfusion alone ($p<0.001$).

Consequently, Angiotensin effect was not significantly high during acute ischemia–reperfusion occurred in heart tissue arrhythmia however it was found to diminish the healing of heart during ischemia–reperfusion as it increased the damage.

Key Words: Ischemia-reperfusion, Kaptopril, Renin-angiotensin system, Ventricular ectopic shot, Ventricular tachycardia.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
KABUL VE ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
 1. GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KALP	2
2.1.1. Kalbin Anatomisi	2
2.1.2. Kalbin İleti Sistemi	2
2.1.3. Elektrokardiyogram (EKG).....	3
2.1.4. Kalbin Uyarılma – Kasılma Mekanizması	3
2.1.5. Aritmiler	4
2.2. İSKEMİ.....	4
2.2.1. İskeminin Fizyopatolojisi.....	4
2.2.2. Asidoz Oluşumu	5
2.2.3. Makromolekül Sentezinin Durması.....	6
2.2.4. İyon Dengesinin Bozulması.....	6
2.2.5. Miyokardın İskemik Hasara Karşı Duyarlılığı.....	7
2.3. REPERFÜZYON.....	8
2.3.1. Reperfüzyonda Serbest Radikal Üreten Kaynaklar.....	9
2.3.2. Reperfüzyon Hasarı.....	9
2.3.2.1. Lipid Peroksidasyonu.....	10
2.3.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi.....	10
2.3.3. İskemi Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerine Etkileri.....	10
2.4. RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ.....	10
2.4.1. Renin.....	13
2.4.2. Prorenin ve renin reseptörleri.....	13
2.4.3. Renin İnhibisyonu.....	14
2.4.4. Anjiyotensinojen	14
2.4.5. ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim).....	15
2.4.5.1. Kaptopril’ in Etki Mekanizması.....	15
2.4.6. Anjiyotensin II ve Reseptörleri	16
2.4.6.1. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	17

	<u>Sayfa No</u>
2.5. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE RAS.....	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	19
3.2. DENEY GRUPLARI.....	19
3.3. SIÇANLARDA TRAKESTOMİ , İSKEMİ-REPERFÜZYON İŞLEMİ.....	20
3.4. ARTERİYAL KAN BASINCININ ÖLÇÜMÜ.....	21
3.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	22
3.5.1. Kreatinin Kinaz –MB (CK-MB) Tayini.....	23
3.5.2. Kardiyak Mitokondri ve Sitozol izolasyonu.....	23
3.5.3. Total Oksidan Seviye.....	23
3.5.4. Total Antioksidan Seviye.....	23
3.5.5. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması.....	24
3.6. ARİTMİ DEĞERLENDİRMESİ.....	24
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. GRUPLARIN VÜCUT VE KALP AĞIRLIKLARI DEĞİŞİMİ VE KREATİNİN KİNAZ – MB DEĞİŞİMİ.....	26
4.2. GRUPLARIN İSKEMİ DÖNEMİNDE VENTRİKÜLER EKTOPİK ATIM , VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ DEĞİŞİMİ.....	26
4.3. GRUPLARIN REPERFÜZYON DÖNEMİNDE VENTRİKÜLER EKTOPİK ATIM , VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ DEĞİŞİMİ.....	27
4.4. GRUPLARIN İSKEMİ VE REPERFÜZYON DÖNEMLERİNDE ARİTMİ SKOR DEĞERLENDİRMESİ.....	28
4.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM DEĞİŞİMLERİ	29
4.5.1 Grupların Total Oksidan Seviyesindeki Değişim.....	29
4.5.2. Grupların Total Antioksidan Seviyesindeki Değişimi.....	30
4.5.3. Grupların Plazma TAS ve TOS Değişimleri.....	31
4.5.4. Grupların Oksidatif Stres İndeksindeki Değişim.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6. KAYNAKLAR	38
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 2.1. RAS' ın Tarihte Gelişim Aşamaları.....	11
Tablo 2.2. Anjiyotensin II reseptörlerinin etkileri.....	17
Tablo 4.1. Grupların vücut, kalp ağırlıkları ve kreatin kinaz-MB değerleri	26
Şekil 2.1. RAS ' ın farklı bileşenlerinin tanımlandığı alanlar gösterilmiştir.....	12
Şekil 2.2. Renin ve prorenin ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu.	13
Şekil 2.3. Aliskirenin fonksiyonu.....	14
Şekil 4.1. İskemi dönemindeki ventriküler ektopik atım ve taşikardi süreleri.	27
Şekil 4.2 Reperfüzyon dönemindeki ventriküler ektopik atım ve taşikardi süreleri.	28
Şekil 4.3. İskemi ve reperfüzyon dönemi aritmi skorları.	29
Şekil 4.4. Total oksidan seviyeleri (TOS).....	30
Şekil 4.5. Total antioksidan seviyeleri (TAS).	30
Şekil 4.6. Plazma total oksidan (TOS) ve antioksidan seviyeleri (TAS).....	31
Şekil 4.7 Oksidatif stres indeksleri (OSI).....	32
Resim 3.1. Kan basıncı ve EKG kayıt alma işlemleri.....	21
Resim 3.2. Arteria femoralisten kan basıncı kaydı	22

KISALTMALAR

ACE	:Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AL	:Aliskiren
AV	:Atriyoventriküler düğüm
Aog	:Anjiyotensinojen
AT1	:Anjiyotensinin tip 1 reseptörü
AT2	:Anjiyotensinin tip 2 reseptörü
ATP	:Adenin trifosfat
Ca⁺²	:Kalsiyum
CK-MB	:Kreatinin kinaz – MB
EKG	:Elektrokardiyografi
Fe²⁺	:Ferroz
Fe³⁺	:Ferik
H₂O₂	:Hidrojen peroksit
HO[·]	:Hidroksil radikali
KAP	:Kaptopril
M6P	:Mannoz-6-fosfat reseptörleri
MAPK	:Mitojenle-aktive olan protein kinazı
NO	:Nitrik oksit
O₂^{·-}	:Süperoksit radikali
OSI	:Oksidatif stres indeksi
PAI-1	:Plazminojen aktivite edici inhibitör1
RAS	:Renin anjiyotensin sistemi
RNA	:Ribonükleik asit
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SA	:Sinoatriyal düğüm
SOR	:Serbest oksijen radikalleri
SR	:Sarkoplazmik retikulum
TAS	:Total antioksidan seviye
TOS	:Total oksidan seviye

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlarda ani ölümlerin % 50 ‘den fazlası koroner kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Bu ölümlerde de esas neden koroner yetmezlik sonucu meydana gelen miyokardial iskemi ve şiddetli ventriküler aritmilerdir (1). Koroner kalp hastalıklarına bağlı ani ölümlerde kalbi besleyen koroner damar tıkanması sonucu miyokardiumda meydana gelen iskemi, o bölgedeki hücrelerde uyarılma ve kasılma olaylarını bozmakta ve bunun sonucu öldürücü şiddetli aritmiler meydana gelmektedir.

Miyokardial iskemi ve reperfüzyon sonrası şiddetli aritmiler oluştuğundan ve bu aritmiler de ölümle sonuçlandığından, hayvanlarda deneysel olarak miyokardial iskemi ve reperfüzyon oluşturulmakta ve meydana gelen aritmiler ve tedavi şekilleri araştırılmaktadır (2).

Çalışmanın amacı, farklı yollarla anjiyotensin II etkisi engellendiğinde iskemi-reperfüzyon esnasında oluşan aritmilerdeki düzelme derecesini gruplar arasında karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP

2.1.1. Kalbin Anatomisi

Kalp perikardiyum denen fibröz bir kese(zar) ile çevrilmiş kas dokusundan oluşan bir organdır ve göğüs içinde bulunmaktadır.

Kalbin duvarları esas olarak kalp kası hücrelerinden oluşmaktadır. Bu doku miyokardiyum olarak isimlendirilir. Kalp kası hücrelerinin birbirleri ile sıkıca bağlı tabakalar oluşturacak şekilde düzenlenmesinden oluşan miyokardiyum kan ile dolu kalp odacıklarını tam olarak çevrelemektedir. Kalp odacığını oluşturan duvarlar kasıldığında, yumruğun sıkılması gibi toplanarak çevrelenmiş oldukları kan üzerine basınç uygularlar. Kalp hücrelerinin yaklaşık % 1 'inin kasılma fonksiyonu bulunmaz, fakat bunlar normal kalp uyarılmasında vazgeçilmez olan özelleşmiş niteliklere sahiptirler. Bu hücreler kalbin ileti sistemi olarak bilinen bir ağ oluşturmaktadırlar (3).

2.1.2. Kalbin ileti sistemi

Kalbin ileti sistemi kalp atımını başlatır ve uyarı dalgasının kalbin her tarafına hızlı bir şekilde yayılmasına yardım eder. Miyokard hücrelerini birbirine bağlayan gap bağlantılar aksiyon potansiyeli aktivasyonunun bir hücreden diğerine yayılmasına izin vermektedir. Böylece, başlangıç olarak bir kalp hücresinin uyarılması tüm kalp hücrelerinin uyarılması ile sonuçlanır.

Normal olarak başlangıç depolarizasyonu, ileti sisteminin oluşturduğu küçük bir grup olan sinoatriyal (SA) düğümde ortaya çıkar. Aksiyon potansiyeli aktivasyonu daha sonra SA düğümünden tüm atriyuma yayılır.

Aksiyon potansiyelinin ventriküllere yayılması antrioventriküler (AV) düğüm aracılığıyla yayılmaktadır. Sağ atriyum kas hücrelerinde yayılan aksiyon potansiyelleri AV düğümünün depolarizasyonuna neden olmaktadır. Uyarıcı dalgasının AV düğümü kısa sürede terk etmesinden sonra, uyarıcı impulslar iki ventrikül arasındaki duvar (interventriküler septum) içine geçerler. Interventriküler duvar içinde bulunan özel ileti sistemleri sayesinde impulslar tüm ventriküllere daha sonra purkinje lifleri ile ventrikül miyokard hücrelerine ulaşmış olurlar (3).

2.1.3. Elektrokardiyogram (EKG)

Elektrokardiyogram esas olarak kalbin içindeki elektriksel olayları değerlendirmek için bir araçtır. Normal bir EKG P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşmaktadır. İlk potansiyel değişim olan P dalgası atriyumun depolarizasyonu sırasında oluşan akımlara karşılık gelmektedir. Yaklaşık 0.15 s sonra, ikinci değişim olan QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonunun sonucudur. Son potansiyel değişim olan T dalgası ventriküllerin repolarizasyonunun sonucudur (3).

Miyokard içinde oluşan çok sayıda potansiyel dalgalanmalar normal uyarı impulsunun yayılmasını ve bununla beraber EKG dalgaların şeklini ve oluşma zamanını değiştirmektedir. Bu nedenle, EKG belirli tipteki kalp hastalıklarının tanısı için güçlü bir araç olabilmektedir (3).

2.1.4. Kalbin uyarılma –kasılma mekanizması

Uyarılma kas hücresinin plazma membranında oluşan aksiyon potansiyeli ile kalp kasının kasılmasını birbirine bağlayan mekanizma hücrenin sitozolündeki kalsiyum yoğunluğunun artışı ile ilgilidir. Uyarılma sırasında oluşan sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonu artış miktarı kalp kası kasılma gücünün asıl belirleyicisidir. Plazma zarı aksiyon potansiyeli T- tübülleri yolu ile kas hücresinin içlerine doğru yayılır. Kalp kasında T- tübülündeki aksiyon potansiyeli T-tübül membranının kendisinin içindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını açarlar. Kalsiyum bu kanallar yolu ile difüzyona uğrayarak hücre dışı sıvıdan hücre içine geçer.

Hücre içine geçen kalsiyum sarkoplazmik retikulumu yakın bir sitozolda, sitozol içi konsantrasyonlarında küçük bir artışa neden olmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonundaki bu küçük artış kalsiyumun sarkoplazmik retikulum zarının dış yüzündeki kalsiyum reseptörlerine bağlanmasına yol açar. Kalsiyumdan zengin olan sarkoplazmik retikulumun içinden sitozol içine doğru büyük miktarda kalsiyum difüzyonu oluşur. Bu şekilde kasılmaya neden olan kalsiyumun çoğu sarkoplazmik retikulumdan kaynaklanmış olsa da kasılmaya neden olan aslında hücre dışı kalsiyumun kas hücresi içine hareketine bağlıdır. Daha sonra sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum yoğunluğu düşüncü, kalsiyum sarkoplazmik retikulum içine aktif taşıma ile geri alınır ve kasılma sona erer (3).

2.1.5. Aritmiler

Kalbin elektriksel sisteminin her türlü bozukluğuna aritmi veya kalbin iletim bozukluğu denir. Kalbin ritim ve iletim bozukluklarının etiyolojilerinin bilinmesi, tedavileri için çok önemlidir. Aritmilerin bir çok nedeni olmasına rağmen bunların içinden en önemli nedeni miyokardın iskemisine bağlı olarak ortaya çıkmalarıdır (3).

2.2. İSKEMİ

İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğine bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesine neden olmaktadır.

İskemi, dokunun O₂ ve diğer metabolitlere olan ihtiyacının dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin yine dolaşım tarafından uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır (4).

2.2.1. İskeminin Fizyopatolojisi:

İskeminin başlamasından hemen sonra kalpte kontraktıl güç hızla düşer. İskemi ve reperfüzyon sırasında irreversibl hasar olmamasına ve perfüzyonun normal veya normale yakın olmasına rağmen oluşan kontraktıl disfonksiyondaki uzama (KDU) ilk kez Heyndrickx ve ark. tarafından 1975 yılında köpeklerde kısa koroner oklüzyonlarla ilgili olarak tanımlanmıştır (5). KDU, muhtemelen birçok patojenik mekanizmanın etkileşimi ve hücrel etkileşimler sonucu oluşan, kompleks olayları içeren, multifaktoriyel bir süreçtir. KDU ile ilgili olarak en fazla kabul gören hipotezler “oksidiradikal ve kalsiyum” hipotezleridir (6). Oksidiradikal hipotezinde, KDU’nın reaktif

oksijen türlerinin (ROT) üretimine sekonder oluşan oksidan stres nedeniyle meydana geldiği ileri sürülmektedir. Diğer hipotezde hücrel kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazisinin bozulması sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (6).

Hücrel fonksiyonların gerçekleşebilmesi için gerekli temel yakıt O_2 'dir. İskemi sırasında, O_2 yokluğuna bağlı olarak, mitokondrial elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon kapasitesi giderek azalmaktadır .

İskemi, hücrede oksidatif fosforilasyonu bozarak hücre içi adenosin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin sentezinde azalmaya yol açar. Bu durum hücre membranının ATP' ye bağımlı iyonik pompa fonksiyonunu bozarak hücreye daha fazla Ca^{2+} , sodyum (Na^+) ve su girmesi ile sonuçlanmaktadır. Miyokard pH'sı asit yöne yönelir. Oksidatif metabolizma, elektron transportu ve mitokondrilerdeki ATP üretimi hızla azalır. O_2 yetersizliği durumunda anaerobik metabolizma devreye girer. Anaerobik glikolizle ATP üretimi başlar. Ancak, bu hem göreceli olarak yetersiz enerji üretir hem de doku asidozunun daha da derinleşmesine neden olur (7).

İskemide enerji eksikliği sonucu gelişen olaylar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Asidoz
- Makromolekül sentezinin durması
- İyon dengesinin bozulması
- ATP yıkım ürünlerinin birikmesi (7).

2.2.2. Asidoz Oluşumu

İskemi süresince laktik asit düzeyi artmaya devam eder. Ortaya çıkan asidoz nedeniyle normal enzim kinetiği değişir ve yüksek enerjili fosfat bağlarının yapımı azalır. Bu durumda hücre kendi homeostazı için gerekli olan enerjiden yoksun kalır. Doku asidozu ve yağ asidi düzeyi arttıkça enerji üretebilmek için dokunun son sansı olan anaerobik glikoliz baskılanarak azalır. Anaerobik glikoliz ile elde edilen ATP de tükenince hücrede tam olarak bir enerji yokluğu ortaya çıkmaktadır (8,9).

Anaerobik glikolizin bir istenmeyen sonucu da laktat ve hidrojen (H^+) birikimi ile hücre içi ve dışı asidozunun gelişmesidir. Deneysel çalışmalarda, uygulanan iskemi modeline ve iskeminin derinliğine göre hücre içi pH değerleri 6.08-6.64 arasında değişmektedir (10,11). Laktik asid ve düşük pH değerlerinin protein denatürasyonu, enzim fonksiyon

kaybı ve serbest radikallerin oluşumu gibi iskemik hasarı oluşturan etkenlerin gelişmesinde katkısı olduğu gösterilmiştir (12).

2.2.3. Makromolekül Sentezinin Durması

ATP konsantrasyonunun azalması ile hücrenin temel enerji gerektiren makromolekül sentez işlemi giderek yavaşlamaktadır. Fosfolipid, polisakkarid, protein, nükleik asitlerin spontan veya enzim-katalizli yıkımlarının ardından bu yapı taslarının yeniden sentezlenememesi nedeniyle hücre bütünlüğü bozulmaya başlamıştır. Bütün bu gelişmelerin sonucunda hücre içi dengeler bozulmaya başlar. İskeminin 15. dk.'dan itibaren hücre membranı görevini yapamaz hale gelir. Böylece hücre içine kontrolsüz sıvı ve elektrolit akımı ortaya çıkar. Hücre şişer, hücre membranındaki ATP bağımlı pompaların işlememesi nedeniyle hücre içinde Ca^{2+} birikimi kontrol edilemez hale gelir (13).

2.2.4. İyon Dengesinin Bozulması

Hücre membranında bulunan Na^+/K^+ ATPaz pompası, ATP hidrolizi ile 3 Na^+ atomunu 2 potasyum (K^+) atomu karşılığında hücre dışına çıkarırken, Ca^{2+} pompası olan Ca^{2+} ATPaz ise 2 H^+ iyonuna karşılık 1 Ca^{2+} iyonunu hücre dışına çıkarmaktadır. Böylece ekstrasellüler Na^+ ve Ca^{2+} konsantrasyonları hücre içine göre sırasıyla 10 ve 10, 000 kat daha fazla olmaktadır. Hücre içi K^+ konsantrasyonu ise hücre dışına oranla 40 kat fazla bulunmaktadır. Primer aktif transport ile sağlanan Na^+ gradiyenti, $3Na^+/Ca^{2+}$ ve Na^+/H^+ antiporterleri için enerji kaynağını oluşturmaktadır. Bu sekonder aktif transport antiporterleri ile Ca^{2+} ve H^+ iyonlarının hücre dışına çıkması sağlanmaktadır. Hücre membranının K^+ 'a olan geçirgenliği nedeniyle K^+ dağılımı temelde konsantrasyon gradiyenti ile oluşmaktadır (14).

İlk dönemde; ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu yavaş yavaş yükselmektedir. Aynı dönemde H^+ iyonunun bir membran katyon kanalından kısmen hücre dışına çıkması, hücre içinde birikmeye başlayan laktik asidin difüzyon ile kısmen hücreyi terk etmesi ve karbondioksit (CO_2) birikimine bağlı olarak hücre dışı pH' sı düşmektedir. Bu dönemde ekstrasellüler Ca^{2+} henüz azalmaya başlamamıştır.

İkinci dönemde iyon pompalarının bozulmasına bağlı olarak K^+ hızla hücreyi terk ederken Na^+ , Cl^- ve Ca^{2+} iyonları hücre içine alınmaktadır.

İyon dengesinin bozulmasının üçüncü aşamasında iyon pompalarının bozulmasının yanı sıra hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak, membran geçirgenliğinin artması ile ortaya çıkan iyon kaçakları oluşmaktadır. İskemi nedeniyle zaten azalmakta olan ATP bu iyon kaçaklarının önlenmesi için daha da fazla kullanılmakta ve bir kısır döngü içinde hızla tüketilmektedir. İ/R hasarının gelişmesinde son derece önemli olan hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu artışı başlıca üç yoldan gerçekleşmektedir:

- I. Hücre dışından Ca^{2+} girişi
- II. Hücre içi Ca^{2+} depolarından Ca^{2+} salınımı
- III. Hücre içi Ca^{2+} düzeyini kontrol eden mekanizmaların bozulması (15).

2.2.5. Miyokardın İskemik Hasara Karşı Duyarlılığı

Miyokard iskemisinin yol açtığı doku hasarı doğrudan doğruya iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır. Hayvan deneylerinde koroner oklüzyonunun süresi uzadıkça hasar alanının büyüdüğü gösterilmiştir (16). İskemi sonrasında dakikalar içerisinde oksidatif fosforilasyon durur ve anaerobik metabolizma başlar. Anaerobik metabolizma ile yeterli ATP sentezlenemediği için enerji depoları hızla boşalır. Laktik asit, inorganik fosfatlar gibi anaerobik metabolitler hücre içinde birikmeye başlarlar. Hücrenin ATP depolarında kayıp, oluşan birikimler asidoza ve Na-K/ATP'az pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece intrasellüler iyon konsantrasyonlarında bozulma meydana gelir ve ritim bozuklukları ortaya çıkar. İskemi devam ettiği sürece hücre içinde birikim yapan anaerobik metabolitlerin de etkisiyle intrasellüler kalsiyum ve osmolarite artar, intrasellüler ödem meydana gelir, intrasellüler lipaz ve hidrolitik enzimlerin aktive olması ile membran bütünlüğü bozulur ve patoloji nekroza doğru ilerler. Erken dönemde oluşan değişiklikler hücrede herhangi bir yapısal değişikliğe neden olmaz iken süre ilerledikçe ATP depolarının azalması ile birlikte patoloji gelişir. 10-15 dakikalık bir iskeminin ardından ATP depoları yarıya kadar düşer. Sonraki 1-2 dakika içerisinde miyokardiyal kontraktilite azalmaya başlar. Bunu takiben 30-40 dakika içerisinde ATP düzeyleri normal seviyenin %10 una kadar düşer ve geri dönüşümsüz miyokardiyal hasar oluşmaya başlar. Miyokardiyal hasarın en önemli göstergelerinden olan CK-MB, 24 saat içerisinde yükselmeye başlar (17).

2.3. REPERFÜZYON

Reperfüzyon, iskekiye maruz kalan doku yada organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. İskemik bir dokunun reperfüzyonu dokunun O₂ ve diğer metabolik ihtiyaçlarını karşılarken paradoksal olarak dokularda hasar oluşturur. Reperfüzyon hasarına doku pH'ının azalmasına neden olan laktat benzeri asit metabolitlerin neden olduğu öne sürülmüştür (18).

Ancak yine de İ/R hasarının fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İ/R hasarında serbest radikallerin oluşumu, endotel ve kompleman sistemi gibi major komponentlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu tablo lokal ve sistemik inflamatuvar cevabın başlamasına yol açarak lokal ve uzak organlarda da hasar oluşturmaktadır. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi iki olumlu etkisi vardır. Böylelikle reperfüzyon iskemik hasarın düzeltilebilmesi için gerekli bir süreçtir. Ancak oksijenlenmiş kanın iskemik dokuya dönüşü, dokuyu daha fazla zedeleyen bir reaksiyon sürecini başlatır (19). İskemik bir dokunun yeniden kanlandırılması doku nekrozunu önleme açısından önemli olmasına rağmen, kan akısının yeniden sağlanması ile iskemik dokuda reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. Kısa iskemik ataklar miyositler tarafından tolere edilirler, belirgin bir hasar oluşmaz (20).

İskeminin neden olduğu hasarın önemli bir kısmının reperfüzyon sırasında, post-iskemik dönemde olduğu düşünülmektedir. Geri dönüşsüz hücre hasarını önleyebilmek için organa/dokuya yeniden kan akımının sağlanması gerekmektedir. Ancak reperfüzyonun gerçekleştirilmesi, iskemik dokularda iskeminin dokuda/organda oluşturduğu hasardan daha fazla bir hasara yol açabilmektedir. Hasarı asıl tetikleyen olayın endotel hücrelerindeki zedelenme olduğu düşünülmektedir. Esas hasarın, hipoksi döneminde değil dokunun tekrar O₂'le karşılaştığı dönemde olduğu kabul edilmektedir. Reperfüzyon hasarı serbest oksijen radikalleri (SOR), endotelial faktörler ve nötrofillerin eşlik ettiği karmaşık bir mekanizmayla gerçekleşir. İskemik dokuların reperfüzyonu ile iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak, bir kısım hücre nekroz veya apoptozis ile ölmeye devam eder. Etkilenen dokularda sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Postkapiller venüllerde plazma proteinlerinin damar dışına çıkması ve lökositlerin hareketliliği başlar. İ/R sonrası dokularda mikrovasküler fonksiyon bozukluğu gelişir (21).

Mikrosirkülasyonun bütün segmentlerinde aktive olan endotel hücreleri daha fazla SOR ve daha az NO üretir. İ/R hasarından SOR sorumlu tutulmaktadır. SOR, birçok kalp hastalığında oluşur. Günümüzde, SOR yerine daha kapsamlı olarak, SOR tanımı kullanılmaktadır (22). Reperfüzyonda yüksek miktarda SOR üretilir. Düşük O₂ basıncında meydana gelen SOR'a bağlı reaksiyonlar, hipokside daha da tehlikeli olur. Hücrede oluşan SOR, "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar. Ancak bazen hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla SOR oluşabilir. Organizmada hücresel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılardan daha fazla SOR meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır (23).

İskemi sonrası reperfüzyon ve hücre içine O₂'in yeniden sunulması ile birlikte SOR hızla oluşmaktadır (24).

2.3.1. Reperfüzyonda Serbest Radikal Üreten Kaynaklar

İskemide gelişen olaylar, temelde reperfüzyonda O₂ ve kan ürünlerinin yeniden dokuya gelmesiyle, SOR oluşumu için zemin hazırlamaktadır. Miyokard dokusunun İ/R' u sırasında süperoksit anyon (O₂⁻), hidroksil radikali(OH•) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi toksik SOR üretiminde artış olduğu bildirilmektedir (25).

2.3.2.Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon sırasında hücresel hasar oluşumunda özellikle iki reaksiyon önemlidir; lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonudur.

2.3.2.1. Lipid Peroksidasyonu

Hücre zarı hasarı ve sonucunda lipid peroksidasyon ürünlerinin açığa çıkması için uzun süreli bir iskemi gerekmektedir. Oksidatif stresin membran üzerine olan etkisinin iskeminin süresi ile ilgili olduğu bilinmektedir. İ/R sonrası doku hasarında lipid peroksidasyonunun rolü bir çok organa ait çalışmada bildirilmiştir. Kalp İ/R hasarında bu mekanizma ile ilgili değişik spekülasyonlar mevcuttur. Bu spekülasyonların temelinde ROT' nin yer aldığı görülmektedir. Serbest radikal süpürücüleri reperfüzyon süresince OH• ile indüklenen elektrofizyolojik değişiklikleri geciktirirler. Reperfüzyon uygulanan sıçan kalbinde reperfüzyonu takiben 20 sn. içinde ROT oluşurken, lipid peroksidasyonunun 10 dk. içinde oluştuğu rapor edilmiştir (26).

Serbest radikallerin açığa çıkmasından çok uzun süre sonra membran hasarı ortaya çıkar. ROT aracılığıyla oluşan lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarının önemli bir nedenidir, membran geçirgenliğini etkileyerek hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikmesine yol açar. Hücre membran disfonksiyonu da, hücre şişmesi ve hücre ölümü ile sonuçlanır (27).

2.3.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Hücrenin protein yapıları, serbest radikallerin özellikle duyarlı amino asitler ile direkt/doğrudan etkileşimi sonucunda hasara uğramaktadır. Metionin, sistein gibi terminal sülfidril grubu bulunduran aminoasitler ile triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi aromatik aminoasitler, oksidasyona en fazla maruz kalan moleküllerdir. Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler fonksiyonlarını etkilemektedir. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonlarına duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücresel ve membran fonksiyonları bozulmaktadır (28).

2.3.3. İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerine Etkileri

Kalpte, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelyal ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir. Miyokardiyal sersemleme, iskemi reperfüzyona bağlı olarak geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (29). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Miyokardiyal sersemleme genellikle global iskemik ataklardan sonra gözlenir. Fakat kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde bile/dahi miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik miyokardiyal sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir (30).

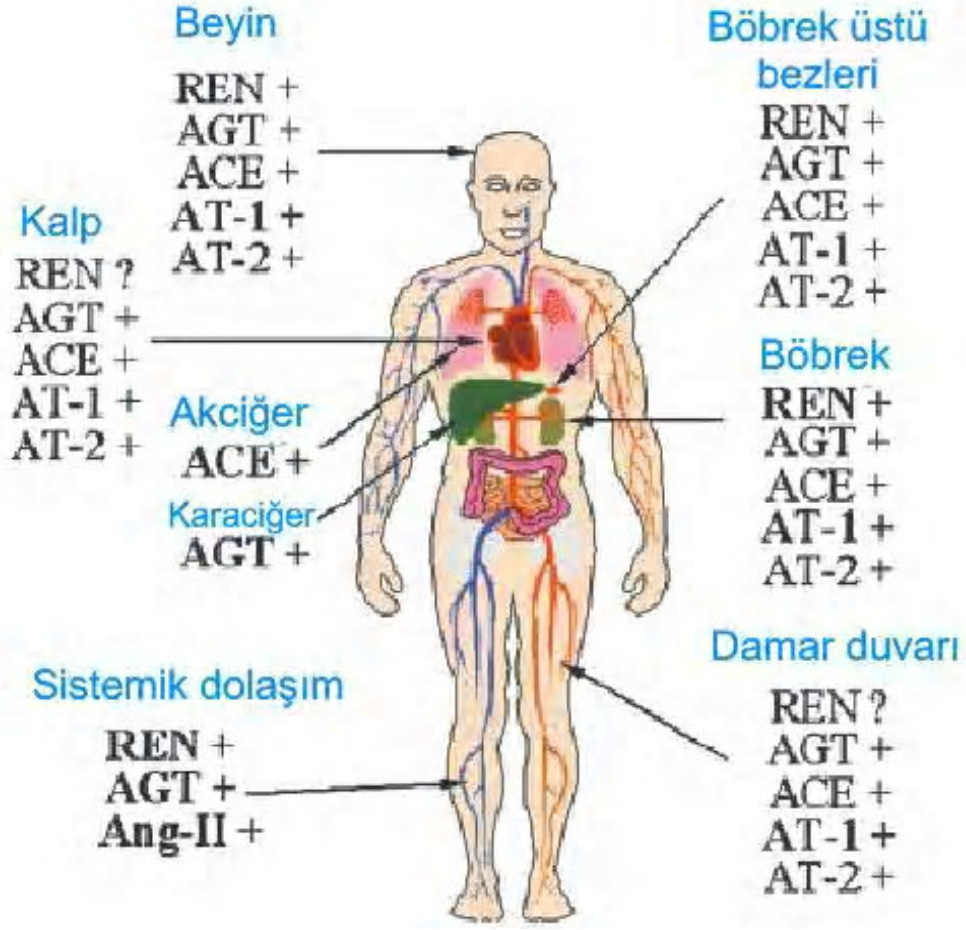
2.4. RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

Renin anjiyotensin sistemi (RAS); homeostatik birçok olayda önemli rol oynayan bir endokrin sistemdir. Özellikle su-elektrolit dengesinin, kan hacminin, arteriyel kan basıncının düzenlenmesi gibi renal ve kardiyovasküler fonksiyonların kontrolünde görev yapar (31).

Tablo 2.1. RAS' ın Tarihte Gelişim Aşamaları (31).

YIL	ARAŞTIRMACILAR	BULGU
1898	Tiegerstedt ve Bergman	Renal özütlerde baskılayıcı madde gösterildi (Renin)
1934	Goldblatt ve ark.	Köpeklerde renal arter konstrüksiyonu hipertansiyona neden oldu.
1940	Page ve Helmer Braun-Menendez ve arkadaşları	Reninin baskılayıcı hormon üreten peptidaz olduğu bağımsız olarak gösterildi. (anjiotonin/hipertensin)
1952	Skeggs ve ark.	Kandan izole edilen anjiotensin
1954	Skeggs ve ark.	Anj I ve Anj II'nin tanımlanması
1956	Skeggs ve ark. Elliott ve Peart; Schwyzer ve ark.	ACE'nin tanımlanması Anj II'nin amino asit dizisi Anj II sentezi
1958	Gross	Anj II aldosteronu serbest bırakır
1971	Pals ve ark.	Saralasin tanımlandı.
1972	Engel ve ark.	Teprotid, 1.ACE inhibitör peptidi
1975	Schelling ve ark.	Anj II'nin 3T3 hücrelerindeki hücre büyümesini uyardığı gösterildi.
1977	Cushman ve ark.	Captopril, peptid olmayan ilk ACE inhibitörü
1988	Carini ve Duncia	Peptid olmayan anjiyotensin II tanımlandı.
1989	Chiu ve ark.; Whitebread ve ark.; Chappell ve ark.	Anjiotensin (1-7)'nin tanımlanması
1991	Murphy ve ark.; Sasaki ve ark; Iwai ve ark.	AT1 reseptörü klonlandı.
1992	Iwai ve Inagami	AT1 reseptörü alt tipleri klonlandı.
2000	Donoghue ve ark.	ACE2'nin klonlanması ve karakterizasyonu

Günümüzde RAS etkilerinin hem endokrin sistem hem de dokularda parakrin/otokrin sistem şeklinde olduğu ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. RAS' ın komponentleri olan anjiyotensinojen, renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve AngII reseptörleri kalp, adrenal bezler, beyin ve kan damarlarında gösterilmiştir (32) (Tablo 2.1).



Şekil 2.1. RAS ' ın farklı bileşenlerinin tanımlandığı alanlar gösterilmiştir. Endokrin RAS için klasik sentez yerleri koyu harfle yazılmıştır (32).

RAS, endokrin karakterli peptiderjik bir sistemdir. Bu sistemin substratı olan anjiyotensinojen bir glikoproteindir ve karaciğerden salınır. Anjiyotensinojen, böbreğin jukstaglomerüler aparatından sentezlenen renin tarafından anjiyotensin I' e dönüştürülür.

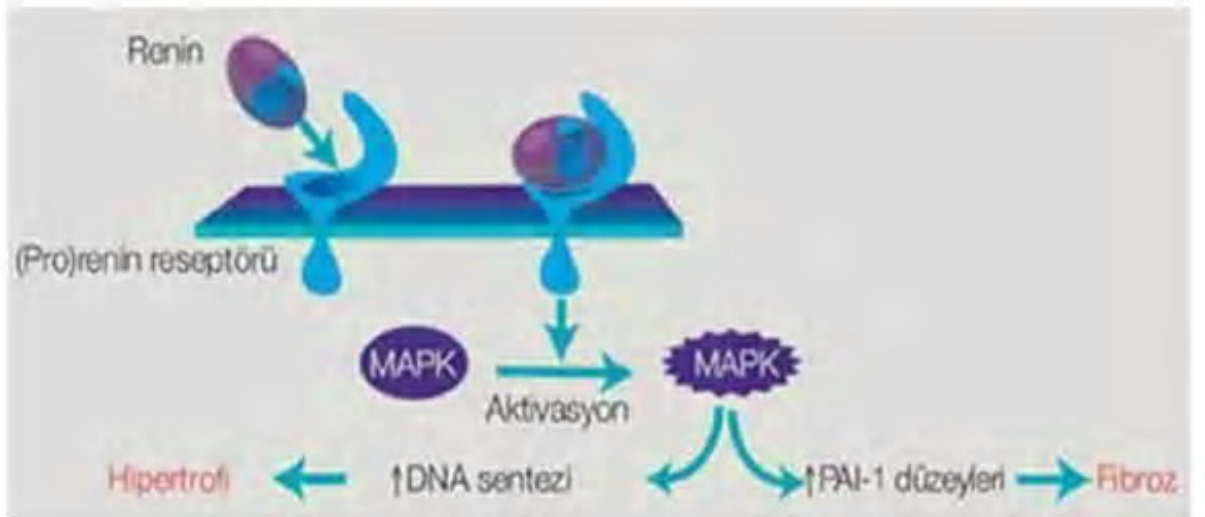
Sonra Anjiyotensin I, pulmoner damar endotelial hücre yüzeylerinde yüksek miktarlarda bulunan membrana bağlı bir metalloproteinaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından iki aminoasit'i kopartılarak aktif formu olan Anjiyotensin II' e dönüştürülür. Anjiyotensin II' nin RAS' ın ana efektör peptidi olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II hücrelerin yüzeysel reseptörlerine bağlanarak Ca^{+2} ' nun hücreye girişini ve fosfolipid alışverişini uyarır. Dolaşım sisteminde plazmadaki renin miktarı, tüm RAS aktivitesini belirleyen hız sınırlayıcı temel basamaktır (33).

2.4.1. Renin:

Renin 1898'de Tigerstedt'ın tavşan böbreğinden elde ettiği bir maddeyi tavşanlara enjekte ettiğinde kan basıncının arttığını gözlemlemesiyle bulunmuştur. Daha sonra Goldblatt ve ark. renal iskemi deneyleri ile böbrekten salınan aktif bir maddenin varlığını gösterene kadar renin uzunca bir zamandır unutulmuş bir molekül olmuştur. Renin geni primer olarak, renin' in sentez ve depo edilip dolaşıma verildiği böbreğin juxtaglomerüler hücrelerinde bulunur. Renin bir aspartil proteazdır ve anjiyotensinojenden, anjiyotensin I oluşmasında rol alır. Renal kan akımında azalma, renal sempatik uyarı, makula densaya ulaşan sıvı-Na azalması ve hormonal değişiklikler reninin salınımını uyarır (34).

2.4.1.1. Renin reseptörü

Embriyonik dönemde birçok dokuda bulunan renin reseptörü doğumdan sonra azalmakla beraber beyin, barsak ve böbreklerde var olmaya devam etmektedir. Renin ilgili reseptöre yüksek afinite ile bağlanır. Bağlanma sonrası reninin katalitik aktivitesi dört kat artar. Reninin (pro)renin reseptörüne bağlanması mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK) ve ekstraselüler sinyalle regüle olan kinazları (ERK 1–2) aktive eder. Bu hücresel sinyal yolları dokuda fibroz ve hücrelerde hipertrofiyi artırabilir (35) (Şekil 2.2).

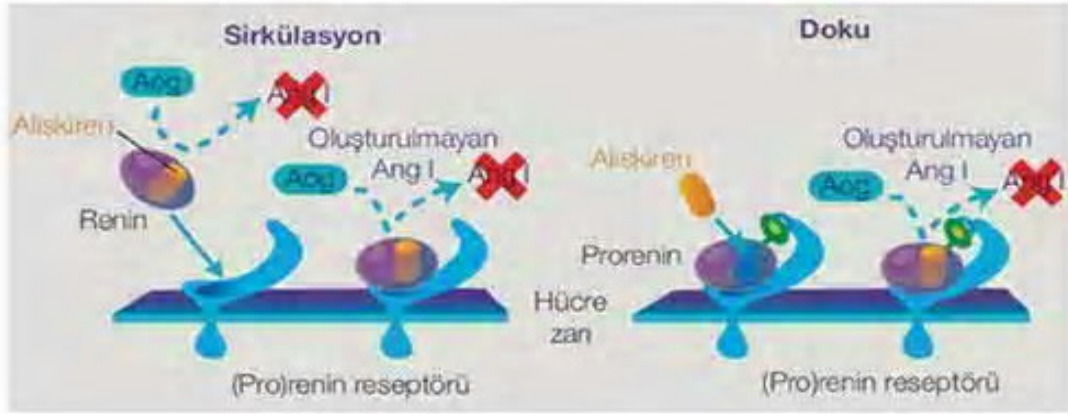


Şekil 2.2. Renin ve prerenin ile hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu, PAI-1: Plazminojen aktivite edici inhibitör-1 MAPK: Mitojenle olan protein kinazlar

2.4.1.2. Reninin inhibisyonu:

Renin inhibisyonunun RAS'ın ilk hız belirleyici basamağı olduğu 1950'li yıllardan beri bilinmektedir. Klinik olarak araştırmalar sırasında enalkiren, remikiren, zankiren, ciprokiren ve terlakiren denenmiş ancak düşük oral biyoyararlanım, zayıf antihipertansif etki ve kısa etki süresi gibi nedenlerle kullanıma girememişlerdir. Renin üzerinde yapılan sayısız araştırma sonrasında renine diğerlerinden yüksek seçicilik ile bağlanan aliskiren ortaya çıkmıştır (36).

Aliskiren bugüne kadar üretilen en güçlü insan renin inhibitörüdür. Maymun deneylerinde tek seferlik oral dozları karşılaştırıldığında en fazla kan basıncı düşüşü ve en uzun etki süresi aliskiren alanlarda izlenmiştir. Aliskiren sonrasında plazma renin konsantrasyonunun doza bağımlı olarak (3-10 mg/kg) artışı renin inhibisyonunun etkili bir biçimde gerçekleştiğini göstermiştir. Çalışmalar sonucunda 2007 yılında ilk direkt renin inhibitörü aliskirenin kullanımı hem ABD hem de Avrupa'da onaylanmıştır (37)(Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Aliskiren hemm dolaşıda hemm de dokuda kaynaklı A-II üretimini bloke edilebilir.

Ang: Anjiyotensin Aog: Anjiyotensinojen

2.4.2. Anjiyotensinojen:

Anjiyotensinojen 60 kDa ağırlığında olup büyük oranda karaciğer tarafından sentezlenir. Beyin, böbrek, kalp, akciğer, yağ dokusu ve fibroblastlar tarafından da sentezlenir. Anjiyotensinojen, renin aracılığı ile anjiyotensin I 'e dönüşür. Anjiyotensin I' in fizyolojik herhangi bir rolü yoktur. Sonra anjiyotensin I, pulmuner damar endotelial hücre yüzeylerinde yüksek miktarlarda bulunan membrana bağlı bir

metalloproteinaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından iki aminoasit'i kopartılarak aktif formu olan anjiyotensin II' e dönüştürülür. Anjiyotensin II' nin RAS' ın ana efektör peptidi olduğu düşünülmektedir (38)

(Şekil 2.1).

2.4.3. ACE (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim):

Başlıca damar endotel hücreleri tarafından özelliklede pulmuner damar endoteyal hücreleri tarafından üretilen ve hücre membranına yerleşik bir çinko metallopeptidazdır. Renin –anjiyotensin sisteminin anahtar enzimidir. Bu enzimin iki farklı izoformu (ACE 1 ve ACE 2) vardır. Bunlardan ACE1 anjiyotensin II oluşumunda rol oynadığı gibi aynı zamanda bradikininin inaktif peptidlere metabolize eder (39).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, hem plazmadaki anjiyotensin I 'in aktif anjiyotensin II' ye dönüşümünü sağlayan ACE' yi inhibe ederek hemde bradikinin yıkımını önleyerek vazodilatör etkinlik göstermektedir. ACE inhibitörleri kimyasal yapılarına göre üç farklı gruba ayrılırlar (39).

- Sülfidril grubu içerenler : Kaptopril, Fentiapril, Pivalopril, Zofenapril
- Karboksil grubu içerenler : Benazepril, Enalapril, Silazapril, Lizinopril, İmidapril, Spirapril, Trandolapril, Ramipril, Perindopril.
- Fosforil grubu içerenler: Fosinopril, Seranapril

2.4.3.1. Kaptopril' in Etki Mekanizması

Kaptopril yapısındaki tiyol grubuyla ACE' nin çinko iyonuna bağlanarak enzimi inhibe eder. Bu enzimin inhibisyonu plazma ve dokularda anjiyotensin düzeyini azaltarak santral ve sempatik sinirlerden noredrenalin salıverilmesini baskılayarak damar düz kaslarında vazokonstrüksiyonu önler, böylece kan basıncında düşmeye neden olur.

Kaptopril oral yolla alındığında mide-barsak kanalından kolayca absorbe edilir. Oral biyoyararlanımı ve plazma proteinlerine yüksek oranda ilgi göstermesinden dolayı kullanımı yüksektir. Besinlerle alındığında biyoyararlanımı düşüktür (40).

Kaptopril' in kalp üzerine direkt etkisi yoktur. Kalp hızı ve kalp debisi üzerine belirgin bir değişiklik yapmamaktadır. Kaptopril özellikle sistolik, diastolik ve ortalama kan kan basınçlarında belirgin oranda azalmaya neden olmaktadır (40).

1986 yılında vanGlist ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kaptoprilin reperfüzyon aritmilerine karşı koruyucu etki göstermesi bu ajanın serbest radikal süpürücü etkisine bağlanmıştır (41).

2.4.4. Anjiyotensin II ve Reseptörleri

Anjiyotensin I akciğer dolaşımında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim ile oktapeptid olan anjiyotensin II' ye dönüşür.

AII değişik dokuların plazma membranlarındaki protein yapısındaki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptörleri kodlayan genler farklı kromozomlarda yer alır. G protein ailesinden olan bu iki reseptörün uyarılması, birbirinden farklı etkilerin ortaya çıkmasına yol açar.

Bu reseptörler, anjiyotensin II tip1 (AT1) ve anjiyotensin II tip 2 (AT2) reseptörleri olarak adlandırılır.

AT1 reseptörleri 7 transmembran bölümünden oluşan 360 aminoasitli polipeptit yapısındadır. AT1 reseptörlerinde uyarı fosfoinozitol / kalsiyum yolunun inhibisyonu ile gerçekleşir. AT1 reseptörleri adrenal korteks, beyin, böbrek glomerülü, kan damarları, kalp, uterus ' ta yaygın olarak bulunur. AT1 reseptörlerinin uyarımı vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, böbrekte sodyum tutulumu, kalp kontraktilesinde artış, kardiyovasküler hipertrofi, hücre profilerasyonu, anjiogenezis, sempatik aktivitede artış, susuzluk hissi, vazopressin salınımında artış gibi AII 'nin temel etkilerini ortaya çıkarır. AT1 reseptörlerinin anjiyotensinin stimüle ettiği arter duvarında ve sol ventriküldeki hipertrofiye aracılık ettiği gösterilmiştir (42).

AT1a ve AT1b reseptörleri böbrek, karaciğer ve dalakta eşit oranlarda bulunurken, AT1a alt grubu damar düz kas hücreleri, kalp, akciğerde daha fazla bulunur. AT1b alt grubu adrenal bez, ön hipofiz, beyinde periventriküler bölgelerde bulunur. AT1a'nın vazokonstriksiyon, AT1b' nin hormon salınması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

AT2 reseptörleri 360 aminoasit içeren polipeptid yapısındadır. AT2 reseptörleri fetal dokularda yüksek miktarda bulunur. AT2 reseptörleri erişkin dokularda adrenal medulla, uterus, overler, damar endoteli ve beyin bazı bölgelerinde düşük miktarda bulunması, hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki etkilerinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. AT2 reseptörlerinin uyarılması sonucu antiroliferatif etki ile endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyon inhibe olur. AT2

reseptörleri A2 nin damar duvarındaki proliferatif etkisini antogonize ederler. Bu reseptörlerin apoptozis yani programlanmış hücre ölümünü düzenlediği, ayrıca vazodilatasyona yol açtığı belirlenmiştir (43).(Tablo 2.2)

Tablo 2.2. Anjiyotensin II reseptörlerinin etkileri

AT1 Reseptörleri	AT2 Reseptörleri
Vazokonstrüksiyon	Vazodilatasyon
Aldosteron salınımı	Apoptosis
Böbrekte sodyum tutulumu	Antiproliferasyon
Kalp kontraktilitesinde artış	
Kardiovasküler hipertrofi	
Sempatik aktivitede artış	
Susuzluk hissi	
Vazopressin salınımında artış	

2.4.4.1. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

RAS' in spesifik olarak reseptör düzeyinde bloke edilmesi 1970' li yıllara kadar dayanmaktadır. İlk olarak peptid yapıda anjiyotensin II reseptör blokerleri geliştirilmiştir (saralazin, sermerin). Bu ilaçlar, peptid yapıda olup oral biyoyararlanımları az olduğu için fazla kullanım alanı bulamamışlardır. 1980'li yıllarda, nonpeptid imidazol-5-asetik asit türevleri geliştirilmiş ve günümüzde sartanlar olarak adlandırılan selektif AT1 reseptör blokerlerinin ortaya çıkışında temel rolü oynamışlardır (44) (Losartan, Valsartan, İrbesartan, Telmisartan).

2.5. Kardiyovasküler Sistem ve RAS

Bir organın tam bir RAS'a sahip olması için biyolojik olarak aktif peptidler üretilmesine karar veren tüm enzim işlemleri gibi bütün gerekli bileşenlere sahip olması gereklidir. Bu kriterler kullanıldığında, kalp gerçekten eksiksiz bir RAS'a sahiptir (45).

Kardiyomisitlerde, anjiyotensin II' nin hem AT1 hem de AT2 reseptörü bulunur. Kardiyak fibroblastlarda, reseptör popülasyonu kardiyak hastalığın bulunup bulunmadığına bağlı olarak değişir. Normal koşullarda sadece AT1 reseptörü bulunur. Fakat patolojik koşullarda AT2' de kardiyak fibroblastlarda eksprese edilir. AT1 reseptörü kardiyak hücrelerde hipertrofiyi ve proliferasyonu uyarırken, AT2 reseptörü ise zıt etkilere aracılık etmektedir (46).

Önceki çalışmalar erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT1, %50 oranında AT2 reseptörleri tespit edilirken yakın zamanda tek hücre çalışmaları kullanılarak belirlenmiştir ki erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT1 ve % 10 oranında AT2 reseptörü mevcut olup geri kalanının büyük çoğunluğu ise skar dokusudur. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda AT2 reseptörünün fetal dönemde yüksek olduğunu ve doğumdan sonra hızla düştüğünü göstermiştir (47).

AII artmış myokardiyal strese karşı adaptif bir yanıt olarak, AT1 reseptörü aracılığıyla myosit hipertrofisine neden olur (48). Kardiyomyositlerde hipertrofi kalp fonksiyonlarında kompensatuar mekanizma olarak görev yapmasına rağmen, hipertrofi konjestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölümleri için en önemli risk faktörüdür. Sol ventriküler hipertrofi kalpte Anjiyotensin II üretimindeki artıştan kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofisinde en önemli uyumsuzluk diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Diyastolik disfonksiyon, bozulmuş diyastolik kalsiyum kullanımı ve/veya kardiyak fibrozis gibi yapısal değişikliklerin neden olduğu fonksiyonel bozukluktur. Deneysel sol ventrikül hipertrofisi olan sıçanlarla yapılan çalışmalarda, lokal olarak üretilen Anjiyotensin II' nin kalbin gevşeme, yani diyastolik fonksiyonunu bozabileceği belirtilmektedir (49). Kronik olarak kalp RAS'ının aktivasyonu sadece kalp hipertrofisi veya diyastolik disfonksiyona neden olmaz. Aynı zamanda ilerleyici sistolik disfonksiyonuna, kalp büyümesine ve kalp yetmezliğine de sebep olabilir (50).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Proje, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Üyeleri onayı alınarak yapıldı.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada, 150 g ağırlıklarında 3 aylık 20 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, oda sıcaklığı 24 ± 1 °C, nemi % 60–70 olan ve gece-gündüz döngüsü otomatik olarak 12 saat gece, 12 saat gündüz olacak şekilde ayarlanan ortamlarda, her kafeste (polipropilen yapıda) bir sıçan olacak şekilde barındırıldı. Çalışma süresince hayvanlara pelet şeklinde sıçan yemi ve çeşme suyu verildi.

3.2. DENEY GRUPLARI

Vücut ağırlıkları ölçülen (VA) hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

- **İskemi grubu (İS):** Anesteziden 30 dakika önce, serum fizyolojik (SF; 0, 1 ml/hayvan başına gavajla, n=5) verilen grup,
- **Kaptopril (KAP) grubu:** Anesteziden 30 dakika önce kaptopril (KAP; 5 mg/hayvan başına 0, 1 ml distile su içinde gavajla, n=5) verilen grup,
- **Aliskrein (AL) grubu:** Anesteziden 30 dakika önce aliskiren (ALS; 25 mg/hayvan başına 0, 1 ml distile su içinde gavajla, n=5) verilen grup,

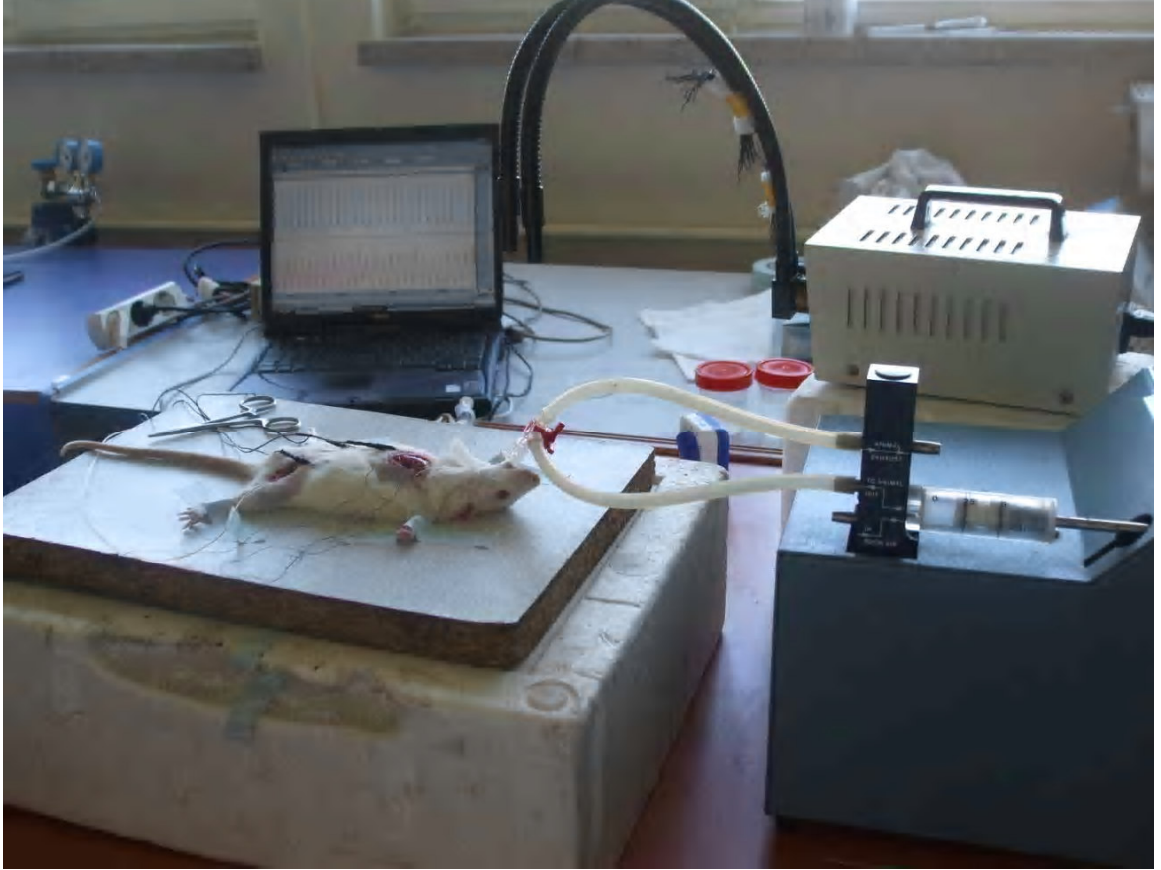
- **Kaptopril+Aliskiren (KAP+AL) grubu:** Kaptopril ve aliskiren gruplarındaki aynı doz ve KAP ile birlikte AL verilen grup.

3.3. SIÇANLARA TRAKEOTOMİ, İSKEMİ / REPERFÜZYON İŞLEMİ

Siçanlara uygulanacak trakeotomi işlemi öncesi yapılacak anestezi, ketamin (39, 35 kg/mg) ve xylazine (4, 96 kg/mg) karışımından oluşan anestezik maddenin intramuskular (i.m.) olarak enjeksiyonuyla gerçekleştirildi. Anestezi altındaki hayvanların boğaz kısımları ve boyun kısımlarındaki kılları traş edildikten sonra, batikonla silinen boğaz kısmından yapılan bir kesi ile deri altı dokular ve fasyalar künt disseksiyon yardımı ile ayrılarak trakeaya ulaşıldı. Trakea, çevresindeki damarlar ve dokulardan itinalı bir şekilde izole edildi. Trakeaya tubing PE-240 (Intramedic, Clay Adams, MD) tubing yerleştirildikten sonra sabitlemenin kolay olması için önceden 4/0 ipekler hazırlandı. Küçük bir cerrahi mekas ile dikkatli bir şekilde trakea ya PE-240 tubingin gireceği yer açıldı. PE-240 trakeayı zedelemeyecek şekilde pensetler yardımı ile yavaş bir şekilde trakea içerisine yerleştirildi (Resim 1) ve 0/0 ipek ile trakeadan çıkmayacak şekilde trakeaya sabitleme yapıldı. Tubinglerin boyundan dışarıya çıkmış olan uçlarının uzunluğu 1-1,5 cm arasında idi. Trakea tubingler ile solunum pompasına bağlandı (Harvard Rodent ventilatör, Mod 683, ABD).

Sonrasında tıraş edilen göğsün 4 ve 5 interkostal aralıktan kalbin geçebileceği kadar göğüs kafesi açıldı. Kalp ucu kıvrık cam bir baget yardımıyla perikard dokusundan izole edildi. Bu açıklığın iki yanına bastırarak ve abdomeni sıkıştırarak ve küçük ekartörlerin yardımıyla kalbin dışarı çıkması sağlandı. Dışarıya alınan kalbin arteria coronaria sinistra (sol koroner arter) aortadan çıkış yerinden 1 cm distalinden 4/0 ipek iplik geçirildi. Bu işlemde hemen sonra kalp göğüs boşluğuna itildi ve ipek ipliğin her iki ucu dışarıda kalacak şekilde göğüs kafesi açıklığı kapatıldı. Bu işlemlerden sonra respiratöre bağlanan hayvan respiratörde solunum sayısı 72/dk. olacak şekilde ayarlandı. Sonrasında yaklaşık 10 dakika hayvanın kan basıncı ve dakika kalp atım sayılarının kararlı olması için beklendi. Bu operasyonlardan sonra aritmi veya anormal basınca sahip hayvanlar deneyden çıkartıldı ve bunlarda koroner ligasyon oluşturulmadı. Kan basıncı normal ve stabil olan hayvanlarda, 1 dakikalık kontrol kaydı alındı. Kontrol kaydından sonra ipek ipliğin iki ucuna hemostatik dişli pens ile düğüm atılarak koroner ligasyon oluşturuldu. 30 dakikalık koroner ligasyondan sonra ipek iplik gevşetilerek

damarın tekrar açılması sağlandı. Bu sayede ligasyondan hemen sonra reperfüzyon yapılmış oldu. Reperfüzyon yaklaşık 30 dakika sürdürüldü. Operasyon süresince EKG ve arteriyel kan basıncı aynı anda sürekli olarak kaydedildi. EKG kaydı için kayıt elektrotları deri altına göğsün her iki tarafına yerleştirildi. Kayıtlar MP-30 sistemi (Biopac Systems, Inc., CA) ile deney boyunca kaydedildi (Resim 3.1).



Resim 3.1 : Kan basıncı ve EKG kayıt alma işlemleri.

3.4. ARTERİYAL KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Deneye alınacak hayvanların belirlenmesi ve iskemi-reperfüzyon esnasında hayvanın sağlık durumunu kontrol etme amaçlı kan basıncı kaydı yapıldı. Arteriyel kan basıncı direkt yöntemle femoral arterden kaydedildi. Deney öncesi, sıçanlara anestezi uygulandı (ketamin 39,35 kg/mg ve xylazine 4,96 kg/mg karışımı i.m). Anestezi altındaki sıçanın sol kasık bölgesindeki femoral artere paralel olacak şekilde deride bir kesi yapıldı. Deri altı dokusu ve fasyalar künt diseksiyon ile ayrılarak arteria femoralise ulaşıldı ve siyatik sinir korunarak damar izole edildi. Kayıtların alınabilmesi için femoral artere

100 U/mL oranında heparin içeren serum fizyolojik ile dolu PE-50 tubing yerleştirildi. Basınç çevirici-yükseltici sistemi ve yükselticiye bağlı MP-30 sistemi (Biopac Systems, Inc., CA) ile deney boyunca kan basınç değerleri kaydedildi (Şekil 3.2).



Resim 3.2: Arteria femoralisten kan basıncı kaydı

3.5. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Hayvanlarda iskemi-reperfüzyon işlemlerinin bitiminde, biyokimyasal ölçümler için hayvanlardan 1.5 ml kan heparinli ependorf tüplerine alındı ve 4000 rpm' de 5 dk süreyle +4°C'de santrifüj edilerek plazması ayrıldı. Elde edilen plazmalar -20 °C'de saklandı.

Anestezi altındaki sıçanların, sağ sternotomi ile toraksı açıldı ve kalbe herhangi bir mekanik hasar vermeden kalp vücuttan ayrıldı. Vücuttan ayrılan kalp dokusu SF çözeltisi içine alındı. SF içine alınan kalp, üzerindeki diğer dokulardan izole edilerek tartımı yapıldı.

3.5.1.Kreatin kinaz-MB (CK-MB) Tayini

İskeminin oluşturduğu kalp hasarını belirlemede; CK-MB enzim aktivite tayini, klinik biyokimya laboratuvarında, rutinde kullanılan alet ile yapıldı (Beckman Coulter LX–2000, Beckman kids). CK-MB’nın ölçüm değerleri birimi U/l’dir.

3.5.2.Kardiyak mitokondri ve sitozol izolasyonu

Sol kalpler 250 mM sukroz, 5mM Tris HCl ve 2 mM EGTA içeren 4 ml’lik medium ortamında sonik homojenizatörde (Bandelin Sonupuls, HD 2070) parçalandı. Elde edilen homojenat 2000 g’ de 8 dakika santrifüj (Nüve) edildi. Santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatantdan 1 mL alınarak 1200g’ de 10 dakika santrifüj edildi. İkinci santrifüjden sonra hücre sitozolünden oluşan süpernatant daha sonra TAS ve TOS, ölçümlerinde kullanılmak üzere -80 °C’ de saklandı. Geride kalan pelletdeki mitokondriler, 140 mM KCl ve 20 mM Tris HCl içeren 250 µL’lik resüspansiyon solüsyonuyla sulandırıldı ve kullanılıncaya kadar -80 °C’ de saklandı.

3.5.3.Total oksidan seviye

Kör, standart ve örneklerden 12.8 ml alındı ve üzerine 205.13 ml “reagent” 1 eklendi. 660 nm dalga boyuna ayarlanmış ELISA cihazında (Tecanaustria GmbH 5082) başlangıç absorbansı (A1) okundu. Daha sonra 32.05 µL “reagent” 2 ilave edildi. 37 °C’de 5 dakika inkübe edildi ve 660 nm de son absorbans (A2) okundu. Standartın konsantrasyonundan faktör hesabı yapıldı. Örneklerin A değerleri, körün A değerinden çıkartılıp faktörle çarpıldı. Sonuçlar µmol H₂O₂/L olarak ifade edildi.

3.5.4.Total Antioksidan Seviye

Kör, standart ve örneklerden 31.25 µl alındı ve üzerine 208.31 µl “reagent” 1 eklendi. 530 nm dalga boyuna ayarlanmış ELISA cihazında (Tecanaustria GmbH 5082) başlangıç absorbansı (A1) okundu. Daha sonra 10.41 µl “reagent” 2 ilave edildi. 37 °C’de 5 dakika inkübe edildi ve 530 nm de son absorbansı (A2) okundu. Standartın konsantrasyonundan faktör hesabı yapıldı. Örneklerin A değeri, körün A değerinden çıkartılıp faktörle çarpıldı. Sonuçlar Trolox equiv/L olarak ifade edildi.

3.5.5. Oksidatif Stres İndeksinin Hesaplanması

Oksidatif stres indeksi (OSI), oksidatif stres derecesinin bir indikatör parametresi olup, TOS ve TAS değerlerinin oranlanması ile hesaplanmaktadır. OSI'nin formülizasyonu aşağıdadır.

$$OSI = [(TOS)/(TAS) \times 100].$$

3.6. ARİTMİ DEĞERLENDİRMESİ

Aritmiler Lambeth kuralına göre ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF) ve ventriküler ektopik atım (VEA) şeklinde değerlendirildi. VEA, prematüre QRS kompleksi olarak tanımlandı. VT, dört yada daha fazla ardışık VEA olarak, VF ise normalden daha düşük amplitüdü olan EKG şeklinde belirlendi. Bigemini gibi kompleks formlar ise VEA'lar içerisinde değerlendirildi. Sıçanlarda VF kalıcı olabilir veya spontan olarak normal sinüs ritmine dönebilir. Başlangıcından itibaren 5 dk içerisinde normal sinüs ritmine dönmeyen irreversibl VF olarak değerlendirdi. Aritmilerin süresi de kaydedildi. Aritmi skoru daha önceden yayınlanan skalaya göre hesaplandı. Bu skalaya göre;

0: Artimi yok,

1: <10 sn VT ya da diğer aritmiler,

2: 11-30 sn VT ya da diğer aritmiler,

3: 31-90 sn VT ya da diğer aritmiler,

4: 91-180 sn VT ya da diğer aritmiler ve/veya <10 sn reversibl VF,

5: >180 sn VT ya da diğer aritmiler ve/veya >10 sn reversibl VF,

6: İrreversibl VF.

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel hesaplamalar, Excell ve SPSS 11.0 programları kullanılarak yapıldı. Tekrarlı ölçümlerde iki yönlü ANOVA, ikiden çok grup arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluk saptanan koşullarda, tek yönlü ANOVA uygulandı ve ardından post hoc test olarak, Tukey testi kullanıldı. Bağımlı grupların ortalamalarını karşılaştırmak için önce Kruskal Wallis ANOVA ardından ikili

karşılaştırma için bağımlı gruplarda t-testi kullanıldı. Değerler ort.±SEM olarak gösterildi. $p<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.GRUPLARIN VÜCUT VE KALP AĞIRLIKLARI VE KREATİNİN KİNAZ – MB (CK-MB) DEĞİŞİMİ

Çalışmanın başında hayvanlar gruplara rastgele dağıtıldı. Gruplar arasında vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı yönünden istatistiksel fark bulunmadı. Gruplar arasında CK-MB yönünden anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların vücut ve kalp ağırlıkları ile kreatin kinaz-MB değerleri.

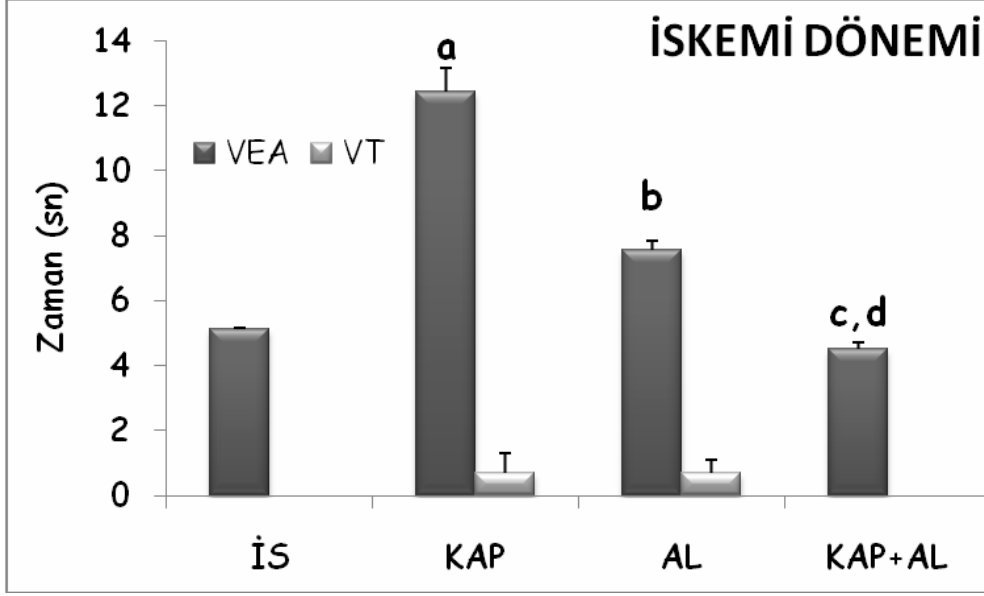
	VA (g)	KA (mg)	CK-MB (U/l)
İS	147 ± 2	410 ± 24	288 ± 38
KAP	143 ± 3	455 ± 17	239 ± 37
AL	146 ± 4	448 ± 22	265 ± 34
KAP+AL	139 ± 2	387 ± 17	234 ± 88

CK-MB: Kreatin kinaz-MB, VA: Vücut ağırlığı, KA: Kalp ağırlığı, İS: Serum fizyolojik verilen grup, KAP: Kaptopril verilen grup, AL: Aliskren verilen grup, KAP + AL: Kaptopril+Aliskiren verilen grup. Değerler ortalama ±SEM olarak verilmiştir.

4.2. İSKEMİ DÖNEMİNDE VENTRİKÜLER EKTOPIK ATIM, VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ DEĞİŞİMİ

Gruplar arasında ventriküler ektopik atım (VEA), ventriküler taşikardi (VT) değerleri iskemi döneminde değerlendirildi. KAP grubunda ventriküler ektopik atım İS grubuna göre anlamlı olarak arttı (a: p<0.001). Ventriküler ektopik atım AL grubunda KAP

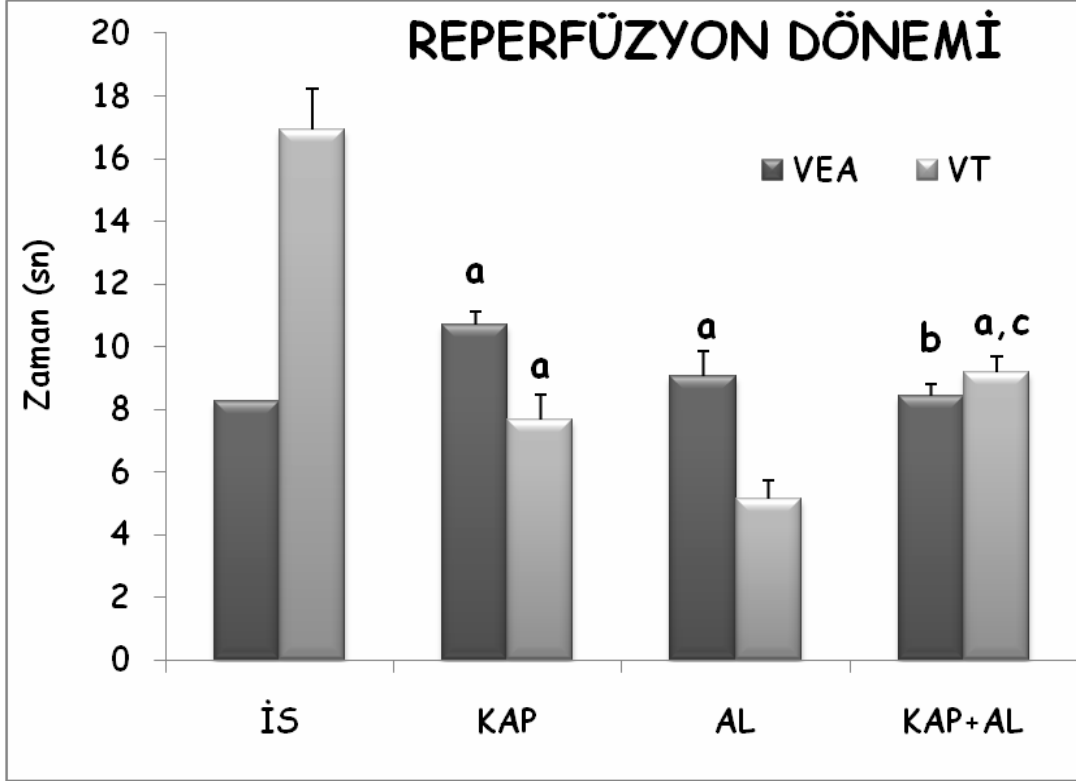
grubuna göre anlamlı olarak azaldı (b: $p<0.001$). KAP + AL grubunda ventriküler ektojik atım AL grubuna göre anlamlı olarak azaldı (c: $p<0.001$). KAP+AL grubunda ventriküler ektojik atım KAP grubuna göre anlamlı olarak azaldı (d: $p<0.001$) (Şekil: 4.1).



Şekil 4.1. İskemi dönemindeki ventriküler ektojik atım ve taşikardi süreleri. VEA: Ventriküler ektojik atım, VT: Ventriküler taşikardi; İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p<0.001$ İS grubuna göre, b: $p<0.001$ KAP grubuna göre, c: $p<0.001$ AL grubuna göre, d: $p<0.001$ KAP grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.3. REPERFÜZYON DÖNEMİNDE VENTRİKÜLER EKTOPIK ATIM VE VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ DEĞİŞİMİ

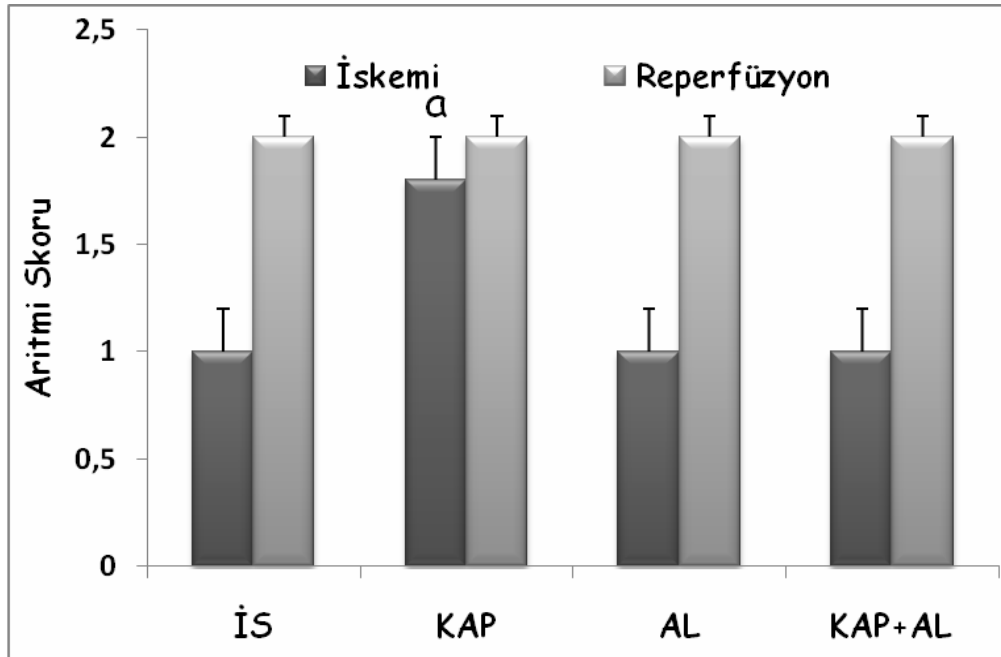
Grupların ventriküler ektojik atım (VEA), ventriküler taşikardi (VT) değerleri reperfüzyon döneminde karşılaştırıldı. Ventriküler ektojik atım değeri, KAP ve AL'nin verildiği iki grupta İS grubuna göre arttı (a: $p<0.05$) KAP + AL grubunun VEA değeri sadece kaptopril alan gruptan daha düşük bulundu (b: $p<0.05$). VT değeri ise KAP ve AL gruplarında iskemi grubuna göre azaldı (a: $p<0.05$) . KAP + AL grubunda VT değeri AL grubuna göre yüksek bulundu (c: $p<0.05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Reperfüzyon dönemindeki ventriküler ektopik atım ve taşikardi süreleri. VEA: Ventriküler ektopik atım, VT: Ventriküler taşikardi; İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p<0.05$ İS grubuna göre, b: $p<0.05$ KAP grubuna göre, c: $p<0.05$ AL grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.4. İSKEMİ VE REPERFÜZYON DÖNMELERİNDE ARİTMİ SKOR DEĞERLENDİRMESİ

Gruplar arasında iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde oluşan aritmi skorları değerlendirildi. İskemi döneminde KAP grubunda aritmi skoru; İS, AL, KAP+AL gruplarına göre anlamlı bir şekilde arttı ($a:p<0,001$). Reperfüzyon dönemlerinde aritmi skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı(Şekil 4.3).

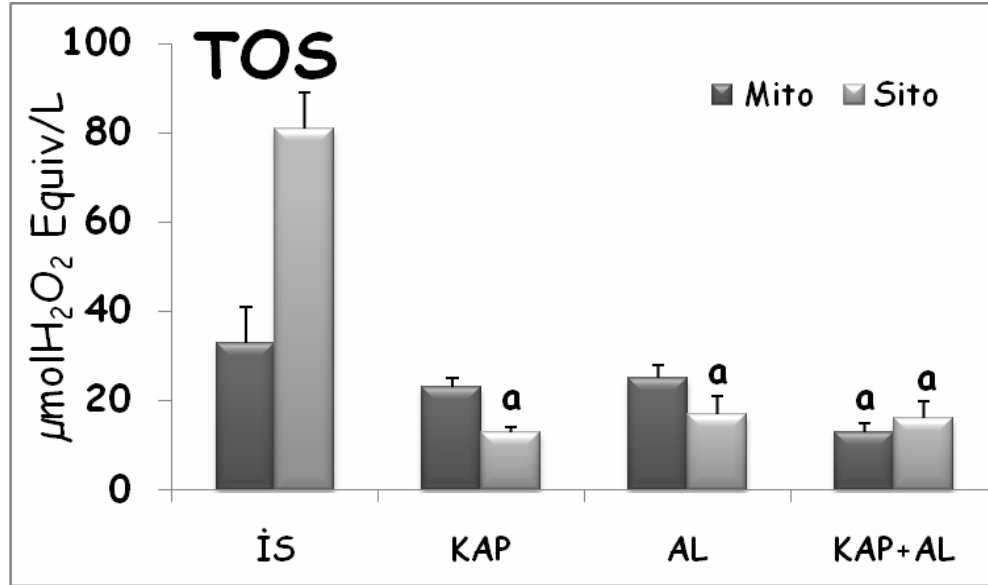


Şekil 4.3. İskemi ve reperfüzyon dönemi aritmi skorları. İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p < 0,001$ İS, AL, KAP+AL grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.5. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜM VERİLERİ

4.5.1. Total Oksidan Seviyesindeki Değişim

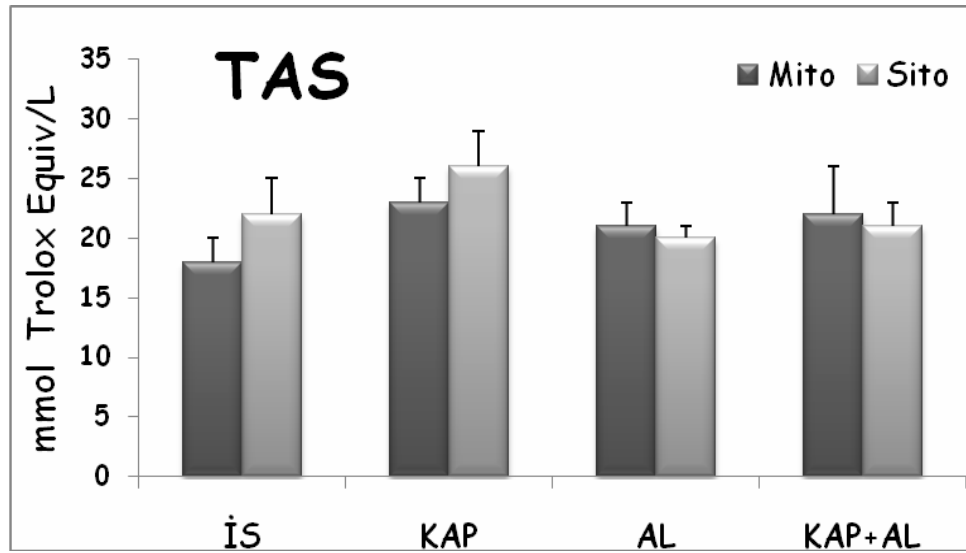
Total oksidan seviye, miyosit mitokondrisinde ve sitozolünde ölçülmüştür. Sadece iskemi oluşturulan ve iskemi oluşturulmadan önce anjiyotensin etkilerini baskılayan ilaçların verilip sonra iskemi yapılan grupların özellikle sitozolik TOS değerleri oldukça farklı bulunmuştur. Anjiyotensinin olmadığı durumdaki TOS değerleri sadece iskemi oluşturulan grubunkinden oldukça anlamlı azalma göstermiştir (KAP, AL, ve KAP+AL grupları İS grubuna göre $p < 0,001$) (Şekil.4.4)



Şekil 4.4. Total oksidan seviyeler (TOS). Mito: Mitokondriyal, Sito: Sitozolik; İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p < 0.001$ İS grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.5.2. Total Antioksidan Seviyesindeki Değişim

Gruplardaki TAS miktarı değerlendirildiğinde gruplar arası fark bulunmadı (Şekil 4.5).

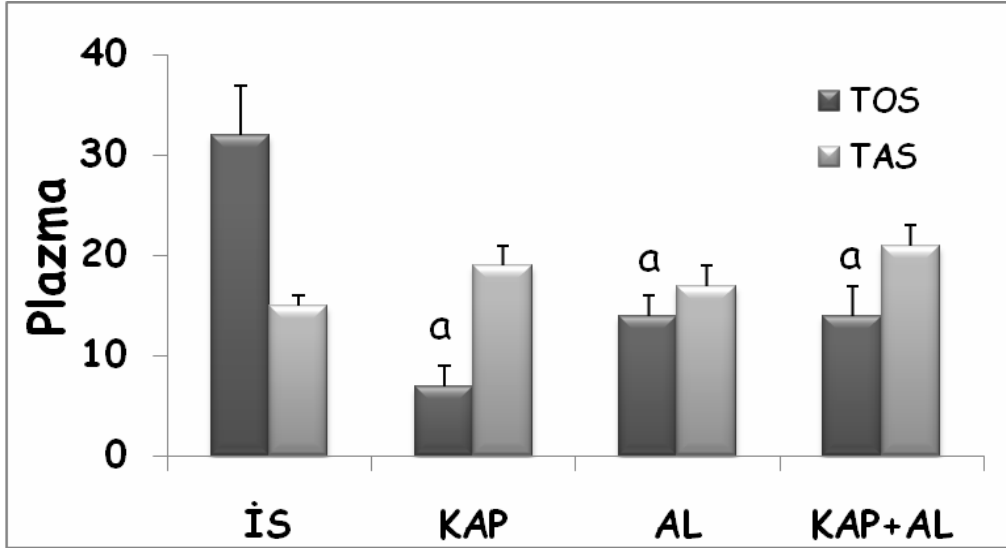


Şekil 4.5.. Total antioksidan seviyeler (TAS). Mito: Mitokondriyal, Sito: Sitozolik; İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.5.3. Plazmadaki TAS ve TOS Değişimleri

Plazma TOS, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin veya her iki enzimin aynı anda bloklanması durumunda (KAP, AL ve KAP+AL) İS grubuna göre azalma göstermiş, bu azalma (KAP, AL, KAP+AL) gruplarında istatistiksel anlamlılık göstermiştir (İS' e göre; $a:p<0,001$).

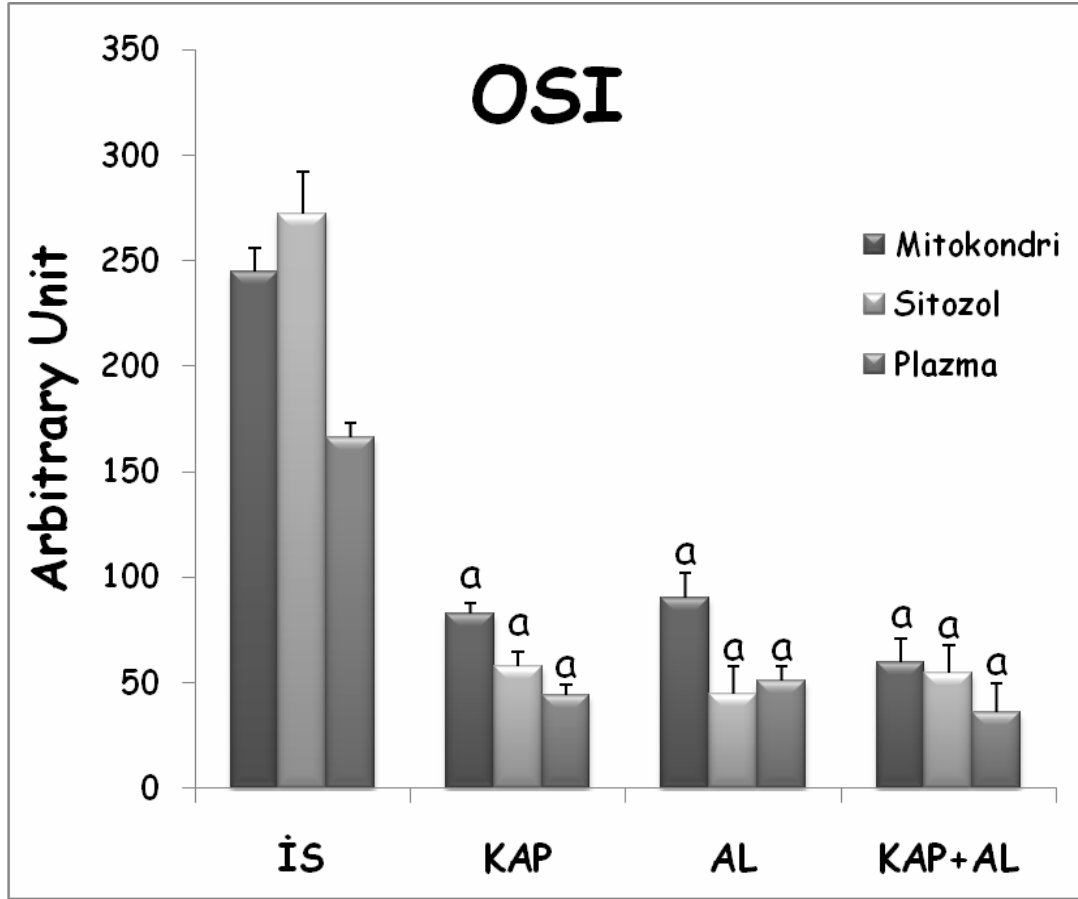
Total antioksidan seviye, plazmada ölçülmüştür. Gruplar arasında TAS değerleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 4.6)



Şekil 4.6. Plazma total oksidan (TOS) ve antioksidan seviyeleri (TAS). İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p<0.01$ İS grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.5.4. Grupların Oksidatif Stres İndeksindeki Değişim

Sadece iskemi oluşturulan ve iskemi oluşturulmadan önce anjiyotensin etkilerini baskılayan ilaçların verilip sonra iskemi yapılan grupların oksidatif stres indeksleri mitokondri, sitozol ve plazmada hesaplanmıştır. Anjiyotensinin olmadığı durumdaki oksidatif stres indeks değerleri sadece iskemi oluşturulan grubunkinden oldukça anlamlı azalma göstermiştir (KAP, AL, ve KAP+AL grupları İS grubuna göre $p<0,001$) (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. Oksidatif stres indeksleri (OSI). İS: İskemi grubu, KAP: Kaptopril grubu, AL: Aliskiren grubu, KAP+AL: Kaptopril+Aliskiren grubu. a: $p < 0.001$ İS grubuna göre. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

5. TARTIşMA VE SONUÇ

Kalp yetmezliği birçok kalp hastalıklarından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Değişik etyoloji ve faktörlere rağmen kalp yetmezliğinde primer defekt, sol ventrikülün yeterli strok volümü devam ettirememesidir. Kardiyak outputta azalma sonucu Frank Starling mekanizması, miyokardiyal hipertrofinin gelişmesi, nörohormonal aktivasyon, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi gibi birçok mekanizmalar vital organlara kan perfüzyonunu devam ettirir (1).

İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişen geriye dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesine neden olmaktadır. İskemi sonrasında hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. İskemi miyokard dokusunda oksidatif strese ve bunun sonucunda serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. Serbest radikaller hücre dejenerasyonunu ve apoptozisi indükler (4).

Reperfüzyon, iskemiye maruz kalan doku ya da organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. İskemik bir dokunun reperfüzyonu dokunun O₂ ve diğer metabolik ihtiyaçlarını karşılarken paradoksal olarak dokularda hasar oluşturur (18).

Ancak yine de İ/R hasarının fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. İ/R hasarında serbest radikallerin oluşumu, endotel ve kompleman sistemi gibi major komponentlerin rol oynadığı bilinmektedir (21).

Kardiyak fonksiyon bozukluğunun mekanizması akut ve kronik dönemde farklı olabilir (18). Akut dönemde EKG değişiklikleri (ST-T anormalileri gibi) görülebilir. Asıl kalp

yetmezliği oluşumu kronik dönemde ortaya çıkmaktadır. EKG’ de meydana gelen değişimler kalbin mekanik fonksiyonlarında da farklılıklar oluşmasına neden olur. Kalp kontraktilitesinin azalması kalp yetmezliğinin klasik özelliğidir (1).

Sonuçta miyosit nekrozu ve miyosit kaybı ile gelişen, genellikle tedaviye dirençli kalp yetmezliği meydana gelir (29). Gevşeme fonksiyonunda en az sistolik fonksiyonlar kadar önemli olup sıklıkla sistolik fonksiyonlardan önce bozulabildiği bildirilmektedir (21).

Kalp yetmezliğinin klinik tablosu, bir seri miyokardiyal metabolik ve nörohormonal anormallikler (renin-anjiyotensin aktivasyonu) gelişmesine bağlıdır. Bu anormallikler, miyokardiyal mekanik bozulmaya, Na ve sıvı retansiyonuna bağlı volüm artışına, ard yük artışına neden olarak kalp yetmezliğini şiddetlendirmektedir (1). ACE inhibitörleri ön ve ard yükü azaltarak kardiyak fonksiyonlarda düzelme yapar (33).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, renin-anjiyotensin sisteminde anahtar rol oynayan bir çinko dipeptidil karboksipeptidazdır. Anjiyotensin I'i kendisinin aktif bir peptidi ve güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II' ye çevirir, ayrıca vazodilatör olan bradikinin de inaktive eder (37). Kalp yetmezliğinde ACE’ nin inhibisyonu, birkaç yoldan kardiyoprotektif etkilidir. Birincisi direkt etkileridir; plazma ve dokularda anjiyotensin II düzeyinin azalması sonucu vazodilatasyona sebep olarak, total periferik damar direncini azaltıp, kan basıncını düşürürler. Miyokard kontraktilitesini değiştirmeden ard yükü azaltarak atım hacmini arttırırlar. Böylece ejeksiyon fraksiyonunu arttırır, bunu da sistol sonu hacmini, diyastol sonu hacminden daha çok düşürerek yaparlar. İkincisi indirekt olarak, bradikinin yıkımının azalmasına, NO sentezi artmasına ve/veya sarkoplazmik retikulumun Ca^{+2} homeostazini korunmasına neden olur. Bu indirekt etkisi ile miyokardiyumun kontraktilitesini arttırmaktadır. ACE inhibitörleri aynı zamanda diyastol sonu hacimde, total kan hacminde, ortalama dolaşım doluş basıncında azalma ve venöz kompliansta artmaya neden olur. İn vitro çalışmalarda ACE inhibitörlerinin serbest radikal temizleme ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltma etkileri gösterilmiştir (37).

İskemi-reperfüzyon tarafından oluşturulan serbest radikaller, ACE inhibitörleri ile detoksifiye edilir. ACE inhibitörleri glutatyona bağlı antioksidan savunmayı da arttırır. Aynı zamanda ACE inhibitörlerinin antifibrotik etkileri, iskemi-reperfüzyon uygulamasından sonra gelişen yapısal hasarı ve miyosit ölümünü engeller (33).

Kalp dokusunda renin yapımı ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bazı çalışmalar, renin mRNA ekspresyonunun kalpte fazla olduğunu bazıları ise reninin kalpte sentezlenmediğini bildirmektedir. Bazıları ise reninin kalpte normal fizyolojik şartlarda sentezlenmediğini, patolojik şartlarda renin gen ekspresyonunun arttığını bildirmektedir. Plazma renin aktivitesi miyokard enfarktüsünde, kalp yetmezliğinde ve sol ventrikül hipertrofinde önemli kardiyovasküler risk faktörüdür ve bozulmuş renal fonksiyon ile ilişkilidir. Plazma renin aktivitesinin önlenmesi bu riskleri ve hasarları önlemeye yardımcı olmaktadır. Aliskiren, insan reninini oral alımdan sonra inhibe eden, yarılanma ömrü 40 saat olan potent bir moleküldür. Aliskiren ile hem anjiyotensin-I hemde anjiyotensin-II oluşumunu azalmaktadır. Çalışmamızda AL, kalbin hem elektriksel aktivitesini hem de fonksiyonlarını düzeltti (47).

Feldman ve ark. streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş olan sıçan modelinde, aliskiren tedavisinin doza bağımlı bir şekilde kan basıncını düşürdüğünü ve proteinüriyi azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada aliskiren tedavisi glomerüllerde, tubuluslarda ve kortikal damarlarda (pro)renin reseptör ekspresyonunu azaltmıştır (43). Pilz ve ark. insan renini ve anjiyotensinojeni genleri taşıyan çift transgenik sıçanlarda (dTGR) valsartan (AT1 reseptör antagonisti) ve aliskiren tedavilerinin etkilerini karşılaştırmışlardır (43). Bu modelde, düşük ve yüksek dozlardaki aliskiren ve yüksek dozda valsartan tedavileri kan basıncını düşürmüş, albüminüriyi azaltmış, sol ventrikül hipertrofini geriletmiş ve sağkalım süresini uzatmıştır. İlerlemiş diyabetik nefropati modeli olan diyabetik sıçanlarda aliskiren ile bir ACE inhibitörü olan perindoprilin etkileri karşılaştıran bir başka deneysel araştırmada, her iki ilaç da kan basıncını ve albüminüriyi azaltmıştır (33). Bu çalışmada, aliskiren ve perindopril albüminüriyi ve glomeruloskleroza azaltmada benzer derecede etkili bulunurken, interstisyel fibrozisin aliskiren ile daha fazla önlendiği dikkati çekmiştir. Fisher ve ark. direkt renin inhibitörlerinin renin-anjiyotensin sistemini baskılamadaki gücünü araştırmak amacı ile sağlıklı normotansif kişilerde aliskiren tedavisi ile bir ACE inhibitörü olan kaptopril tedavisinin intrarenal renin aktivitesinin bir göstergesi olan renal plazma akımına etkisini karşılaştırmışlardır (33). Düşük sodyumlu diyet vererek renin anjiyotensin sistemi uyarılan bu sağlıklı gönüllülerde aliskiren tedavisine renal plazma akımı yanıtı kaptoprile göre daha belirgin bir şekilde artmıştır. Araştırmacılar, bu çalışmanın sonucunda direkt renin inhibitörlerinin renin-anjiyotensin sistemini diğer

RAS blokerlerine göre daha belirgin bir şekilde baskıladığı, bu nedenle de organ koruyucu potansiyelinin daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır (49).

İskemi-reperfüzyon işlemi sonunda oluşan serbest radikaller son derece kararsız moleküllerdir. Bu kararsız moleküller hızlı bir şekilde zincir reaksiyonları ile daha fazla serbest radikal oluşturmak üzere diğer bileşiklerle reaksiyona girer. Yüksek konsantrasyondaki reaktif radikallerin lipid peroksidasyonu, protein modifikasyonu ve DNA kırıklarına neden olarak biyolojik molekülleri yıktığı bilinmektedir. Serbest radikaller, oksidatif stresten sorumludur. İskemi-reperfüzyona bağlı olarak oluşan oksijen radikalleri eğer temizlenmezse plazma membranı ve mitokondri gibi hücresel organellerde farklı oksidatif hasarlar ortaya çıkabilir (25).

Çalışmamızda, serbest oksijen radikallerinin türüne bakılmaksızın toplam oksidan seviye (TOS) ölçülmüştür. İskemi, mitokondride ve sitozolde TOS' u artırmıştır. Fakat sadece sitozolik TOS, istatistiksel anlamda artmıştır. Renin ve ACE inhibitörleri verilen gruplarda TOS azalmıştır. Bu azalma yine sitozolde daha belirgindir. Renin ile ACE inhibitörleri verilen grupta hem sitozolik hem de mitokondriyal TOS anlamlı oranda azalmıştır.

Çalışmamızda renin ve ACE inhibitörleri verilen gruplarımızda, oksidanların azalması, antioksidanların artması ile oksidatif stres azalmıştır. Bu sonuçlarımız, Anj II' nin iskemi kaynaklı kalp yetmezliğinin şiddetini arttırdığını düşündürmektedir. Günümüzde Anj II' nin klasik kan basıncı ve hacim düzenlenmesindeki rolünün dışında, güçlü bir proinflatuvar ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimi için bir uyarıcı olduğu kabul edilmektedir. Anj-II'ye karşı ortaya çıkan hücresel yanıtların karmaşıklığı, birden fazla yolla üretildiğinin anlaşılmasıyla daha da kompleks bir hal almıştır. Klasik olarak temel kaynak, dolaşımdaki plazma kökenli Anj-II'dir. Bununla birlikte yakın zamandaki araştırmalar, belki de esas önemli kaynağın kalp ve vasküler hücrelerdeki lokal ve doku düzeyindeki Anj II'nin olabileceğini işaret etmektedir. Çalışmamızda Anj-II inhibisyonu, ROS oluşumunu azaltıp, apoptozisi inhibe ederek kalbin mekaniksel ve elektriksel aktivitesinde düzelme yapmış olabilir. Kaptoprilin antioksidan özelliği de bu iyileşmede önemlidir.

Yaptığımız çalışmada antioksidan türüne bakılmaksızın toplam antioksidan seviye (TAS) ölçülmüştür. Kaptopril tiyol içeren ACE inhibitörlerinden biridir. Kaptoprilin, çeşitli reaktif oksijen ürünlerinin temizlediği belirtilmektedir. Kaptoprilin antioksidan

özelliği yapısında ihtiva ettiği sülfüdril (SH) grubundan kaynaklanmaktadır. SH bileşikleri ya bir hidrojen donörü veya elektron transfer mekanizması ile oksijen radikallerini nötralize eder. Serebral, kardiyovasküler ya da böbrek hasarlarına karşı ACE inhibitörlerinin faydalı etkileri doku ve sistemik Anj-II' i azaltılması ve bradikinin etkilerinin artırılması ile oluşmaktadır.

Mitokondri hücrede ROS oluşumunun hem kaynağı, hemde ROS hasarının hedefi konumundadır. Kalp enerjisini uzun zincirli serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile üretmektedir. Üretilen enerjinin büyük bir kısmı kontraktıl fonksiyonlarda kullanılır. Bundan dolayı kardiyomiyositler büyük miktarlarda mitokondri ihtiva ederler (46).

Sonuç olarak; iskemi-reperfüzyon kaynaklı kardiyopatolojik oluşumların primer sorumlusu ROS'taki artmadır. ROS, mitokondriyal fonksiyon ile enerji metabolizmasındaki bozulmayı arttırmıştır. Buna ek olarak TAS' daki azalma, TOS' un artışı sonucu antioksidan maddelerin azaldığını yansıtmaktadır. Anjiyotensin II, bilinen klasik etkilerinin dışında, dokularda yerel olarak üretilebilmektedir. Yerel anjiyotensin II özellikle patolojik durumlarda daha etkilidir. ACE ve renin inhibitörleri ile anjiyotensin II' nin inhibe edilmesi oksidatif stresi azaltmıştır. ROS' un azalması mitokondri membran potansiyelinin korunmasına ve apoptozisin önlenmesine neden olmuştur. Bu olumlu etkiler neticesinde, iskemi-reperfüzyonun neden olduğu kalp yetmezliğinde anjiyotensinin önemli rolünün olduğunu gösterilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Chung E. Cardiac arrhythmias associated with acute myocardial infarction In: Principles of cardiac arrhythmias. Edited by E. Chung, The Williams and Wilkins Company, Baltimore USA.2002 pp 492-493.
2. Bozdoğan Ö. Bölükbaşı F. The arrhythmias occurring in the late period of experimentally induced myocardial infarction in dogs. J of Vet. and Anim. 1994; 18: 147-151.
3. Widmaier Eric, Raff H, Strang K. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Bölüm Çeviri: Alkaç Ü, Özbek M, Erbaş D. Kalp- Damar Fizyolojisi . Kitap: Vander İnsan Fizyolojisi. Güven Bilimsel Yayınları, İzmir 2010; ss 393-403
4. Grace PA. İschemia – reperfusion injury British J of Surgery 1994;81:637-647.
5. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest. 1975; 56: 978-985.
6. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. J Pathol 2000;190:255-266.
7. Chamoun F, Burne M, Donnel M. Pathophysiologic role of selection and their ligands in ischemia reperfusion injury. Front Biosci 2000; pp 103-109.

8. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. Schwartz SI (ed), Principles of Surgery. Mc Graw-Hill 7th Edition 1999; pp 13-32.
9. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res.* 2000;86: 117-118.
10. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-84.
11. Garcia JH. and Anderson ML. Physiopathology of cerebral ischemia. *CRC Critical Reviews in Neurobiology* 1989; 4 (4): 303-24.
12. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanism of post – traumatic spinal cord ischemia *J Neurosurg* 1986;64: 951-961.
13. Siesjö BK. Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 1988; 522: 638-61.
14. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res.* 2000;86: 117-118.
15. Siesjö BK, Katsura KI, Zhao Q. Mechanisms of secondary brain damage in global and focal ischemia: a speculative synthesis. *J Neurotrauma* 1995; 12(5): 943-56.
16. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GV. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33:87-94.
17. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37 (11/12):1077-1084.
18. Zimmerman BJ, Granger N. Reperfusion injury . *Surg Clin North Am* 1992;72: 65-83.
19. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The Am J Surgery*, 1991;161:488-503.

20. Sehirli O, Sener E, Cetinel S. Alphas-lipoic acid protect against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:249-255.
21. Kaçmaz A, User EY, Sehirli A. Protective effect of melatonin against ischemia/reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today*. 2005; 35:744-750.
22. Homer-Vanniasinkam S, Crinnion JN, Gough MJ. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:195-203.
23. Sener G, Sakarcan A, Yegen BC. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1345-1352.
24. Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U. Alpha-lipoic acid protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Pharmacology*. 2007; 79:163-170.
25. Terada LS. Hypoxia-reoxygenation increases O₂⁻ efflux which injures endothelial cells by an extracellular mechanism. *Am J Physiol* 1996;270(3 Pt 2):H945-50.
26. Vento AE, Ramö OJ, Nemlander AT. Nitecapone is of benefit to functional performance in experimental heart transplantation. *Res Exp Med* 1997;197:137-146.
27. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000;47:446-456.
28. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias *Physiol Rev* 1999; 79: 917-1017.
29. Coetzee WA, Owen P, Dennis SC. Reperfusion damage: free radicals mediate delayed membrane changes rather than early ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 156-164.
30. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 239–249.
31. Goodfriend TL. Angiotensin Receptors: History and Mysteries *Am J Hypertens* 2000; 13:442-9.

32. Alderman MH, Ooi WL. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:1-8.
33. Goodfriend TL, Elliott MI, Cass KT. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Eng J Med* 1996; 334: 1649- 54.
34. Gibbons GH, Dzav V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Eng J Med*. 1994; 330: 1431-8.
35. Timmermans PB, Wong PC. Angiotensin II receptors and angiotensin II recepto antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-251.
36. Hohle S, Blume A, Lebrun C. Angiotensin receptors in the brain. *Pharmacol Rev*. 1993; 45: 205-251.
37. Zhang C, Hein TW, Wang W. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. *Circ Res* 2003; 21:322-9.
38. Crikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens* 1998; 12 (5): 311-8.
39. Benter LF, Ferrario CM, Morris M. Chronic intravenous angiotensin (1-7) infusions activate antihypertensive mechanisms in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*, 1994; 7(4): H22.
40. Gunter W. The road not taken: role of angiotensin II type receptor in pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 195-198.
41. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047-52.
42. Helm K, Stoll M, Merfet S. The role of angiotensin receptors in cardiovascular diseases. *Ann Med* 1997; 29: 23-9.
43. Burnie M, Waeber B, Brunner HR. The advantages of angiotensin II antagonism. *J Hypertens* 1994; 12: 7-15.
44. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The Relevance of Tissue Angiotensin-Converting Enzyme: Manifestations in Mechanistic and Endpoint Data. *Am J Cardiol* 2001; 88:1-20.

45. Okunishi H, Oka N, Shiota N, et al. Marked species difference in the vascular angiotensin II forming pathways: Humans versus rodents. *Jap Pharmacol* 1993; 62: 207-10.
46. Liao V, Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: Biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 1995; 11: 13-9.
47. Dzau VJ, Horiuchi M. Differential expression of angiotensin receptor subtypes in the myocardium: a hypothesis. *Eur Heart J*, 1996; 17: 978-980.
48. Culman J, Blume A, Gohlke P, Unger T. The renin angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 64-70.
49. Busche S, Gallinat S. Expression of AT1 and AT2 receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction: a single-cell RT-PCR study. *Am J Pathol*, 2000; 157: 605-611.
50. Sechi LA, Griffin CA, Grady EF. Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat heart. *Circ Res*, 1992; 71: 1482-1489.

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ DENEY HAYVANLARI
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

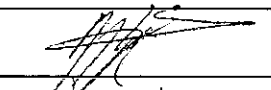
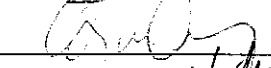
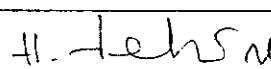
Tarih: 17.12.2008

Toplantı Sayısı: 11

Karar No: 08/81

Etik kurul toplantısı **17.12.2008** tarihinde Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik

Kurul Başkanlığı'nda **Prof.Dr. Zübeyde Gündüz** başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

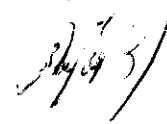
Üye Adı/Soyadı	Akademik Ünvanı	Fakültesi	
Zübeyde Gündüz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Harun Ülger	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Servet Kesim	Yard.Doç.Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Davut Bayram	Öğrt.Gör.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Halit Erkiletlioğlu	Diş Hekimi		
Halil Tekiner	Eczacı		

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nurcan Dursun'un "Lokal renin-anjiyotensin sisteminin sıçan kalp fonksiyonuna etkisi" adlı araştırması incelenerek, çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

ASLİNE AYKIRDIR

Okuma Sekreteri

Birgül Karaman



Dosyada sunulan dökümanlar;

Tarih : 17.12.2008

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr. Zübeyde Gündüz

Etik Kurul Başkanı İmzası



ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ' ın Sivrice ilçesinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. Erciyes Üniversitesi Atatürk Sağlık Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik bölümünden 2006 yılında mezun oldu.

Yüksek Lisans eğitimine Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim dalında 2007 yılında başladı. Halen aynı anabilim dalında yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.