



**RATLARDA MİYOKARDİYAL İSKEMİ-  
REPERFÜZYON NEKROZUNDA LOSARTAN,  
KAPTOPRİL, ANJİYOTENSİN II TİP 2 RESEPTÖR  
AGONİSTİ COMPOUND 21 VE MAS RESEPTÖR  
AGONİSTİ AVE 0991'İN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRMASI**

**Onural ÖZHAN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR**

**Doktora Tezi – 2019**

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

**RATLARDA MİYOKARDİYAL İSKEMİ-REPERFÜZYON NEKROZUNDA  
LOSARTAN, KAPTOPRİL, ANJİYOTENSİN II TİP 2 RESEPTÖR AGONİSTİ  
COMPOUND 21 VE MAS RESEPTÖR AGONİSTİ AVE 0991'İN ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRMASI**

**Onural ÖZHAN**

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR**

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TDK-  
2017-706 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA**

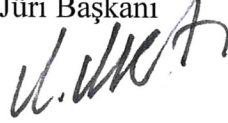
**2019**


## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan **Onural ÖZHAN**'ın "**Ratlarda Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Nekrozunda Losartan, Kaptopril, Anjiotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE 0991'in Etkilerinin Karşılaştırması**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

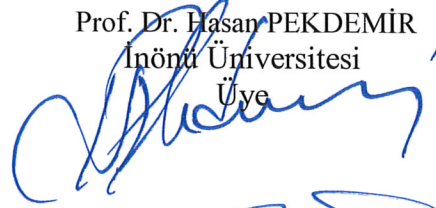
Tez Savunma Tarihi: 18/06/2019

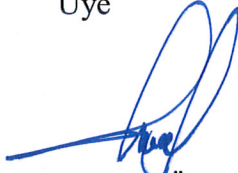
Prof. Dr. Hacı Ahmet ACET  
İnönü Üniversitesi  
Jüri Başkanı




  
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR  
İnönü Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Üye

Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR  
İnönü Üniversitesi  
Üye



  
Prof. Dr. Ercüment ÖLMEZ  
Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Üye

  
Prof. Dr. Engin ŞAHNA  
Fırat Üniversitesi  
Üye

### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2019 tarih ve 2019/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Renin Anjiyotensin Sistemi .....	3
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. RAS'da Yeni Modeller .....	5
2.1.3. Renin Anjiyotensin Sisteminin Bileşenleri .....	5
2.1.4. Anjiyotensin Peptitleri ve Reseptörleri .....	12
2.1.5. Lokal (Doku) Renin-Anjiyotensin Sistemi .....	15
2.1.6. Anjiyotensin II'nin Fonksiyonları ve Etkileri.....	16
2.2. RAS'ı Etkileyen İlaçlar .....	21
2.2.1 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ) .....	23
2.2.2. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri .....	26
2.2.3. Direk Renin İnhibitörleri (DRİ) .....	29
2.2.4. AT <sub>2</sub> Reseptör Agonistleri.....	30
2.2.5. MAS Agonistleri .....	32
2.3. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (Mİ/R) Hasarı .....	33
2.3.1. Miyokardiyal İskemi Hasarının Patofizyolojisi .....	34
2.3.2. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi .....	36
2.3.3. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarının Mediyatörleri.....	38
2.3.4. İskemi Reperfüzyonda Hücre Hasarı .....	41
3. MATERİYAL VE METOT .....	43
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar .....	43
3.2. Cerrahi Uygulama .....	43
3.3. İlaç Uygulaması .....	46
3.4. Hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi .....	46

3.5. Nekroz Alanının Ölçülmesi.....	48
3.6. İstatistik .....	49
4. BULGULAR .....	51
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR.....	70
EKLER .....	89
EK.1. ÖZGEÇMİŞ .....	89
EK.2. ETİK KURUL ONAYI.....	98



## TEŐEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danıőmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR'a teőekkürlerimi sunarım. Çalıőmalarım esnasında öneri, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. H. Ahmet ACET'e ve Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR'e en derin saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

TDK-2017-706 kodlu projeme destek olan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teőekkür ederim.

Tez çalıőmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen aileme teőekkür ederim.

## ÖZET

### **Ratlarda Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Nekrozunda Losartan, Kaptopril, Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE 0991'in Etkilerinin Karşılaştırması**

**Amaç:** Miyokardiyal iskemi; ateroskleroz, tromboembolizm, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti, koroner arter by-pass ve transplantasyon gibi patofizyolojik ve terapötik uygulamaların sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışma ile Mİ/R nekrozu oluşturulmuş ratlarda AT<sub>2</sub> selektif reseptör agonisti Compound 21 (C21), MAS reseptör agonisti AVE 0991, AT<sub>1</sub> selektif reseptör blokörü losartan ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptoprilin hemodinamik parametrelere ve nekroz alanına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Ratların kalbinde nekroz oluşturmak için sol ana koroner arterin inen dalına 30 dk iskeminin ardından 2 saat reperfüzyon uygulandı. C21 (0.03 mg/kg), AVE 0991 (576 µg/kg), losartan (2 mg/kg) ve kaptopril (3 mg/kg) iskemiden 10 dk önce ve iskemi boyunca i.v. infüzyon şeklinde uygulandı. Kalp kesitlerinden nekroz ve risk alanının boyutu hesaplandı.

**Bulgular:** Grupların nekroz alanı/risk alanı oranları; Mİ/R: %48.9±8.8; C21+Mİ/R: %31.1±7.8; AVE 0991+Mİ/R: %29.9±4.8; C21+AVE 0991+Mİ/R: %28.2±3.3; Losartan+AVE 0991+Mİ/R: %30.8±5.8; Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R: %31.7±7.7 olarak bulundu. İlaç uygulanan grupların nekroz alanı/risk alanı oranı, Mİ/R grubuna göre anlamlı ölçüde azaldı (p<0.05).

**Sonuç:** Elde ettiğimiz bulgular Ang II reseptör alt tiplerinin ve MAS reseptörlerinin Mİ/R hasarındaki önemini ortaya koymuştur. Kaptopril ile Ang II oluşumunun önlenmesi, losartan ile AT<sub>1</sub> reseptörünün blokajı ve C21 ile AT<sub>2</sub> reseptörünün ve AVE 0991 ile MAS reseptörünün uyarılması Mİ/R hasarı ile oluşan nekrotik alanı azaltarak faydalı etkiler göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** AVE 0991, Compound 21, Kaptopril, Losartan, Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı.

## ABSTRACT

### **Comparison of The Effects of Losartan, Captopril, Angiotensin II Type 2 Receptor Agonist Compound 21 and MAS Receptor Agonist AVE 0991 on Myocardial Ischemia-Reperfusion Necrosis in Rats**

**Aim:** Myocardial ischemia may occur as a result of pathophysiological and therapeutic applications such as atherosclerosis, thromboembolism, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery by-pass and transplantation. In this study, we aimed to compare the effects of AT<sub>2</sub> selective receptor agonist Compound 21 (C21), MAS receptor agonist AVE 0991, AT<sub>1</sub> selective receptor blocker losartan and angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on hemodynamic parameters and infarct size on MI/R-induced necrosis in rats.

**Material and Method:** To induce necrosis in the heart of rats, reperfusion for 2 hours following ischemia for 30 minutes to the descending branch of the left main coronary artery was applied. C21 (0.03 mg/kg), AVE 0991 (576 µg/kg), losartan (2 mg/kg) and captopril (3 mg/kg) were administered as an intravenous infusion at 10 min before and throughout the ischemia. The size of the necrosis and risk area was calculated.

**Results:** Necrosis area/risk area ratios of groups were; MI/R: 48.9±8.8%; C21+MI/R: 31.1±7.8%; AVE 0991+MI/R: 29.9±4.8%; C21+AVE 0991+MI/R: 28.2±3.3%; Losartan+AVE 0991+MI/R: 30.8±5.8%; Captopril+AVE 0991+MI/R: 31.7±7.7%. The ratio of necrosis area/risk area of the drug treated groups decreased significantly compared to the MI/R group (p<0.05).

**Conclusion:** Our results indicate that the importance of Ang II receptor subtypes and MAS receptors in MI/R injury. Inhibition of Ang II formation by captopril, blockade of AT<sub>1</sub> receptor with losartan and stimulation of AT<sub>2</sub> receptor with C21 and MAS receptor with AVE 0991 showed beneficial effects by reducing necrotic area induced by MI/R injury.

**Key Words:** AVE 0991, Compound 21, Captopril, Losartan, Myocardial ischemia-reperfusion injury.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
AC	: Adenilil siklaz
Ac-SDKP	: N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ADO	: Adenozin
Ang	: Anjiyotensin
AP	: Aminopeptidaz
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
AT <sub>1</sub>	: Anjiyotensin II tip 1
AT <sub>2</sub>	: Anjiyotensin II tip 2
AT <sub>4</sub>	: Anjiyotensin II tip 4
ATP	: Adenozin trifosfat
AV	: Atriyoventriküler
BK	: Bradikinin
C21	: Compound 21
Ca <sup>2+</sup>	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Cas	: Chemical abstracts servis
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CK-MB	: Kreatinin kinaz miyokard bandı
Cl <sup>-</sup>	: Klor
cm	: Santimetre
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz 2
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DOCA	: Deoksikortikosteron asetat
DOX	: Doksorubisin
DRİ	: Direkt renin inhibitörleri

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Endopeptidaz
EC <sub>50</sub>	: Medyan etkin konsantrasyon
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GPCR	: G protein ile birleşik reseptör
H <sup>+</sup>	: Hidrojen
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	: Bikarbonat
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hg	: Civa
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
IP <sub>3</sub>	: İnozitol trifosfat
IRAP	: İnsülin regüle aminopeptitaz
İ/RH	: İskemi-reperfüzyon hasarı
i.v.	: İntravenöz
JG	: Juksta glomerül
K <sup>+</sup>	: Potasyum
KB	: Kan basıncı
kDa	: kilo dalton
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
K <sub>m</sub>	: Michaelis sabiti
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
L	: Litre
LAD	: Sol anterior descending arter
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
L-NAME	: L-arginin metil ester
m	: Metre
MAP	: Mitojenler tarafından aktive edilen protein
MD	: Makula densa
mEq	: Miliekivalan

MI:	: Miyokard infarktüsü
MI/R	: Miyokardiyal iskemi reperfüzyon
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
Mmp9	: Matriks metalloproteinaz-9
MPTP	: Mitokondriyal permeabilite transizyon poru
MrgD	: Mas-related G-protein coupled receptor type D
MVO	: Mikrovasküler obstrüksiyon
Na <sup>+</sup>	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NADPH	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit
NE	: Norepinefrin
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
nM	: Nanomolar
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O <sub>2</sub>	: Oksijen
PCP	: Prolil karboksilpeptidaz
PG	: Prostaglandin
PK	: Protein kinaz
PL	: Fosfolipaz
PPKG	: Primer perkütan koroner girişim
PRA	: Plazma renin aktivitesi
PRK	: Plazma renin konsantrasyonu
PRR	: Prorenin reseptörü
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi
ROT	: Reaktif oksijen türleri (ROT)
SA	: Sinoatriyal
sn	: Saniye
SSS	: Santral sinir sistemi
STEMI	: ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-α

TPD	: Total periferik direnç
TTC	: Trifenil tetrazolyum klorür
VEB	: Ventriküler ektopik atım
VF	: Ventriküler fibrilasyon
Zn <sup>2+</sup>	: Çinko
µg	: Mikrogram



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. RAS bileşenleri.....	5
Şekil 2.2. Proreninin biyolojik aktivasyonu ve reninin farmakolojik inhibisyonu.....	6
Şekil 2.3. RAS'ın fizyolojik yolakları, feedback döngüleri ve farmakolojik düzenlemesi. Renin salınımını düzenleyen üç ana fizyolojik yolağın şematik gösterimi .....	7
Şekil 2.4. MD tarafından JG hücrelerinde renin salınımının düzenlenmesi.....	8
Şekil 2.5. RAS'daki zıt etkilerin şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.6. Tek doz i.v. Ang II bolus enjeksiyonunun arteriyel KB ve renal kan akımı üzerindeki etkisi.....	17
Şekil 2.7. Ortalama arter KB-natriürezis eğrisi: Na <sup>+</sup> alınımının renin salınımı (Ang II oluşumu) ve arteriyel KB üzerindeki etkileri. ....	19
Şekil 2.8. RAS inhibitörleri .....	23
Şekil 2.9. Kalpte iskemik önkoşullanmada ve İ/RH'de ADEİ, ADE2 aktivatör ve Ang II antagonisti ile tedavide RAS'ın rolü.....	25
Şekil 2.10. Kaptoprilin moleküler formülü. ....	26
Şekil 2.11. Losartanın moleküler formülü.....	28
Şekil 2.12. AT <sub>2</sub> reseptörünü, uyarıcı bileşiklerin potansiyel klinik endikasyonları .....	31
Şekil 2.13. Compound 21'in moleküler formülü.....	32
Şekil 2.14. AVE 0991'in moleküler formülü. ....	33
Şekil 2.15. Miyokardiyal iskemi hasarı .....	34
Şekil 2.16. Akut Mİ/R hasarının oluşum mekanizması .....	35
Şekil 2.17. Miyokardiyal reperfüzyon hasarı .....	36
Şekil 2.18. Akut Mİ/R hasarında, PPKG'yi takiben STEMI hastalarında MI boyutu ...	38
Şekil 2.19. Miyokardiyal İ/RH'de inflamatuvar süreç .....	40
Şekil 2.20. Hücrel miyokardiyal İ/RH .....	41
Şekil 3.1. Reperfüzyon aşamasındaki bir deney görüntüsü.....	45
Şekil 3.2. MI ve sol koroner arterin ligasyonu şematik gösterimi.....	45
Şekil 3.3. AVE 0991 sodyum tuzu, losartan potasyum tuzu ve kaptopril.....	46
Şekil 3.4. 30 dk iskemi ve 120 dk reperfüzyon süresince kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızı örnek görüntü. ....	47
Şekil 3.5. İskemiye bağlı ST segment elevasyonuna bağlı EKG değişikliği ve kan basıncının düştüğünü gösteren örnek görüntü. ....	47
Şekil 3.6. Langendorff düzeneği.....	48

<b>Şekil 3.7.</b> Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın Mİ/R grubu ve C21+Mİ/R grubu ile karşılaştırmalı görünümü. ....	49
<b>Şekil 3.8.</b> Ultraviyole ışık altında nekroz ve risk alanı (karanlık bölge) ile sağlıklı alanın (parlak yeşil) görünümü. ....	49
<b>Şekil 4.1.</b> Ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması. ....	51
<b>Şekil 4.2.</b> Ratların kalp ağırlıklarının karşılaştırılması. ....	52
<b>Şekil 4.3.</b> İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince ortalama arteriyel KB değerlerinin karşılaştırılması. ....	54
<b>Şekil 4.4.</b> İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince kalp hızlarının karşılaştırılması. ....	56
<b>Şekil 4.5.</b> Kalp nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranlarının karşılaştırılması. ....	57

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> RAS Peptitleri ve reseptörleri .....	12
<b>Tablo 2.2.</b> Ang II'nin başlıca fizyolojik etkileri .....	16
<b>Tablo 2.3.</b> RAS inhibitörü ilaçlardan örnekler .....	21
<b>Tablo 2.4.</b> Antihipertansif ilaçların RAS'ın bileşenleri üzerindeki etkileri .....	22
<b>Tablo 2.5.</b> AT <sub>2</sub> reseptörlerini uyaran bileşikler .....	30
<b>Tablo 4.1.</b> Ratsların vücut ve kalp ağırlıkları. ....	51
<b>Tablo 4.2.</b> İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince ortalama arteriyel KB değerleri. ....	53
<b>Tablo 4.3.</b> İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince kalp hızı değerleri.....	55
<b>Tablo 4.4.</b> Kalp nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranları. ....	56

## 1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. KVH'ya bağlı ölümlerinin çoğunluğunu iskemik kalp hastalıkları oluşturmaktadır (1). İskemik kalp hastalıkları, kalbin yetersiz oksijenlenmesine bağlı olarak anjina, akut miyokard infarktüsü ve iskemik kalp yetmezliğinden oluşur (2).

Miyokardiyal iskemi; ateroskleroz, tromboembolizm, perkütan translüminal koroner anjiyoplasti, koroner bypass cerrahisi ve transplantasyon gibi patofizyolojik veya terapötik uygulamalar sonucunda oluşabilmektedir (3). İskemiye bağlı olarak kalbe yeterli oksijen ve besin sağlanamaması, miyokardiyumda biyokimyasal ve metabolik değişimlere yol açar. Oksijenin olmaması oksidatif fosforilasyonu durdurur, mitokondriyal membran depolarizasyonuna, adenozin trifosfat (ATP)'nin tükenmesine ve miyokardiyal kontraksiyonun inhibisyonuna yol açar. Oksijen yokluğuna bağlı olarak hücrel metabolizmanın anaerobik glikolizle sağlanması hücre içi pH'yi (<7.0) azaltan laktat birikmesine neden olur (4). İskemi sonrasında kan perfüzyonu ile ikincil hasara yol açan lokal inflamasyon ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi artar (5). Uzamış iskemi-reperfüzyon hasarı (İ/RH) ile indüklenen hücre hasarı apoptoz, otofaji, nekroz ve nekrotoza yol açabilir (6-8).

Nekroz, insan patolojisinde yaygın olarak bulunmasına rağmen, İ/RH'ye bağlı olarak gelişen nekrozun oluşum mekanizması henüz net değildir (9). Nekroz; fiziksel, kimyasal veya biyolojik hasarın neden olduğu dış ortamdaki değişiklikten kaynaklanır. Hücre parçalanması, organ şişmesi ve mitokondriyal fonksiyon kaybı nekrozun ana özellikleridir ve süreç iskemik dokuda çok sayıda lokal inflamatuvar yanıtı indüklemektedir (10).

Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nde, anjiyotensin (Ang) II kan basıncı (KB)'nin düzenlenmesi, aldosteron sekresyonu, renal tübüllerden sodyum (Na<sup>+</sup>) reabsorpsiyonu, elektrolit ve sıvı homeostazı ve kardiyovasküler remodelingde önemli rol oynar. Ang II, Ang reseptörlerinden Ang II tip 1 (AT<sub>1</sub>) ve Ang II tip 2 (AT<sub>2</sub>)'ye bağlanır. Ang II, total periferik direnci (TPD) artırır ve böbrek fonksiyonunu ve kardiyovasküler yapıyı değiştirir. Ang II, AT<sub>1</sub> reseptörünü uyararak hipertansif, renal ve hipertrofik etkilere neden olur (11). AT<sub>2</sub> reseptörlerinin uyarılması ile antiproliferatif, antiinflamatuvar, vazodilatör, natriüretik ve antihipertansif etkiler oluşur. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin ekspresyonu kalp yetmezliği, kardiyak fibrozis ve iskemik kalp hastalığı gibi KVH'da upregüle edilir (12).



Ang (1-7) 'nin MAS reseptörlerine bağlanmasıyla nitrik oksit (NO) üretimine ve bradikinin (BK) etkisine bağlı olarak vazodilatasyon ile antihipertansif etki gösterir (13). MAS reseptör aktivasyonu ile antianjiyojenik, antiproliferatif ve antitrombotik etkiler ile kardiyak iskemi ve kalp yetmezliğinde kalbi ve böbrekleri koruyucu etki gösterir (14, 15).

1993 yılından itibaren İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda ratlarda oluşturulan miyokardiyal iskemi reperfüzyon (Mİ/R) modelinde *in vivo* çalışmalar yapılmaktadır (16-20). Bu deneysel çalışma ile ratlarda sol ana koroner arter ligasyonu ile oluşan 30 dakika (dk) iskemi sonrasında 2 saat reperfüzyona bağlı oluşan miyokardiyal nekrozda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinden kaptopril, AT<sub>1</sub> selektif reseptör blokleri losartan ve AT<sub>2</sub> selektif reseptör agonisti Compound 21 (C21) ve MAS reseptör agonisti AVE 0991'in hemodinamik parametrelere ve infarkt alanına etkilerinin karşılaştırması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün "Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar 2013-2020 Eylem Planı" içerisinde yer alan KVVH'nın neden olduğu ölümler dünyada ve ülkemizde ilk sıradadır. Periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, dislipidemi ve hipertansiyon (HT) gibi KVVH, dünyada farklı ırk, yaş ve cinsiyetten 400 milyon insanda görülmektedir. DSÖ verilerine göre 2008'deki bulaşıcı olmayan hastalıkların neden olduğu ölümlerin %48'inden KVVH sorumludur. Gelişmiş ülkelere özgü olan bu hastalık grubunun görülme sıklığı, gelişmekte olan ülkelerde de gün geçtikçe artmaktadır (21). 40 yaşını geçmiş bireylerde risk oluşturan koroner arter damar hastalığına erkeklerin %50'sinde kadınların %32'sinde rastlanmaktadır (22). Son yıllarda erişkinlerdeki metabolik hastalıkların görülme sıklığı Batı ülkelerinin çoğunda hızla artmaktadır ve bu durum 60 yaşını geçmiş hastalar için büyük tehdit oluşturmaktadır. İnsülin direnci, glukoz intoleransı, abdominal obezite, HT, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü ve hipertrigliseridemi gibi metabolik hastalıkları bulunan kişiler KVVH'ya karşı daha duyarlıdır. KVVH genellikle ateroskleroz, trombozis ve yüksek KB sonucu gelişen vasküler disfonksiyon ile karakterizedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ateroskleroz ve koroner arter hastalığında vasküler inflamasyon olduğu bildirilmiştir. İnterlökinler, sitokinler ve alyuvar hücreleri tarafından üretilen ROT arter duvarında inflamasyon oluşumuna neden olur (23). Hastalığın erken dönemde teşhis edilmesi, hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde oldukça önemlidir. Kalp yetmezliği, miyokardiyal ruptür ve aritmiler, infarktüsü takiben miyokardiyal nekroz ile sonuçlanmaktadır. Miyokard infarktüsü (MI) ve inmeden özellikle kalp ve beyin etkilenir. Miyokardı kan ve oksijenle besleyen koroner arterlerin aterosklerotik plaklar tarafından tıkanmasından sonraki trombotik olaylar süreci, son 50 yıldır daha iyi anlaşılmıştır (24). MI başta olmak üzere kalp hastalıklarının her yaşta insanın ölümünde ilk sırada olması KVVH üzerindeki uzun süreli araştırmaların en önemli sebebidir (25).

### 2.1. Renin Anjiyotensin Sistemi

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) HT, konjestif kalp yetmezliği (KKY), MI ve diyabetik nefropatinin patofizyolojisine katılır. Bu durum, RAS'ın tam olarak araştırılmasına ve fonksiyonlarını engellemeye yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yol açmıştır.

### 2.1.1. Tarihçe

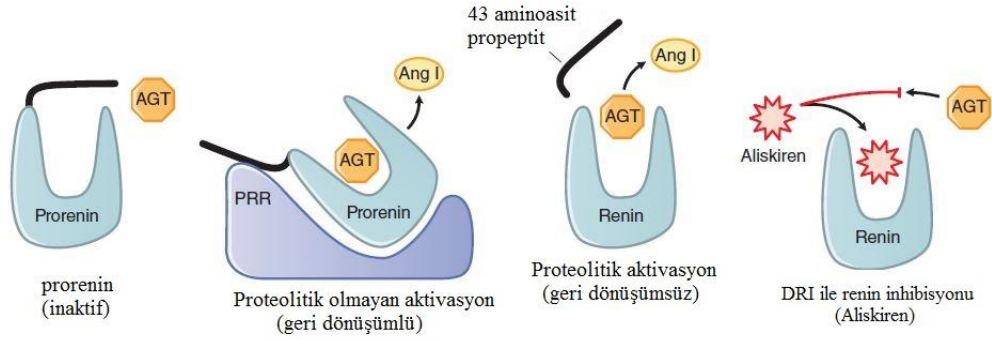
1898'de Tiegerstedt ve Bergman, böbrekte idrar ekstraktlarının renin olarak adlandırdıkları bir presör madde içerdiğini buldular. 1934 yılında, Goldblatt ve arkadaşları, renal arterlerin daralmasının köpeklerde kalıcı HT oluşturduğunu gösterdi. 1940 yılında, Braun-Menéndez ve arkadaşları, reninin, eskiden hipertensin olarak adlandırılan yeni ismi anjiyotonin olan gerçek presör bir peptitin oluşumunu katalize etmek için bir plazma protein substratı üzerinde etki eden bir enzim olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçta, presör maddesi “anjiyotensin” olarak ve plazma substratı “anjiyotensinojen” olarak adlandırıldı. 1950'lerin ortasında, Ang'nin iki tipi, bir dekapeptit (Ang I) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) olarak adlandırılan bir enzim tarafından Ang I'nın proteolitik bölünmesiyle oluşan bir oktapeptit (Ang II) fark edilmiştir. Daha aktif bir formu olan oktapeptit 1957'de Schwyzer ve Bumpus tarafından sentezlenmiştir. Daha sonraki araştırmalar böbreklerin aldosteron fonksiyonunun önemli bir yeri olduğunu ve Ang'nin insanlarda aldosteron üretimini güçlü bir şekilde uyardığını göstermiştir. Dahası, Na<sup>+</sup>'nin azalmasıyla renin sekresyonunun arttığı ve böylece, RAS, aldosteron sentezini ve salgılanmasını ve KB ve elektrolit kompozisyonunun regülasyonunda önemli bir homeostatik mekanizmayı uyarın bir sistem olarak kabul edilmiştir. 1970'lerin başlarında, Ang II ya da bloke edilmiş Ang II reseptörlerinin oluşumunu inhibe eden polipeptitler keşfedilmiştir. Bu inhibitörler, RAS için önemli fizyolojik ve patofizyolojik rolleri ortaya çıkararak antihipertansif ilaçların yeni ve geniş etkili bir sınıfı olan oral olarak kullanılabilen ADE inhibitörlerinin (ADEİ) geliştirilmesine olanak sağlamıştır. ADEİ ile yapılan çalışmalar, HT, kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar ve böbrek yetmezliği patofizyolojisinde RAS'ın önemini ortaya koymuştur (26). Ang II reseptörlerinin selektif ve kompetitif antagonistleri daha sonra geliştirilmiştir. Losartan, oral olarak aktif, yüksek oranda seçici ve güçlü nonpeptid Ang II reseptör antagonisti ilk ilaç olmuştur (11). Daha sonra birçok diğer Ang II reseptör antagonisti ilaçlar geliştirilmiştir. Son zamanda, antihipertansif tedavi için doğrudan bir renin inhibitörü olan aliskiren onaylanmıştır.

RAS'da, Ang II KB regülasyonu, aldosteron salımı, renal tübüllerden Na<sup>+</sup>-reabsorpsiyonu, elektrolit ve sıvı homeostazı ve kardiyovasküler remodelingde önemli rol oynar. Ang II, iki proteolitik basamakta anjiyotensinojenden türetilmiştir. Birincisi böbreklerde Juksta glomerül (JG) hücrelerden dolaşıma salınan renin enzimi anjiyotensinojenin amino ucundan dekapeptit Ang I'yi parçalar. Sonra endotelial hücre



terminalinde 10 ve 11 rezidüleri arasındaki bağı parçalayan bir aspartil proteazdır. Renin, aktif formu 340 amino asit içeren bir glikoproteindir. Prorenin dönüşen preenzim olarak sentezlenir (26).

Prorenin iki yolla aktive edilebilir (Şekil 2.2): Renin aktif bölgesini açığa çıkarmak için amino terminalinden 43 amino asidi (propeptit) çıkartan prokonvertaz 1 veya katepsin B enzimleri, proteolitik olarak ve prorenin PRR'ye bağlandığında propeptiti açığa çıkaran ve enzimin aktif katalitik bölgesini açığa çıkaran konformasyonel değişikliklerle sonuçlanan nonproteolitik olarak aktive edilebilir (29). Renin ve prorenin JG hücrelerinde depolanır ve serbest bırakılarak kan dolaşımına katılır. Dolaşımdaki prorenin konsantrasyonu, aktif enziminkinden yaklaşık 10 kat daha büyüktür. Dolaşımdaki renin yarı ömrü yaklaşık 15 dk'dır.



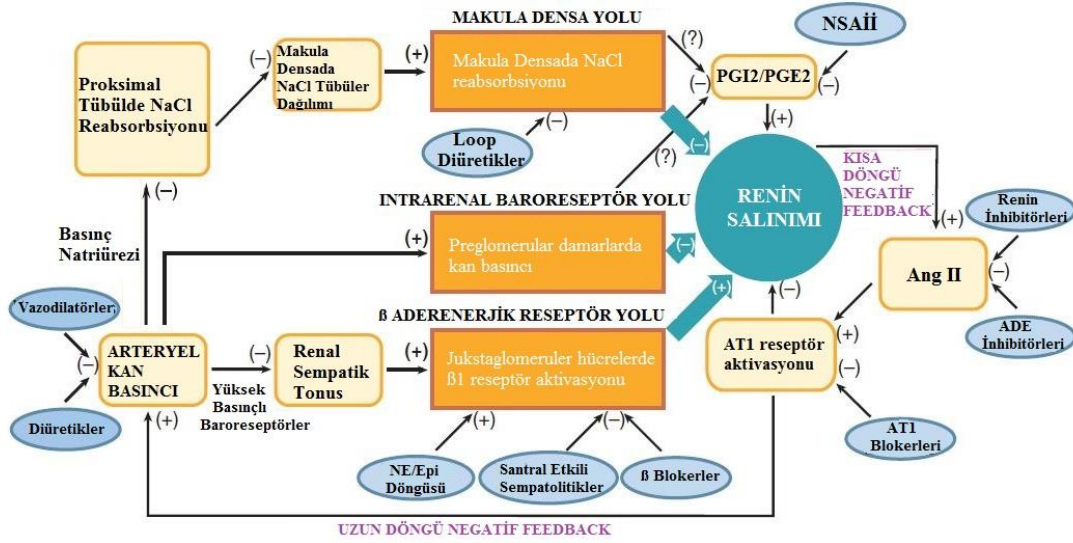
**Şekil 2.2.** Proreninin biyolojik aktivasyonu ve reninin farmakolojik inhibisyonu.

\* Prorenin aktif değil; AGT'nin (anjiyotensinojen) katalitik bölgeye erişilebilirliği, propeptit (siyah segment) tarafından bloke edilir. Bloke edilmiş katalitik bölge, prorenin PRR'ye bağlanması veya propeptitin proteolitik olarak uzaklaştırılması ile nonproteolitik olarak aktive edilebilir. Kompetitif renin inhibitörü aliskiren, renin aktif bölgesi için AGT'ye (~ 1  $\mu$ m) göre daha yüksek afiniteye (~ 0.1  $\mu$ m) sahiptir (26).

- **Renin Sekresyonunun Kontrolü**

Renin, JG aparatındaki granüler hücreler tarafından salgılanır ve aşağıdaki yollarla düzenlenir (Şekil 2.3):

1. Makula densa yolağı
2. İntrarenal baroreseptör yolağı
3.  $\beta_1$  adrenerjik reseptör yolağı



**Şekil 2.3.** RAS'ın fizyolojik yolları, feedback döngüleri ve farmakolojik düzenlemesi. Renin salınımını düzenleyen üç ana fizyolojik yolağın şematik gösterimi (26).

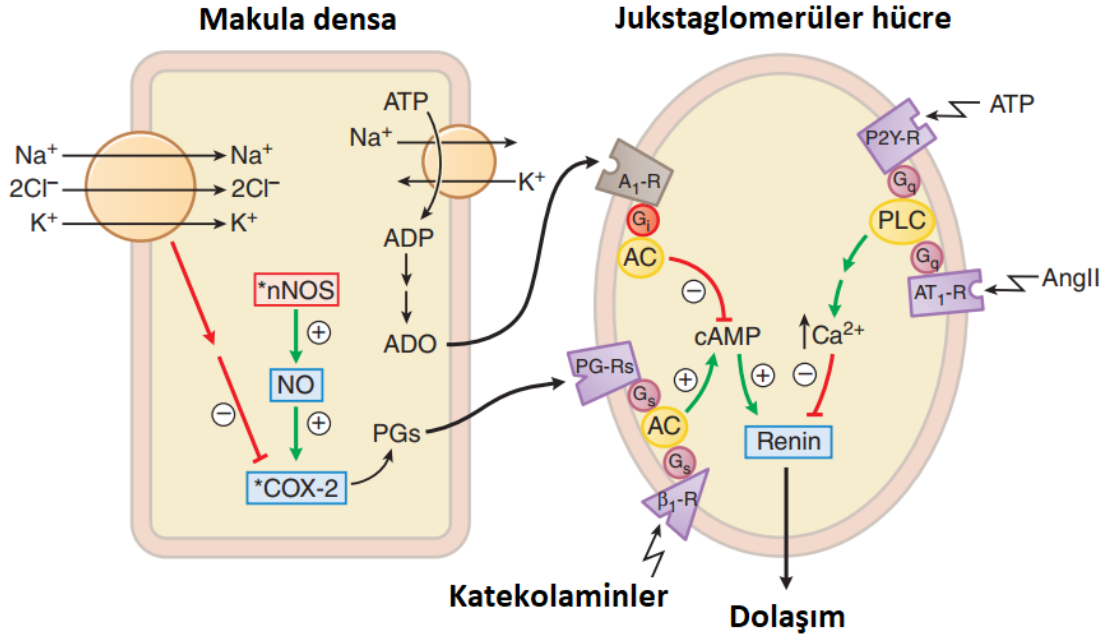
### 1. Makula densa yolağı

Makula densa (MD) yolağı, RAS tarafından tuz ve su regülasyonunda önemli bir yoldur. MD, JG hücreleriyle bitişiktir ve glomerulusun afferent ve efferent arteriolleri arasından geçen kortikal asenden kalın duvarındaki özel kolumnar epitelyal hücrelerden oluşur. MD tarafından sodyum klorür (NaCl) reabsorpsiyonundaki değişiklik, renin salınımını modifiye eden kimyasal sinyallerin JG hücrelerine iletilmesiyle sonuçlanır. MD'dan NaCl geçişindeki artış, renin salınımını inhibe ederken NaCl geçişindeki azalma renin serbestleşmesini uyarır (26).

Adenozin, ATP ve prostaglandin (PG)'ler MD yolağını modüle eder (Şekil 2.4). NaCl taşınması arttığında ATP ve adenozin renin salınımını inhibe eder. ATP,  $Ca^{2+}$  salınımını arttırmak için P2Y reseptörleri ile etki gösterir ve adenozin, adenilil siklaz aktivitesini ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe etmek için  $A_1$  adenozin reseptörünü etkiler.  $PGE_2$  ve  $PGI_2$ , cAMP oluşumunu artırarak NaCl taşınmasının azalması ile renin sekresyonunu uyarır. PG üretimi, indüklenebilir siklooksijenaz 2 (COX-2) ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ile uyarılır. COX-2 ve nNOS ekspresyonu kronik diyet ve  $Na^+$  kısıtlaması ile upregüle edilir; COX-2 veya nNOS'un selektif inhibisyonu, renin salınımını inhibe eder (30).

MD yolağının regülasyonu,  $Na^+$ 'dan çok luminal klor ( $Cl^-$ ) konsantrasyonuna bağlıdır. MD içerisine NaCl taşınmasına  $Na^+-K^+-2Cl^-$  simport mekanizması aracılık eder (Şekil 2.4) ve bu simport yoluyla taşıma için gerekli olan  $Na^+$  ve  $Cl^-$ 'nin yarı-maksimum konsantrasyonları sırasıyla 2, 3 ve 40 miliekivalan(mEq)/litre(L)'dir.

MD'daki yer alan  $\text{Na}^+$ 'nın luminal konsantrasyonu genellikle yarı maksimal düzey için gereken seviyeden çok daha fazla olduğu için, MD'daki luminal  $\text{Na}^+$  konsantrasyonlarındaki fizyolojik değişiklikler renin salınımı üzerinde çok az etkiye sahiptir (örneğin; simport  $\text{Na}^+$  ile doyurulmuştur). Buna karşın, MD'daki  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonlarındaki (20-60 mEq/L) fizyolojik değişiklikler, 'MD'nin aracılık ettiği renin salınımını önemli ölçüde etkiler (26).



**Şekil 2.4.** MD tarafından JG hücrelerinde renin salınımının düzenlenmesi.

\* MD'nin renin salınımını düzenlediği mekanizmalar.  $\text{NaCl}$ 'nin MD'ye tübül iletimindeki değişiklikler JG hücrelerine taşınacak uygun sinyallere neden olur.  $\text{Na}^+$ 'nın tükenmesi, MD'lerin üretimini arttırmak için MD'deki nNOS ve COX-2'yi artırır. PG'ler ve katekolaminler, adenilil siklaz (AC) ve cAMP üretimini ve bu nedenle JG hücrelerinden renin salınmasını uyarırlar. Artmış  $\text{NaCl}$  taşınması ATP'yi tüketir ve adozin (ADO) seviyelerini artırır. ADO, JG hücrelerine yayılır ve Gi-bağlı A<sub>1</sub> reseptörleri ile cAMP üretimini ve renin serbestleşmesini inhibe eder. MD'deki artan  $\text{NaCl}$  taşınması, ATP eflüksünü artırır; böylece renin, P2Y reseptörlerine bağlanarak ve JG hücrelerinde Gq-fosfolipaz (PL) C-inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>)-Ca<sup>2+</sup> yolağını aktive ederek doğrudan serbest bırakılmasını önleyebilir. Dolaşımdaki Ang II ayrıca Gq-bağlı AT<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla JG hücreleri üzerindeki renin salınımını da inhibe eder (26).

## 2. İntrarenal baroreseptör yolağı

Preglomerüler damarlardaki KB'de veya renal perfüzyon basıncındaki artış ve azalmalar sırasıyla renin salınımını inhibe eder ve uyarır. Sekresyonun hemen uyarılmasına, afferent arteriolün duvarındaki azalmış gerilim neden olmaktadır. Böbrek PG'lerinin serbest bırakılması ve gerilme ile aktive olan iyon kanalları yoluyla biyomekanik eşleşmesi, kısmen intrarenal baroreseptör yolağına aracılık edebilir (26).

### 3. Feedback regülasyonu

Renin salgılanması feedback regülasyonuna bağlı olarak değişebilir. Artan renin sekresyonu kısa-döngü negatif feedback olarak isimlendirilen renin salgılanmasını inhibe edecek JG hücrelerde AT<sub>1</sub> reseptörleri uyaran Ang II şekillenmesini uyarır. KB'de Ang II artışına bağlı renin salınımının inhibisyonu, uzun dönemli negatif feedback olarak adlandırılır. Ang II, AT<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla arteriyel KB'yi arttırır. Bu etki aşağıdaki gibi renin serbest bırakılmasını engeller:

1. Yüksek basınçlı baroreseptörleri aktive ederek böbrek sempatik tonusu azaltır.
2. Preglomerular damarlarda artan basınç
3. Proksimal tübül içinde NaCl reabsorbsiyonunun azaltılması (presör natriürez).

Bu da NaCl'nin MD'ye tübüler yoldan verilmesini arttırır (26).

- **Anjiyotensinojen**

Glikoprotein yapısındaki anjiyotensinojen, renin için substrattır. Ang I, anjiyotensinojenin amino terminalinden renin ile oluşur. İnsan anjiyotensinojeni 452 amino asit içerir ve 24 veya 33-amino asit sinyal peptidine sahip olan preanjiyotensinojen olarak sentezlenir. Anjiyotensinojen temel olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve salgılanır, ancak kalp, böbrekler, pankreas, adipositler ve santral sinir sistemi (SSS)'nin belirli bölgeleri dahil olmak üzere birçok dokularda oluşturulur. Anjiyotensinojen biyosentezi, inflamasyon, insülin, östrojenler, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve Ang II ile uyarılır. Gebelik sırasında, anjiyotensinojen plazma seviyeleri artmış östrojen nedeniyle birkaç kat artmaktadır (26).

Dolaşımdaki anjiyotensinojen seviyeleri, substratı olduğu renin'in Michaelis sabiti (K<sub>m</sub>)'ne yaklaşık olarak eşittir (~1 µM). Sonuç olarak, Ang II sentezi ve dolayısıyla KB, anjiyotensinojen seviyelerindeki değişikliklerden etkilenebilir. Üriner anjiyotensinojen düzeyleri, lokal intrarenal RAS aktivasyonu için bir indeks olarak kabul edilir ve HT ve progresif renal hastalığı olan hastalarda yükselir (31).

- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim**

ADE (kininaz II, dipeptitil karboksipeptitaz), 170 kilo dalton (kDa) molekül ağırlığına sahip bir ektoenzim ve glikoproteindir. İnsan ADE'si 1277 amino asit içerir ve her biri bir katalitik bölge ve bir çinko (Zn<sup>2+</sup>) bağlama bölgesi olan iki homolog bölgeye sahiptir. ADE, BK ve diğer güçlü vazodilatatör peptitleri etkisiz hale getiren enzim olan kininaz II ile aynıdır. Ang I'in Ang II'ye yavaş dönüşümü plazmada gerçekleşmesine



rağmen; metabolizmasının çok hızlı olması vasküler sistemde endotelial hücrelerin luminal yüzeyinde bulunan membrana bağlı ADE'nin aktivitesine bağlıdır (32).

ADE geni, intron 16'da serum ADE seviyelerindeki büyük fenotipik farklılıkları açıklayan bir ekleme/çıkarma polimorfizmini içerir. Daha yüksek serum ADE seviyeleri ve BK metabolizmasının artmasına bağlı olarak, HT, kalp hipertrofisi, ateroskleroz ve diyabetik nefropati riskini artırabilir (33, 34).

- **Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2**

Bir karboksipeptitaz, ADE2, Ang II'yi Ang (1-7)'ye dönüştürmek için karboksil terminalinden bir amino asidi ayırır. ADE2 ayrıca Ang I'i Ang (1-9)'a dönüştürebilir; bu daha sonra ADE, neprilisin ve endopeptitazlar tarafından Ang (1-7)'ye dönüştürülür (28). ADE2, ADE'nin iki katalitik bölgesine %42 benzeyen tek bir katalitik alan içerir. Ang II, Ang I'den 400 kat daha yüksek afiniteli ADE2 için tercih edilen substrattır (32).

ADE2 ile Ang II'nin etkilerinin karşıt düzenlemesi iki yolla gerçekleşir.

1. Ang II seviyelerini düşürür ve etkilerini Ang (1-7)'ye metabolize ederek sınırlandırır.
2. Ang II etkilerine zıt olan MAS reseptörleri üzerinde etkili olan Ang (1-7) seviyelerini artırır.



I ve Ang (1-12) 'nin Ang II'ye dönüşümüne katkıda bulunur. Başlıca kimaz kaynağı mast hücreleridir (36, 37).

- **Anjiyotensinazlar**

Anjiyotensinazların hiçbiri spesifik değildir ve aminopeptidazlar, endopeptidazlar, karboksipeptidazlar ve Ang peptitlerini metabolize eden diğer peptidazlardan oluşur.

#### 2.1.4. Anjiyotensin Peptitleri ve Reseptörleri

RAS peptitleri, reseptörleri ve reseptör-peptit etkileşimlerinin genel etkileri Tablo 2.1'de görülmektedir.

**Tablo 2.1.** RAS Peptitleri ve reseptörleri (26).

Reseptör	RAS peptitleri	Etki
<b>AT<sub>1</sub></b>	Ang II, Ang III, Ang A, Ang (1-12)	Vazokonstriksiyon, hipertrofi, fibrozis, nefropati
<b>AT<sub>2</sub></b>	Ang II, Ang III, Ang A, Ang (1-7), Ang (1-9)	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis, natriürezis
<b>MAS</b>	Ang (1-7)	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis, natriürezis
<b>MrgD</b>	Alamandin	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis
<b>AT<sub>4</sub></b>	Ang IV, Ang (3-7)	Nöroproteksiyon, kognisyon, renal vazodilatasyon, natriürezis
<b>PRR</b>	Prorenin, Renin	Hipertrofi, fibrozis, apoptozis

- **Ang II-AT<sub>1</sub> reseptör eksen**

Ang II, spesifik G protein ile birleşik reseptör (GPCR) AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub>'ye bağlanır. Ang II'nin hipertansif, renal ve hipertrofik etkilerine AT<sub>1</sub> reseptörünün aktivasyonu aracılık eder (11). AT<sub>1</sub> reseptör geni HT, hipertrofik kardiyomiyopati ve koroner arter vazokonstriksiyonu ile ilişkili bir polimorfizm (A1166C) içerir. Ayrıca, C allel geni, koroner arter hastalığı riskinde artışı ile ADE'yi azaltan allel gen ile sinerji oluşturur (38). Preeklampsi, bazı durumlarda AT<sub>1</sub> reseptörüne karşı agonistik otoantikorların gelişimi ile ilişkilidir (39).

- **Ang II-AT<sub>1</sub> reseptör-etki birleşimi**

AT<sub>1</sub> reseptörleri, hücre tipine göre değişen ve birincil ve ikincil cevapların kombinasyonu olan etkiler oluşturmak için geniş bir sinyal transdüksiyon sistemi dizisine bağlanır. AT<sub>1</sub> reseptörleri, G<sub>q</sub>, G<sub>12/13</sub> ve G<sub>i</sub> gibi birçok heterotimerik G proteinine ve β

arrestin ile etkileşime giren ve daha sonra internalize olan G protein ile birleşik reseptör kinaz (GRK)'ler tarafından fosforilasyon ve desensitizasyon için substratların GPCR özelliklerini kapsar. Birçok hücre tipinde, AT<sub>1</sub> reseptörleri, PLC-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> yolağını aktive etmek için G<sub>q</sub>'ye bağlanır (26). G<sub>q</sub> aktivasyonuna bağlı, protein kinaz (PK) C, fosfolipaz (PL) A<sub>2</sub> ve PL D'nin aktivasyonu ve eikozanoid üretimi, Ca<sup>2+</sup> bağımlı ve mitojenler tarafından aktive edilen protein (MAP) kinazlar, Ca<sup>2+</sup>-kalmmodulin-bağımlı NOS aktivasyonu oluşabilir. G<sub>i</sub> aktive olur ve adenil siklazın aktivitesi azalarak hücrel cAMP içeriği düşer; bununla birlikte, AT<sub>1</sub>-G<sub>q</sub>-PL C yolağının aktivasyonu gibi G<sub>q</sub> → G<sub>s</sub> çapraz etkileşimi cAMP üretimini artırır. G<sub>i</sub>'nin βγ alt birimleri ve G<sub>12/13</sub>'ün aktivasyonu, tirozin kinazların ve Rho gibi küçük G proteinlerinin aktivasyonuna yol açar. Sonuçta, JAK/STAT yolağı aktive edilebilir ve çeşitli transkripsiyonel düzenleyici faktörler indüklenebilir. Bu mekanizmalarla, Ang, hücre büyümesi ve hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ile ilgili bir dizi gen ekspresyonunu etkiler. Ang II, AT<sub>1</sub> reseptörleri ile birlikte ROT üreten bir membrana bağlı NADH/NADPH oksidazın aktivitesini de uyarır. ROT, Ang II'nin bazı biyokimyasal etkilerine (MAP kinaz, tirozin kinaz ve fosfatazların aktivasyonu; NO'nun inaktivasyonu ve monosit kemoatraktan protein-1'in ekspresyonu) ve fizyolojik etkilerine (renal fonksiyon üzerindeki akut etkiler, KB üzerindeki kronik etkiler, vasküler hipertrofi ve inflamasyonu) katkıda bulunur (40). Bu sayısız sinyal transdüksiyon yollarının Ang II' nin etkilerine aracılık etmesindeki önemi dokuya özgüdür. AT<sub>1</sub> reseptörü yapısal olarak esnektir ve mekanik stres gibi konformasyonel değişimlerle Ang II'den bağımsız olarak aktive edilebilir (41). AT<sub>1</sub> reseptör fonksiyonları AT<sub>2</sub> reseptörü, BK B<sub>2</sub> reseptörü, adrenerjik β<sub>2</sub> reseptörü ve apelin reseptör dimerizasyonu ile modifiye edilebilir (42).

- **Ang II-AT<sub>2</sub> reseptör eksenini**

AT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu, antiproliferatif, antiinflamatuvar, vazodilatör, natriüretik ve antihipertansif etkiler oluşturarak AT<sub>1</sub> reseptörlerinin tersi etkilere aracılık eder. AT<sub>2</sub> reseptörleri fetal dokularda yaygın olarak dağılırken, yetişkinlerde dağılımı daha kısıtlıdır. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin ekspresyonu kalp yetmezliği, kardiyak fibrozis ve iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere KVH'da upregüle edilir (12). AT<sub>2</sub> reseptörü sinyalizasyonuna, G proteinine bağımlı (G<sub>1α2</sub> ve G<sub>1α3</sub>) ve G proteini bağımsız yollar aracılık eder. AT<sub>2</sub> reseptörünün aktivasyonu sonucunda, MAP kinazları ve ERK 1/2'yi inhibe eden fosfotirozin fosfatazlar aktive olur; Ca<sup>2+</sup> kanal fonksiyonları inhibe olur ve NO, siklik GMP ve BK üretimi artar. AT<sub>2</sub> reseptörleri, AT<sub>1</sub> reseptörlerini antagonize

etmek ve gen ifadelerini azaltmak için bağlayabilir ve NO üretimini geliştirmek için BK B<sub>2</sub> reseptörü ile heterodimer oluşturabilir (12, 43).

- **Anjiyotensin (1-7)/MAS reseptör ekseni**

ADE2/Ang (1-7)/MAS reseptör aksı, RAS'ın ADE/Ang II/AT<sub>1</sub> reseptör ekseninin baskılayıcı, profibrotik ve antinatriüretik etkilerinin negatif bir regülatörüdür.

Ang (1-7) birkaç şekilde üretilir:

- ADE2 ile Ang II'den;
- karboksipeptitazlarla Ang II'den;
- endopeptitazlar ile Ang I'den; ve
- iki aşamalı bir dönüşümle ADE2 ile Ang (1-9)'a ve daha sonra ADE veya neprilisinle Ang (1-7)'ye Ang I'den (26).

Ang (1-7), AT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanıp bu reseptörü aktive edebilmesine rağmen, Ang (1-7) 'nin antihipertansif etkilerine MAS reseptörleri aracılık eder (13). MAS reseptörünün, Ang (1-7) ile aktivasyonu, vazodilatasyonu indükler ve NO üretimini destekleyen PI<sub>3</sub>K/Akt yolağını uyarır, BK'nin vazodilatatör etkilerini potansiyalize eder ve ERK1/2 ve nükleer faktör kappa B (NFκB)'nin Ang II'ye bağlı aktivasyonunu inhibe eder. Antianjiyojenik, antiproliferatif ve antitrombotik etkileri vardır. Kardiyak iskemi ve kalp yetmezliğinde kalbi ve böbrekleri koruyucu etki gösterir (14, 15). MAS proto-onkogen bir orfan GPCR'i kodlar. MAS geni silinmiş farelerde vasküler direnç artar ve kardiyak disfonksiyona neden olur (15, 28). MAS reseptörü beyinde bulunur ve aktivasyonu bellek ve bilişsel faaliyetleri düzenler (13). Ang (1-7)'nin etkilerini dengeleyecek Ang II kapasitesi, ADE-Ang II-AT<sub>1</sub> reseptör aktivitesinin ADE2-Ang (1-7)-MAS reseptör aktivitesine oranına bağlıdır (28). ADE2 aktivatörleri ve spesifik MAS reseptör agonistleri kullanılarak ADE2-Ang (1-7)-MAS reseptör yolağının farmakolojik olarak geliştirilmesi, kardiyovasküler ve renal hastalıkta RAS'nin modüle edilmesi için yeni imkanlar sağlayabilir (26).

- **Anjiyotensin III**

Ang (2-8) olarak da isimlendirilen Ang III, Ang II üzerindeki aminopeptitaz A'nın veya Ang (2-10) üzerindeki ADE'nin etkisiyle üretilir. Ang III, hem AT<sub>1</sub> hem de AT<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanır ve Ang II'nin etkilerine benzer etkilere neden olur. Ang II ve Ang III, aldosteron sekresyonunu eşit uyarır; fakat Ang III KB'yi yükseltmede (%25) ve adrenal medullanın (%10) uyarılmasında Ang II'ye göre daha az etkilidir. Ang III ve daha

kısa olan anjiyotensin türevi peptitler, özellikle AT<sub>2</sub> reseptörü üzerinde önemli aktiviteye sahiptir (44).

- **Anjiyotensin IV/AT<sub>4</sub> reseptör eksen**

Ang (3–8) olarak da adlandırılan Ang IV, aminopeptitaz N'nin katalitik etkisi ile Ang III'den üretilir. Ang IV'ün santral ve periferal etkileri insülin regüle aminopeptitaz (IRAP) olarak tanımlanan spesifik bir AT<sub>4</sub> reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. AT<sub>4</sub> reseptörleri, kalp, damar, adrenal korteks ve duyuşsal ve motor fonksiyonlarını kapsayan beyin bölgeleri gibi dokularda bulunur. Ang IV'e bağılı AT<sub>4</sub> reseptör aktivasyonu serebral kan akışını düzenler, nöroprotektiftir ve bellek konsolidasyonunu ve bilişsel fonksiyonları iyileştirir (45).

- **Fizyolojik olarak aktif diğer anjiyotensin peptitler**

Biyolojik olarak aktif yeni Ang peptitleri ve reseptörleri tanımlanmıştır. Bu peptitler Ang (1–9), Ang A ve alamandin, Ang (3-7) ve proanjiyotensin/Ang (1-12)'dir (36). Ang (1–9), ADE2, karboksipeptitaz A ve katepsin etkisiyle Ang I'den sentezlenir. Ang (1–9), AT<sub>2</sub> reseptörlerine bağılanarak ve NO'nun salgılanmasıyla oluşun kalp koruyucu ve antipressör etkilere sahiptir. Alamandin, Ang (1-7)'den Asp<sub>1</sub> rezidüsünün N-terminalindeki Ala<sub>1</sub> rezidüsüne dekarboksilasyonu ile üretilir. Alamandin, Ang (1-7)'ye benzer vazodilatatif ve antifibrotik etkileri için MrgD gibi etki gösterir. Alamandin, bir ADE substratıdır ve bir ADEİ olarak etki edebilir. Alamandin, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksektir (35). Ang A, Ang II'nin Asp<sub>1</sub> kalıntısının Ala<sub>1</sub>'e dekarboksilasyonu ile üretilen bir oktapeptittir. Ang A, hem AT<sub>1</sub> hem de AT<sub>2</sub> reseptörlerine bağılanır ve Ang II'den daha az sayıda, ancak daha güçlü etkilere sahiptir. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda Ang A'nın yükseldiğı bildirilmiştir (36). Ang (3–7), Ang IV'den üretilir ve AT<sub>4</sub> reseptörlerine bağılanır (45). Proanjiyotensin veya Ang (1–12), nonrenin yolakla anjiyotensinojenden oluşur ve kimaz aracılığıyla Ang II'ye dönüştürülebilir. Ang (1-12), AT<sub>1</sub> reseptörlerine bağılanabilir ve Ang II'nin otokrin/intrakrin üretimi için bir prekürsör olabilir (36).

### **2.1.5. Lokal (Doku) Renin-Anjiyotensin Sistemi**

Lokal (doku) RAS; hipertrofi, nefropati, inflamasyon, remodeling ve apoptozda rol oynayan doku temelli Ang II üreten bir sistemdir. ADE, dolaşım boyunca vasküler endotelial hücrelerin luminal yüzünde bulunur. Dolaşımdaki (pro)renin, arteriyel duvardaki ve diğer dokularda lokal Ang II üretimine aracılık edecek PRR'yi bağılayabilir (27, 37). Doku RAS ayrıca renal ve hepatik sistemden bağımsız olarak Ang II ve diğer

biyoaktif Ang peptitleri üretebilen bir otokrin ve intrakrin mekanizmadır. Beyin, hipofiz, kan damarları, kalp, böbrek ve adrenal bez gibi birçok doku renin, anjiyotensinojen, ADE ve ADE2, kimaz, PRR ve Ang I, II, III, IV, Ang (1-7) ve AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub> ve MAS reseptörleri üretir (27, 36). Lokal RAS bileşenlerinin selektif olarak aktivasyonu, dokuya özgüdür ve hastalığın patofizyolojik sonuçlarını etkiler.

### 2.1.6. Anjiyotensin II'nin Fonksiyonları ve Etkileri

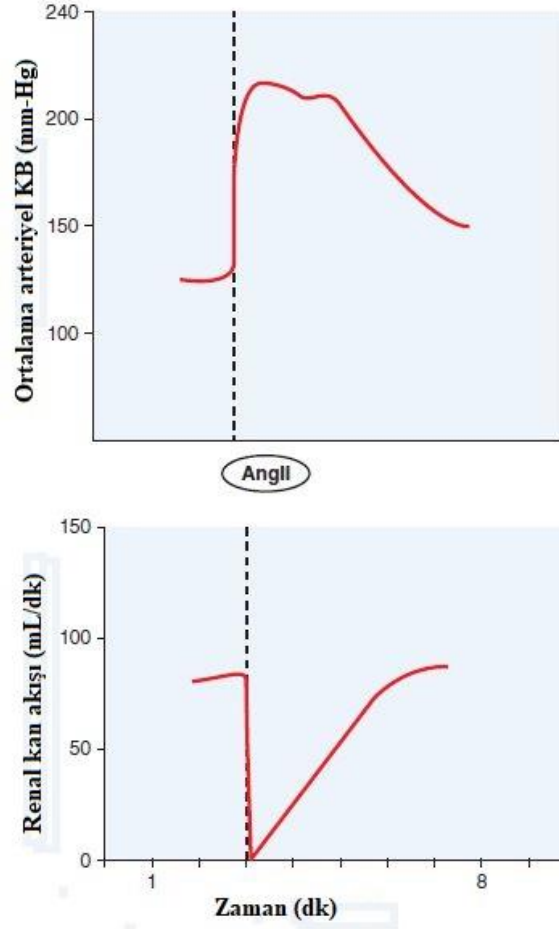
Ang II toplam periferik direnci (TPR) artırır ve böbrek fonksiyonunu ve kardiyovasküler yapıyı değiştirir (Şekil 2.6).

**Tablo 2.2.** Ang II'nin başlıca fizyolojik etkileri (26).

<b>Anjiyotensin II</b>		
Bozulmuş periferik direnç	Bozulmuş renal fonksiyon	Bozulmuş kardiyovasküler yapı
I. Direkt vazokonstriksiyon II. Periferik noradrenerjik nörotransmisyonunun artması A. NE salgılanmasının artması B. NE geri alımının artması C. Vasküler cevabın artması III. Sempatik deşarjın artması IV. Adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanması	I. Proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonunun artması ile direkt etki II. Adrenal korteksten aldosteron salınımı (distal nefronda sodyum reabsorpsiyonunun ve potasyum itrahının artması) III. Renal hemodinaminin değişmesi; A. Direkt renal vazokonstriksiyon B. Böbrekte noradrenerjik nörotransmisyonunun artması C. Renal sempatik tonusun artması (SSS)	I. Hemodinamiden bağımsız düzenlenen etkiler; A. Proto-onkojenlerin ekspresyonunun artması B. Büyüme faktörlerinin üretiminin artması C. Ekstraselüler matris proteinlerinin sentezinin artması II. Hemodinamiye bağımlı olarak düzenlenen etkiler; A. Ard yükün artması (kalp) B. Duvar geriminin artması (damar)
<b>SONUÇLAR</b>		
Hızlı presör cevap	Yavaş presör cevap	Vasküler ve kardiyak hipertrofi ve remodeling

Ang II'nin plazma konsantrasyonlarındaki orta derecedeki artışlar KB'yi şiddetli bir şekilde artırır. 1 molar Ang II, norepinefrin (NE)'den yaklaşık 40 kat daha güçlüdür. Arteriyel KB'yi arttırmak için Ang II'nin medyan etkin konsantrasyon (EC<sub>50</sub>)'si yaklaşık 0.3 nanomolar (nM)'dir. Orta derecede tek Ang II dozunun intravenöz (i.v.) enjeksiyonu,

sistemik KB'yi saniyeler içinde artırarak doruk konsantrasyona ulaşır ve dakikalar içinde normale döner (Şekil 2.8).



**Şekil 2.6.** Tek doz i.v. Ang II bolus enjeksiyonunun arteriyel KB ve renal kan akımı üzerindeki etkisi.

\* Ang II, kesikli dikey çizgi ile belirtilen zamanda enjekte edilmiştir (26).

Ang II'nin hızlı presör cevabı, TPD'de hızlı bir artışa bağlı olarak akut hipotansif bir duruma (örneğin kan kaybı veya vazodilatasyon) karşı arteriyel KB'yi korumaya yardımcı olur. Ang II kalpte miyositlerdeki voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanalları aracılığıyla kardiyak kontraktileti direkt olarak artırırken; sempatik tonusu azaltarak, adrenerjik nörotransmisyonu artırarak ve adrenal katekolamin salınımını artırarak kalp hızını dolaylı olarak artırır. Arteriyel KB'deki hızlı artış, sempatik tonusu azaltan ve vagal tonusu arttıran bir baroreseptör refleksini aktive eder. Böylece, fizyolojik duruma bağlı olarak, Ang II kardiyak kontraktileti, KH ve kalp debisini arttırabilir, azaltabilir veya değiştirmez. Ang II tarafından indüklenen hızlı presör cevap, kardiyak outputtaki değişikliklere çok az katkıda bulunur. Ang II uzun süre arteriyel KB'yi stabilize etmeye yardımcı olan yavaş presör cevaba neden olur. Ang II'nin başlangıçta subpresör



dozlarının sürekli infüzyonu, arteriyel KB'yi kademeli olarak artırdığı için maksimal cevaba ulaşmak birkaç gün sürebilir. Bu yavaş presör cevap renal presör-natriürezis eğrisini sağa kaydıran renal atılım fonksiyonundaki azalmayla olur. Ang II, yavaş presör yanıtta katkıda bulunabilecek endotelin 1 ve süperoksit anyonu sentezini uyarır. Arteriyel KB üzerindeki etkilerine ek olarak, Ang II, vasküler ve kardiyak hücrelerin hipertrofinine ve kardiyak fibroblastlarla kollajenin birikmesine ve artmasına neden olarak kardiyovasküler remodelingi uyarır (26).

- **Ang II'nin toplam periferik direnci artırdığı mekanizmalar**

Ang II, kan damarları üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerle TPD'yi artırır.

1. **Direkt vazokonstriksiyon**

Ang II, vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan ve  $G_q$ -PL C-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> yolağını uyararak ve AT<sub>1</sub> reseptörlerini aktive ederek prekapiller arterioller ve postkapiller venülleri daraltır. Ang II vasküler yataklar üzerinde farklı etkilere sahiptir. Direkt vazokonstriksiyon böbreklerdeki iç organ yataklarına göre daha güçlüdür. Ang II'nin neden olduğu vazokonstriksiyon, beyin damarlarında çok daha azdır ve akciğer ve iskelet kaslarında zayıftır. Bununla birlikte, dolaşımdaki yüksek Ang II konsantrasyonları serebral ve koroner kan akışını azaltabilir (26).

2. **Periferik noradrenerjik nörotransmisyonun artırılması**

AT<sub>1</sub> reseptörlerine bağlanan Ang II, NE'nin sinir uçlarına yeniden alınımını inhibe ederek ve NE'ye vasküler yanıtı artırarak sempatik sinir uçlarından NE salınmasını artırır. Peptitin yüksek konsantrasyonları, direkt gangliyon hücrelerini uyarır (26).

3. **SSS üzerine etkileri**

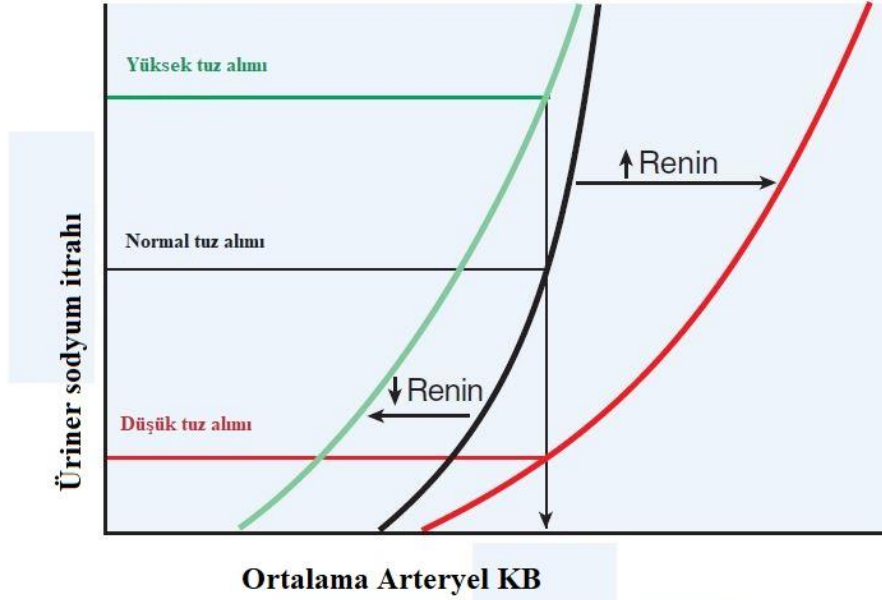
Ang II sempatik tonusu artırır. Vertebral arterlere infüze edilen düşük miktarda Ang II, arteriyel KB'de artışa neden olur. Bu cevap, hormonun kan-beyin bariyeri tarafından korunmayan (örneğin area postrema, subfornikal organ, lamina terminalinin organum vasculosum) sirkumventriküler nükleus üzerindeki etkilerini yansıtır. Dolaşımdaki Ang II, sempatik deşarjda baroreseptör aracılığı ile oluşan azalmaları düşürerek arter basıncını artırır. SSS, hem kandaki hem de beyindeki Ang II tarafından etkilenir. Beyin, RAS'ın tüm bileşenlerini içerir. Ang II santral olarak dipsojenik (susuzluk) etkiye neden olur ve nörohipofizden vazopresinin salınmasını artırır (26).

4. **Adrenal medulladan katekolaminlerin salınması**

Ang II, kromaffin hücrelerinin depolarizasyonuna sekonder Ca<sup>2+</sup> girişini uyararak adrenal medulladan katekolaminlerin salınmasını uyarır (26).

- **Ang II'nin renal fonksiyonu düzenlediği mekanizmalar**

Ang II, renal fonksiyon üzerinde belirgin etkilere sahiptir,  $K^+$ 'nın atılımını artırırken,  $Na^+$  ve suyun idrarla atılımını azaltır. Ang II'nin böbrekler üzerindeki genel etkisi, böbrek basıncı-natriürezis eğrisini sağa kaydırmaktır (Şekil 2.7) (26).



**Şekil 2.7.** Ortalama arter KB-natriürezis eğrisi:  $Na^+$  alınımının renin salınımı (Ang II oluşumu) ve arteriyel KB üzerindeki etkileri.

\* RAS inhibisyonu  $Na^+$  eksikliği bulunan bireylerde kan basıncında büyük bir düşüşe neden olur (26).

### 1. Renal tübüllerde Ang II'nin $Na^+$ reabsorbsiyon üzerine direkt etkileri

Ang II'nin çok düşük konsantrasyonları proksimal tübül içinde  $Na^+/H^+$  değişimini uyarır ( $Na^+$ ,  $Cl^-$  ve bikarbonat reabsorbsiyonunu artıran etki). Nefron tarafından tutulan bikarbonatın yaklaşık %20-30'u bu mekanizmadan etkilenebilir. Ang II proksimal tübül içinde  $Na^+$  glikoz simportun ekspirasyonunu da artırır. Paradoksal olarak, yüksek konsantrasyonlarda, Ang II proksimal tübülde  $Na^+$  transportunu inhibe eder. Ang II direkt olarak da kalın asendan kolda  $Na^+-K^+-2Cl^-$  simportunu uyarır. Proksimal tübül anjiyotensinojen salgılar ve toplayıcı kanal renin açığa çıkarır, bu nedenle bir parakrin tübüler RAS  $Na^+$  reabsorbsiyonuna katkıda bulunabilir (26).

### 2. Adrenal korteksten aldosteron salımı

Ang II, aldosteronun sentezini ve salgılanmasını arttırmak ve diğer uyarılara (örneğin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve  $K^+$ ) cevabı arttırmak için adrenal korteksin zona glomerulozasını uyarır. Artmış aldosteron üretimi, KB üzerinde çok az etkisi olan veya hiç akut etkisi olmayan Ang II kan konsantrasyonları ile görülür.

Aldosteron,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{H}^+$ 'nin retansiyonunu sağlamak için distal ve toplayıcı tübüller üzerine etki eder. Ang II'nin aldosteron sentezi ve salınımı üzerindeki uyarıcı etkisi, hiponatremi veya hiperkalemiye artar ve plazmadaki  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  konsantrasyonları zıt yönlerde değiştiğinde azalır (26).

### 3. Değişen renal hemodinami

Ang II, SSS üzerindeki etkisi ile böbrek sempatik tonusunu artırarak ve böbrek adrenerjik iletimini (intrarenal etki) kolaylaştırarak ve renal vasküler düz kası direkt olarak kasarak renal kan akımını ve renal atılımı azaltır.  $\text{AT}_1$  ve  $\text{ADO A}_1$  reseptörü tarafından başlatılan sinyal transdüksiyon sistemleri ile preglomerüler mikrodamarların Ang II aracılı vazokonstriksiyonu endojen adenozin ile artırılır.

Ang II, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'ni çeşitli mekanizmalarla etkiler:

- İntraglomerüler basıncı ve GFR'yi azaltan afferent arteriollerin konstriksiyonu
- Filtrasyon için glomerulus içindeki kapiller yüzey alanını azaltan mezengial hücrelerin kontraksiyonu ve GFR'nin azalması

- İntraglomerüler basıncı ve GFR'yi artıran efferent arteriollerin konstriksiyonu

Ang II düşük düzeyde GFR'yi azaltır. Fakat renal arter hipotansiyonu ile Ang II'nin efferent arteriol üzerine etkileri belirginleşerek GFR'yi artırır. Bu nedenle, RAS'ın bloke edilmesi, bilateral renal arter stenozu olan veya sadece bir böbreği olan unilateral stenozu olan hastalarda akut böbrek yetmezliğine neden olabilir (26).

- **Ang II'nin kardiyovasküler yapıyı değiştirdiği mekanizmalar**

Kardiyovasküler hipertrofi ve remodeling ile ilgili patolojik değişiklikler morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu hücreler vasküler düz kas hücreleri, kardiyak miyositler ve fibroblastlardır. Ang II, kardiyak miyositlerin hipertrofisini indükler; vasküler düz kas migrasyonunu, proliferasyonunu ve hipertrofisini uyarır. Vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak fibroblastlar tarafından hücre dışı matriks üretimini artırır. Ang II, aldosteron üretimi ve mineralokortikoid reseptörünü aktive ederek dolaylı olarak hücre dışı matriks oluşumunu ve degradasyonunu değiştirir. Ang II'nin neden olduğu istenmeyen kardiyovasküler remodeling azaltılabilir fakat mineralokortikoid reseptör antagonistleri tarafından tam olarak önlenemez (26).

#### 1. Kardiyovasküler yapı üzerinde Ang II'nin hemodinamik etkileri

Ang II'nin kardiyovasküler yapı üzerindeki doğrudan hücresel etkilerine ek olarak, kardiyak önyük ( $\text{Na}^+$  retansiyonuna bağlı hacim genişlemesi) ve ardyük (arteriyel KB'nin

artması) değişiklikler ile kalp hipertrofisine ve remodelinge katkıda bulunur. Arteriyel HT, kan damarlarının hipertrofisine ve remodelinge katkıda bulunur (26).

## 2.2.RAS'ı Etkileyen İlaçlar

RAS'ı etkileyen ilaçlar, KVH'nın tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Renin salınımını inhibe eden  $\beta_1$  blokerlerin yanı sıra aşağıdaki üç RAS inhibitör sınıfı terapötik olarak kullanılır.

1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ),
2. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB),
3. Direkt renin inhibitörleri (DRİ) (26).

**Tablo 2.3.** RAS inhibitörü ilaçlardan örnekler (26).

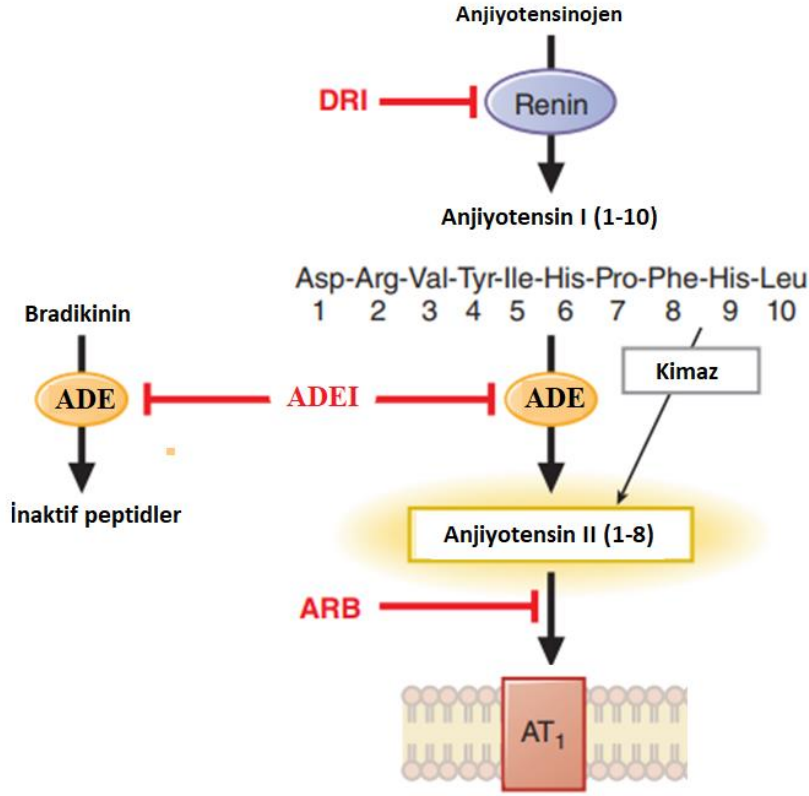
İlaçlar	Terapötik kullanımı	Klinik farmakolojisi
<b>ADEİ • Ang I'nin Ang II'ye dönüşümünü inhibe eden ilaçlar</b>		
<b>Kaptopril</b>	•Ang II üretimini engellemek, böylece arteriolar direnci düşürmek	•Antihipertansif etkiler BK'nın ADE'nin katalize ettiği yıkımının inhibisyonu ile artmıştır.
<b>Lisinopril</b>		•Antihipertansif etkiler Ang (1-7) seviyelerinde artış ve Ang (1-7)/MAS reseptör yolağının aktivasyonu ile artmıştır.
<b>Enalapril</b>		• Plazma renin konsantrasyonu (PRK) ve plazma renin aktivitesi (PRA) artar.
<b>Benazepril</b>		•Yan tesirler hastaların % 5-20'sinde öksürük, anjiyoödem, hipotansiyon, hiperkalemi, deri döküntüsü, nötropeni, anemi ve fetopatik sendrom olarak bulunur.
<b>Kinapril</b>	•HT	•Renal arter stenozlu hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyon bozukluğu veya hipovolemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
<b>Ramipril</b>	•Akut MI	•Gebelikte kullanılmazlar.
<b>Moeksipril</b>	•KKY •Diyabetik nefropati •Skleroderma böbrek krizi	
<b>Enalaprilat</b>		• İntravenöz verilir.
<b>Fosinopril</b>		Hepatik ve renal eliminasyona uğrar ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır
<b>Trandolapril</b>		
<b>Perindopril</b>		
<b>ARB • AT<sub>1</sub> reseptörlerini bloke eden ilaçlardan örnekler</b>		
<b>Valsartan</b>	•AT <sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla	•AT <sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu ile antihipertansif etkiler artmıştır.
<b>Eprosartan</b>	vazodilatasyonu	•Antihipertansif etkiler, ADE2 ile Ang II'nin Ang (1-7) 'ye dönüşümü ve Ang (1-7)/MAS reseptör yolağı ile vazodilatasyon aktivasyonu artmıştır.
<b>İrbesartan</b>	sağlarken; AT <sub>1</sub>	
<b>Kandesartan</b>	reseptörlerini inhibe	•PRK ve PRA artar.
<b>Olmisartan</b>	ederek Ang II'nin	•Yan tesirler arasında hiperkalemi ve hipotansiyon bulunur.
<b>Telmisartan</b>	vazokonstriktör ve	
<b>Azilsartan</b>		

	profibrotik etkilerini bloke ederler. •HT •KKY •Diyabetik nefropati	•Renal yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. •Gebelikte kullanılmazlar.
<b>DRİ • Renin ile Anjiyotensinojen'in Ang I'ye dönüşümünü inhibe eden ilaçlardan örnekler</b>		
<b>Aliskiren</b>	•Ang I ve Ang II seviyelerini azaltırlar. •HT	• Terapötik değeri açık değildir. ADEİ veya ARB'ye üstünlükleri yoktur. • PRK artar ancak PRA azalır • Diyabetik nefropati, gebelik veya renal yetmezlikte kontrendikedir.

Bu grup ilaçlar, Ang II'nin etkilerini azaltır ve KB düşürürler fakat RAS üzerinde birbirinden farklı etkileri vardır.

**Tablo 2.4.** Antihipertansif ilaçların RAS'ın bileşenleri üzerindeki etkileri (26).

	DRİ	ADEİ	ARB	Diüretikler	β-blokerler
PRK	↑	↑	↑	↑	↓
PRA	↓	↑	↑	↑	↓
Ang I	↓	↑	↑	↑	↓
Ang II	↓	↓	↑	↑	↓
ADE aktivitesi	↔	İnhibisyon	↔		
Aldosteron	↓	↓	↓	↑	↓ ↔
BK	↔	↑	↔		
AT <sub>1</sub>	↔	↔	İnhibisyon		
AT <sub>2</sub>	↔	↔	Stimülasyon		



Şekil 2.8. RAS inhibitörleri (26).

### 2.2.1 Anjyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ)

- **ADEİ'nin farmakolojik etkileri**

ADEİ, Ang I'nin Ang II'ye dönüşmesini engeller. Ang II üretiminin inhibisyonu, KB'yi düşürür ve natriürezisi artırır. ADE, birçok substratı olan bir enzim olduğu için bu nedenle yararlı antihipertansif ve koruyucu etkilere sahip olan BK yıkımını inhibe eder. ADEİ, kalp koruyucu etkilere katkı sağlayabilen doğal kök hücre regülatörü N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin (Ac-SDKP)'nin dolaşım düzeylerini 5 kat artırır (46). ADEİ, renin salıverilmesi üzerinde hem kısa hem de uzun döngü negatif feedback mekanizmalarını etkileyerek Ang I oluşum hızını ve renin salıverilmesini artırır. Biriken Ang I, Ang (1-9) ve Ang (1-7) gibi vazodilatatör peptitlerin artan üretimi ile sonuçlanan alternatif metabolik yollara doğru yönelir (26).

- **ADEİ klinik farmakolojisi**

ADEİ kimyasal yapılarına göre üç gruba ayrılırlar:

1. Kaptopril ile yapısal olarak ilişkili olan sülfhidril içeren ADEİ,
2. Enalapril ile yapısal ilişkili dikarboksil içeren ADEİ (örneğin, lisinopril, benazepril, kinapril, moeksipril, ramipril, trandolapril, perindopril),
3. Yapısal olarak ilişkili fosinopriyle yakın fosfor içeren ADEİ.

Birçok ADEİ aktif metabolitlerden 100-1000 kat daha az güçlü ancak daha iyi oral biyoyararlanımı olan ester içeren ön ilaçlardır. Günümüzde, klinik kullanım için birçok ADEİ mevcuttur. Bunlar potenslerine göre farklıdır ve ADE inhibisyonu, ilacın direkt etkisi ile veya aktif bir metabolitin indirekt etkisi ile olur. Tüm ADEİ, Ang I'nin Ang II'ye dönüşümünü bloke eder ve benzer terapötik endikasyonlara, yan tesir profillerine ve kontrendikasyonlara sahiptir. HT genellikle yaşam boyu tedavi gerektirdiğinden, yaşam kalitesi sorunları antihipertansif ilaçların karşılaştırılmasında önemli bir husustur. Fosinopril, trandolapril ve kuinapril (karaciğer ve böbrekler tarafından dengeli eliminasyona sahiptirler) dışında, ADEİ ağırlıklı olarak böbrekler tarafından elimine edilir. Bozulmuş böbrek fonksiyonu, birçok ADEİ'nin plazma klerensini önemli ölçüde azaltır ve bu ilaçların dozu böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır. ADEİ, dokularda dağılımında belirgin bir şekilde farklılık gösterir ve bu farklılık, bazı lokal (doku) inhibisyonları yapmak için yarar sağlar (26).

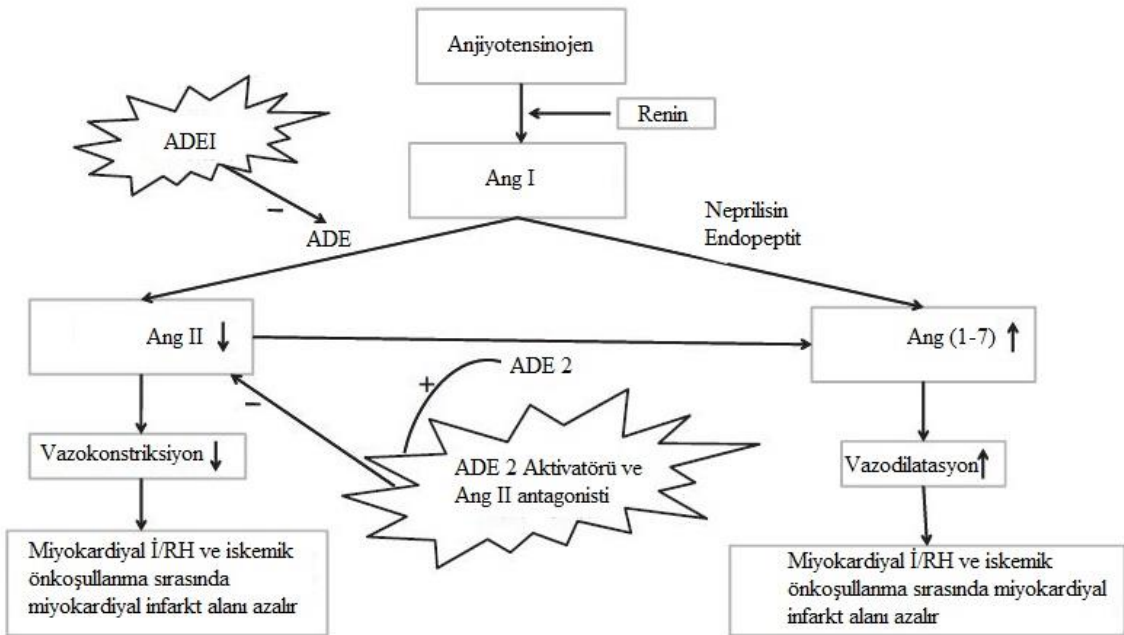
- **ADEİ'nin terapötik kullanımları**

ADEİ; KVH, KKY ve diyabetik nefropatinin tedavisinde etkilidir.

**HT:** ADE inhibisyonu, yüksek tansiyonun primer aldosteronizmden kaynaklandığı durumlar dışında, farklı hipertansif durumlarda ortalama, diyastolik ve sistolik KB'leri ve sistemik vasküler rezistansı düşürür. KB'deki tedavinin başlangıcındaki değişim, tedaviden önce PRA ve Ang II plazma seviyeleri ile pozitif olarak ilişkilidir. Fakat, PRA zayıf olan bazı hastaların KB önemli derecede azalabilir. Ang II'nin lokal üretimini artırması veya dokuların Ang II normal seviyelerine artmış yanıt vermesi, normal PRA'ya rağmen ADEİ'ye karşı bazı hipertansif hastaları duyarlı kılar. ADEİ ile tedavi edilen hipertansif hastalarda sistemik KB uzun süreli düşer. Vasküler yataktaki değişime bağlı olarak TPD azalır ve renal KB-natriürezis eğrisi sola doğru kayar. Böbrek önemli bir istisnadır. Renal damarlar Ang II'nin vazokonstriktör etkilerine aşırı duyarlı olduğu için, ADEİ, afferent ve efferent arteriollerin vazodilatasyonu yoluyla renal kan akımını artırır. Artan renal kan akımı GFR'de artış olmadan oluştuğu için glomerüler filtrasyona uğrayan fraksiyon azalır. ADEİ, sistemik arteriolar dilatasyona neden olarak büyük arterlerin uyumunu artırır, bu da sistolik KB'nin azalmasına katkıda bulunur. Komplikasyonsuz HT'si olan hastalarda kardiyak fonksiyon genellikle çok az değiştiği için kardiyak output sürekli tedavi ile hafifçe artar. Baroreseptör fonksiyonu ve kardiyovasküler refleksi etkilemediği için postüral değişiklikleri ve egzersizi hastalar tolere edebilir. KB'nin önemli ölçüde düşürülmesinde

bile, kalp hızı ve plazmadaki katekolamin konsantrasyonları çok az miktarda artar. Bu Ang II' nin sempatik sinir sistemi üzerindeki normal tonik etkisinin kaybı ile oluşan artmış arteriyel uyumluluk, baroreseptör fonksiyonunun değişmesini yansıtır. ADEİ, aldosteron sekresyonunu azaltır. Ancak aldosteron sekresyonu, ACTH ve  $K^+$  gibi diğer steroidojenik uyarıcılar tarafından yeterli seviyelerde tutulur. Bu uyarıcıların adrenal korteksteki zona glomerulosa üzerindeki aktivitesi ile ADE inhibisyonu tam olarak sağlanamaz ve ortamda Ang II az miktarda da olsa bulunur. Aldosteron azalması ile oluşan  $K^+$ 'nın aşırı retansiyonu,  $K^+$  alan hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda veya  $K^+$  atılımını azaltan diğer ilaçları kullanan hastalarda görülür. ADEİ, tek başına, hafif-orta HT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde KB'yi normalleştirir. Hafif-orta dereceli HT'si olan hastaların %90'ı bir ADEİ ve bir  $Ca^{2+}$  kanal blokeri, bir  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokeri veya bir diüretik kombinasyonu ile tedavi edilir. Birçok ADEİ, HT'nin yönetimi için tiazid grubu diüretik veya  $Ca^{2+}$  kanal blokeri ile kombine şekilde kullanılır (26).

**Akut MI:** Akut MI'da ADEİ'nin yararlı etkileri özellikle hipertansif ve diyabetik hastalarda oldukça önemlidir. ADEİ, kontrendike olmadığı durumlarda (örneğin kardiyojenik şok veya şiddetli hipotansiyon), MI'ın akut fazında hemen verilmeli ve trombolitik, aspirin veya adrenerjik  $\beta$  reseptör antagonistleri ile birlikte verilebilir (47). Yüksek riskli hastalarda (örneğin büyük infarkt ya da sistolik ventriküler disfonksiyon), ADE inhibisyonu uzun süre devam ettirilmelidir.



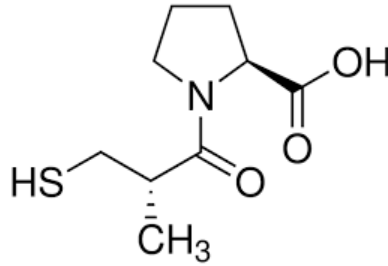
**Şekil 2.9.** Kalpte iskemik önkoşullanmada ve İ/RH'de ADEİ, ADE2 aktivatör ve Ang II antagonisti ile tedavide RAS'ın rolü (37).



- **ADEİ'nin yan tesirleri**

Genel olarak, ADEİ iyi tolere edilir. İlaçlar, ürik asit veya  $Ca^{2+}$ 'nın plazma konsantrasyonlarını değiştirmez. İnsülin direnci olan hastalarda insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını artırabilir. Proteinürik böbrek hastalığında kolesterol ve lipoprotein (a) seviyelerini azaltabilir. Yan tesirleri hipotansiyon, öksürük, hiperkalemi, anjiyoödem, akut böbrek yetmezliği ve deri döküntüsüdür. Son derece nadir görülen yan tesirleri arasında ise tat değişikliği veya kaybı, nötropeni, glikozüri, anemi ve hepatotoksisite bulunmaktadır (26).

**Kaptopril:** Kaptopril 1.7 nM'lik  $K_i$ 'ye sahip güçlü bir ADEİ ilaçtır. Oral verildiğinde, hızla absorbe edilir ve yaklaşık %75 biyoyararlanımı vardır. Kaptoprilin biyoyararlanımı, diyet ile %25 ile %30 oranında azalır. Plazma doruk konsantrasyonuna yaklaşık 1 saat içinde ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 2 saattir. İlacın %40-50'si değişmeden ve geri kalanı ise kaptopril disülfür dimerleri ve kaptopril-sistein disülfür olarak idrarla elimine edilir. KKY ve HT tedavisinde, kaptoprilin oral başlangıç dozu günde 2-3 kez 6.25 miligram (mg) ile 150 mg arasında değişir (26).



**Şekil 2.10.** Kaptoprilin moleküler formülü.

### 2.2.2. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Bu grupta ilk olarak oral olarak kullanılan selektif nonpeptid  $AT_1$  reseptör antagonisti losartan geliştirilmiş ve 1995'de klinik kullanıma sunulmuştur (26).

- **ARB'nin farmakolojik etkileri**

Ang II reseptör blokerleri,  $AT_1$  reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve  $AT_1$  reseptörüne  $AT_2$  reseptöründen 10000 kattan daha selektiftir. ARB'nin,  $AT_1$  reseptörüne bağlanması kompetetiftir. Ang II'ye bağlı biyolojik cevaplar, ARB ile tam olarak önlenemez. Bu antagonizma, ilacın hatalı dozları ve endojen ligandın artan düzeyleri ile sürekli reseptör blokajı için teorik olarak faydalıdır. ARB, Ang II'nin neden olduğu (1) damar düz kas kontraksiyonu; (2) hızlı presör cevaplar; (3) yavaş presör cevaplar; (4) susuzluk; (5) vazopressin sekresyonu; (6) aldosteron sekresyonu; (7) adrenal katekolaminlerin sekresyonu; (8) noradrenerjik nörotransmisyonun artışı; (9) sempatik

tonus artışı; (10) böbrek fonksiyonlarında değişiklikler ve (11) hücrel hipertrofi ve hiperplaziyi kapsayan biyolojik etkileri inhibe eder (26). ARB, renin genini aşırı eksprese eden transgenik hayvanların yanında renovasküler ve genetik HT'li hayvanlardaki arteriyel KB'yi azaltır. Bununla birlikte ARB, düşük renin HT'si olan hayvanlarda arteriyel KB'de çok az etkiye sahiptir (örneğin, NaCl ve deoksikortikosterole bağlı HT'li ratlar) (48).

- **ARB'nin terapötik kullanımları**

Tüm ARB'nin kullanımları, HT tedavisi için onaylanmıştır. ARB, tip 2 Diabetes mellitusta böbrekleri koruyucu etkilidirler. İrbesartan ve losartan diyabetik nefropati için, losartan inme profilaksisi için, valsartan ve kandesartan KKY için ve sol ventrikül yetmezliği veya MI'yı takiben sol ventrikül disfonksiyonu olan klinik olarak stabil olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için kullanımı onaylanmıştır. ARB'nin, KB'yi düşürmedeki etkinliği, ADEİ ve diğer antihipertansif ilaçlarla benzerdir. ARB, hidroklorotiyazid veya amlodipin ile kombine müstahzarları piyasada mevcuttur (26).

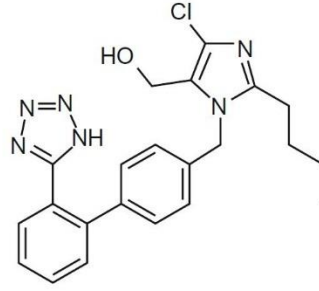
Losartan ile yapılan HT çalışmasında, sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inmenin azaltılması bakımından adrenerjik  $\beta_1$  reseptör antagonisti ile karşılaştırıldığında ARB'nin üstünlüğü kanıtlanmıştır (49). Losartanın sirozlu hastalarda portal HT'nin tedavisinde renal fonksiyonları değiştirmeden güvenli ve çok etkili olduğu bildirilmiştir (50). Yapılan bir çalışmada, KKY olan yaşlı hastalarda, losartanın semptomları iyileştirmede kaptopril kadar etkili olduğu sonucuna varmıştır (51). Valsartan, ventrikül sistolik disfonksiyonu ile komplike olan MI'lı hastalarda kaptopril kadar etkili olduğu yapılan bir başka çalışmada gösterilmiştir (52).

- **ARB'nin yan tesirleri**

ARB genellikle iyi tolere edilir. Anjiyoödem insidansı düşüktür ve ARB ile ADEİ'ye bağlı oluşan öksürük ARB kullanımında daha azdır. ADEİ'de olduğu gibi, ARB de teratojenik potansiyele sahiptir ve hamilelikte kontrendikedir. Arteriyel KB veya renal fonksiyonu RAS'a (örneğin renal arter stenozu) büyük ölçüde bağımlı olan hastalarda ARB kullanımı hipotansiyon, oligüri, progresif azotemi veya akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. ARB, renal hastalığı olanlarda veya  $K^+$  takviyeleri veya  $K^+$  tutucu diüretikleri alan hastalarda hiperkalemiye neden olabilir. ARB, diğer antihipertansif ilaçların KB düşürücü etkisini artırabilir. Anafilaksi, anormal hepatik fonksiyon, hepatit, nötropeni, lökopeni, agranülositoz, pruritus, ürtiker, hiponatremi, alopesi ve Henoch-

Schönlein purpurası dahil olmak üzere vaskülit ile ilgili nadir rastlanan pazarlama sonrası raporlar vardır (26).

**Losartan:** Losartanın oral dozunun yaklaşık %14'ü, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından bir AT<sub>1</sub> reseptör antagonisti olarak losartandan daha güçlü olan 5-karboksilik asit metaboliti EXP 3174'e dönüştürülür. Losartan ve EXP 3174 doruk plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 1–3 saat sonra ulaşır ve plazma yarı ömürleri sırasıyla 2.5 ve 6-9 saattir. Losartan ve EXP 3174'ün plazma klerensi böbrek ve karaciğer (metabolizma ve safra ile atılımı) yoluyla olur ve hepatic yetmezlikten etkilenmezken, renal yetmezlikten etkilenir. Losartan, günde bir veya iki kez 25-100 mg oral olarak kullanılır (26). Losartan, tromboksan A<sub>2</sub> reseptörünün kompetitif antagonistidir ve trombosit agregasyonunu zayıflatır. Ang reseptörü üzerinde etkili olmayan bir başka losartan metaboliti olan EXP 3179, COX-2 mRNA upregülasyonunu ve COX bağımlı PG oluşumunu azaltır (53).



**Şekil 2.11.** Losartanın moleküler formülü.

#### **ADEİ ile ARB ilaçların karşılaştırılması**

Hem ARB, hem de ADEİ ilaçlar RAS'ı bloke ettikleri halde, birkaç önemli durumda farklılık gösterirler.

\* ARB, AT<sub>1</sub> reseptörlerinin aktivasyonunu ADEİ'den daha etkili bir şekilde azaltır. ADEİ, ADE'nin etkisi ile Ang II'nin biyosentezini azaltırlar, fakat kimaz ve diğer ADE'den bağımsız Ang II üretim yolları ile Ang II üretimini inhibe etmezler. ARB, Ang II üreten biyokimyasal yollar dışında, AT<sub>1</sub> reseptörü ile Ang II'nin etkilerini bloke ederler.

\* ADEİ'nin aksine, ARB; AT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonuna izin verir. ADEİ, renin salınımını artırır, ancak Ang I'nin Ang II'ye dönüşümünü bloke eder. ARB, ayrıca renin salınımını uyarır. Fakat ARB ile, Ang II'nin dolaşımdaki seviyeleri birkaç kat artar. ARB, AT<sub>1</sub> reseptörlerini bloke ettiğinden, ortamda bulunan artmış Ang II AT<sub>2</sub> reseptörlerini aktive eder.

\* ADEI ve ARB ilaçlar farklı mekanizmalarla Ang (1-7) seviyelerini arttırır. ADE, Ang (1-7)'nin klirensinde rol oynar, bu nedenle ADE'nin inhibisyonu Ang (1-7) seviyelerini arttırır. ARB ile, Ang II, ADE2'nin substratı Ang (1-7)'ye dönüştürülür.

\* ADEİ, BK ve Ac-SDKP dahil olmak üzere bir dizi ADE substratının seviyelerini arttırır (26).

### **2.2.3. Direk Renin İnhibitörleri (DRİ)**

Anjiyotensinojen renin için tek spesifik substrattır. DRİ, Ang II üretimi için hız kısıtlayıcı basamak olan enzimatik reaksiyon renin tarafından anjiyotensinojenden Ang I'in oluşumunu inhibe eder. Aliskiren klinik kullanım için izin verilen tek direk renin inhibitörüdür (26).

### **Farmakolojik Etkiler**

Aliskiren düşük molekül ağırlıklı bir non-peptit ve renin'in güçlü kompetitif inhibitörüdür. Anjiyotensinojenin Ang I'e dönüşmesini bloke etmek için renin'in aktif bölgesine bağlanır, bu nedenle Ang II'nin oluşumunu azaltır. Aliskiren diğer aspartik peptidazlardan 10000 kez daha yüksek afinite ile renine bağlanır. Sağlıklı bireylerde aliskiren KB'de doza bağımlı azalmaya neden olur. PRA, Ang I ve Ang II düzeyleri azalır. Fakat Ang II ile kısa döngü negatif feedback kaybına bağlı 16-36 katı plazma renin konsantrasyonu artar. Aliskiren plazma ve idrar aldosteron düzeylerini de azaltır ve natriürezis artar (26).

### **Klinik Farmakoloji**

Günlük tek seferde 150-300 mg oral doz olarak tavsiye edilir. Aliskiren'in biyoyararlanımı düşüktür (%25) fakat yüksek afinitesi ve potensi, düşük biyoyararlanımını dengeler. Pik plazma konsantrasyonlarına 3-6 saat içerisinde ulaşır. Yarılanma ömrü 20-45 saattir. Plazmadaki kararlı durum 5-8 günde sağlanır. Plazma proteine bağlanma %50'dir ve kandan bağımsızdır. Aliskiren, düşük biyoyararlanımına katkı sağlayan p-glikoproteinler için bir substrattır. Yağlı gıdalar önemli ölçüde aliskiren absorpsiyonunu azaltır. CYP3A4 ile karaciğer metabolizması azdır. Eliminasyon çoğunlukla feçesle değişmeyen ilaç şeklindedir. Absorbe edilen dozun yaklaşık %25'i ana ilaç olarak idrarda görülür (26).

### **Yan Tesirler ve Kontrendikasyonlar**

Aliskiren iyi tolere edilir ve yan tesirleri azdır. Yan tesirleri yüksek dozlarda diyare gibi hafif gastrointestinal semptomlar, abdominal ağrı, dispepsi ve gastroözefagal reflü, baş ağrısı, nazofarenjit, baş dönmesi, yorgunluk, üst solunum yolu enfeksiyonu, sırt

ağrısı, anjiyoödem ve öksürük (ADEİ' den çok daha az). Diğer yan tesirler kızarıklık, hipotansiyon, hiperkalemi, artan ürik asit, renal taşlar ve gutu içerir. Diğer RAS inhibitörleri gibi gebelikte tavsiye edilmez (26).

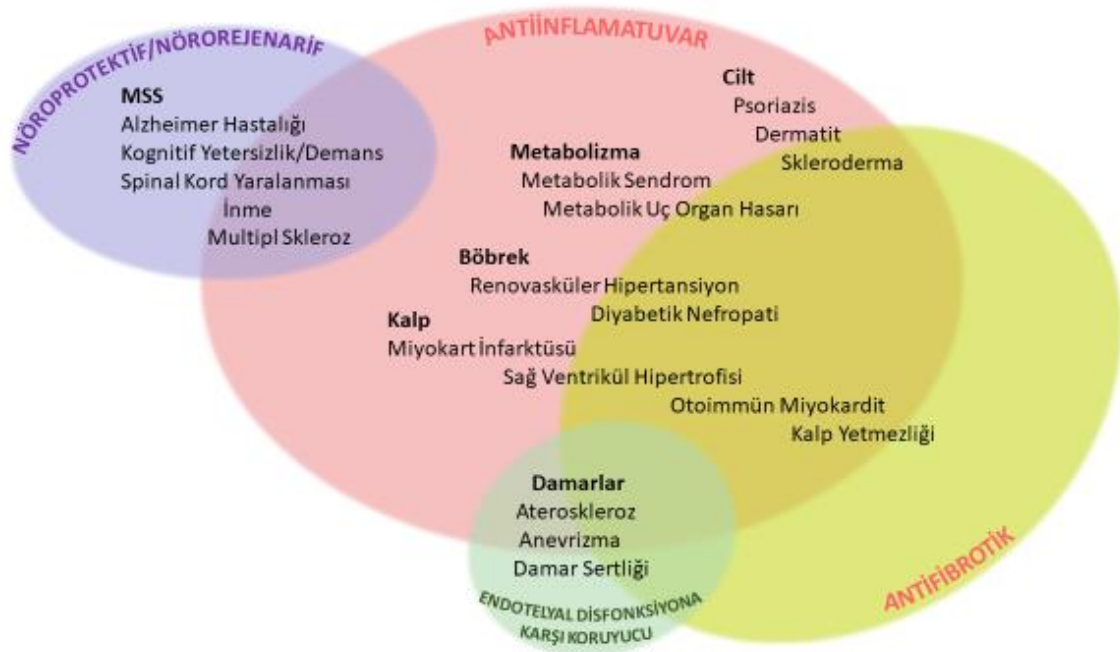
#### 2.2.4. AT<sub>2</sub> Reseptör Agonistleri

AT<sub>2</sub> reseptörlerini uyaran bileşiklerden birkaçı Tablo 2.4'de sunulmuştur.

**Tablo 2.5.** AT<sub>2</sub> reseptörlerini uyaran bileşikler (54).

Bileşik	Mekanizma	Primer endikasyon	Not
<b>C 21</b>	AT <sub>2</sub> reseptör agonisti	İdiopatik pulmoner fibrozis	Küçük moleküllü bileşik, 2014'de faz I/II çalışmaları başladı.
<b>LP2</b>	AT <sub>2</sub> reseptör agonisti	İdiopatik pulmoner fibrozis	Peptit yapısında bileşik, 2014'de faz I çalışmaları başladı.
<b>MP-157</b>	AT <sub>2</sub> reseptör agonisti	HT	Avrupa'da faz I aşamasında
<b>EMA401</b>	AT <sub>2</sub> reseptör antagonisti	Nöropatik ağrı	Postherpetik nöraljide faz II aşaması tamamlandı.

Yapılan deneysel çalışmalarda AT<sub>2</sub> reseptörlerinin stimülasyonunun olumlu etkilerine bakılarak AT<sub>2</sub> reseptör agonistlerinin inme, anevrizma oluşumu, inflamasyon, miyokardiyal fibrozis veya MI'nın tedavisinde faydalı olabileceği araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (55). AT<sub>2</sub> reseptör agonistlerinin potansiyel klinik kullanımları Şekil 2.12'de gösterilmiştir.



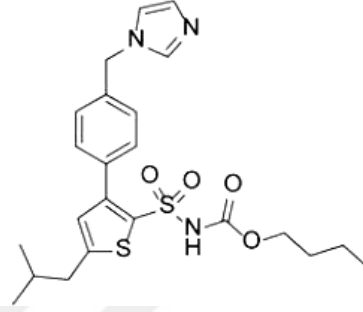
**Şekil 2.12.** AT<sub>2</sub> reseptörünü, uyaran bileşiklerin potansiyel klinik endikasyonları (54).

**Novokinin:** Novokinin yumurta albüminde bulunan vazorelaksan etkili bir peptit olan ovokinin rol model alınarak sentezlenmiştir. Novokinin mezenterik arterlerde yüksek konsantrasyonlarda (> 10<sup>-5</sup> M) vazodilatasyona ve SHR'de KB'nin azalmasına (~ 10 mmHg) neden olur. Bu etkilerin her ikisi de orta afiniteli AT<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan PD123319 tarafından bloke edilir. AT<sub>2</sub> reseptörü bulunmayan farelere, novokinin oral olarak uygulandığında novokinine bağlı herhangi bir etkinin görülmemiş olması ilacın AT<sub>2</sub> reseptörüne spesifikliğini göstermiştir (56). Novokininin oral olarak uygulandığı rodentlerde KB hafif derecede azalmıştır (57).

**Compound 21:** Wan ve arkadaşları, 2004 yılında ilk nonpeptit selektif AT<sub>2</sub> agonisti C21'i tanımlamışlardır (58). Bileşik, nonselektif AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> reseptör agonisti L-162313'in bir dizi işlem sonrasında selektif AT<sub>2</sub> reseptör agonistine dönüştürülmesi ile elde edilmiştir (59). C21'in nonpeptit yapısından dolayı ratlarda, yaklaşık olarak %20-30 kadar bir biyoyararlanımı ve 4 saatlik bir yarı ömrü vardır (60).

C21 ile yapılan birçok deneysel çalışmada çeşitli hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği kanıtlanmıştır. C21'in, yüksek yağlı diyetle bağlı adipoziteyi, yeme bozukluklarını veya insülin direncinin gelişimini önlediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (61-63). Pankreas adacıklarının apoptozdan koruduğu belirtilmiştir (64). AT<sub>2</sub> reseptör stimülasyonunun, tuza duyarlı veya Ang II ile indüklenen HT'de ve santral veya periferik olarak uygulandığında spontan hipertansif ratlarda KB'yi düşürdüğü rapor edilmiştir (65-68). C21, ratta oluşturulan HT modelinde renal inflamasyonu önlemiştir

(69). Deneysel diyabetik nefropati modellerinde, renal fibrozis, oksidatif stres ve inflamasyonu önleyerek koruyucu etkiler göstermiştir (70, 71). C21'in AT<sub>1</sub> reseptör antagonisti ile kombinasyonunun, tip II diyabetik nefropatinin ilerlemesini geciktirmede etkili olabileceği kanıtlanmıştır (70). AT<sub>1</sub> reseptör antagonisti ve C21 kombinasyonunun obezitedeki metabolik komplikasyon riskini azaltabileceği bildirilmiştir (72). C21 gibi AT<sub>2</sub> reseptör agonistlerinin, KVH ile ilişkili diyabetin tedavisini amaçlayan ilaç kombinasyonlarında yer alabileceği belirtilmiştir (73, 74). AT<sub>2</sub> reseptör agonistlerinin polikistik over sendromunun tedavisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (75). C21'in, ratlarda monokrotalin ile oluşturulmuş pulmoner fibrozis ve sağ ventrikül fibrozisine bağlı pulmoner HT'de antiinflamatuvar ve antifibrotik etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır (76). C21'in deneysel MI modelinde faydalı olduğu rapor edilmiştir (73).



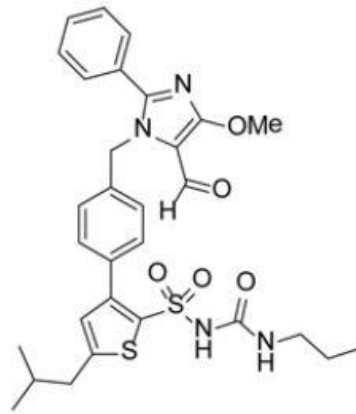
**Şekil 2.13.** Compound 21'in moleküler formülü.

### 2.2.5. MAS Agonistleri

MAS agonistleri, Ang (1-7)/MAS reseptör aksını etkilediği için KVH'da yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için oldukça önemlidirler. Ang II sentezinin ve reseptör bağlanmasının inhibisyonuna ek olarak ADEİ ve ARB ilaçlar, MAS aktivasyonuna yol açan Ang (1-7) plazma seviyelerini önemli ölçüde artırır. Yapılan birçok çalışma Ang (1-7)/MAS reseptör ekseninin bu ilaçların klinik etkilerine katkıda bulunduğunu belirtmiştir. Bu nedenle, Ang (1-7)'nin yararlı etkileri ve ADEİ ve ARB ilaçların etkilerine, KVH'yı tedavi etmek için MAS reseptör agonistinin terapötik potansiyeli için kanıttır. Ang (1-7)/MAS reseptör aksını uyaran MAS agonistlerinin kardiyovasküler etkilerinin yanı sıra, antiproliferatif ve antianjiyojenik özellikleri dikkate alındığında kemoterapötik ajanlar olarak da kullanılabilirliğini göstermektedir (14).

**AVE 0991:** Wiemer ve arkadaşları 2002'de, Ang (1-7)'nin yararlı etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte Ang (1-7)'nin etkisini taklit eden nonpeptid yapıdaki AVE 0991'in sentezine ve tanımlanmasına yönelik çalışmaları başlattılar. Bu nonpeptid sentetik bileşik, sıgır aortik endotel hücrelerinde [<sup>125</sup>I] Ang (1-7)'ye yüksek afinite ile bağlanmak için Ang (1-7) ile yarışır (77). Ayrıca,

AVE 0991, Ang (1-7)'nin etkilerini taklit eder (77-80). AVE-0991, MAS-transfekte edilmiş CHO hücrelerinde NO salınımını indükler (80). Damarlarda NO salınımı ile vazodilatasyon yapar ve endotel fonksiyonu iyileştirir. AVE 0991, su ile yüklenmiş fare modelinde, antidiüretik etki göstermiştir (81). AVE 0991 kalpte Ang (1-7) 'ye benzer koruyucu etkiler göstermiştir (82, 83). AVE 0991, sol koroner arter ligasyonu ile indüklenen MI rat modelinde miyokardiyal infarkt alanını azaltmış ve kalp fonksiyonunu iyileştirmiştir (82). İsopterenol ile oluşturulan kardiyak fonksiyon bozukluğunu ve remodelingi azaltmıştır (83). AVE 0991, MAS bağımlı BK'nin hipotansif etkisini güçlendirmiştir (84). AVE 0991, L-arginin metil ester (L-NAME) ile HT oluşturulmuş rat modelinde, HT ve organ hasarı gelişimini azaltmıştır (85). AVE 0991, deoksikortikosteron asetat (DOCA) uygulanan ratlarda doza bağımlı olarak arteriyel KB'yi düşürmüş ve bir renin inhibitörü olan aliskiren ile kombinasyon halinde sinerjik KB düşürücü etkiler göstermiştir (86). AVE 0991, ateroskleroz, akut akciğer hasarı, kronik astımda pulmoner remodeling ve nefropatiye karşı koruyucu etkiler göstermiştir (87-90). Ang (1-7) 'ye benzer şekilde, AVE 0991'in gösterdiği bu etkilerin, NO üretimine bağlı olduğu gösterilmiştir. AVE 0991 ile uyarılan vazodilatasyon, erektil fonksiyon üzerindeki olumlu etkiler ve BK'nın üzerindeki potansiyalize edici etkiler, L-NAME'nin birlikte uygulanması ile tamamen bloke edilebilmiştir (79, 82, 84, 91). KVH'nın tedavisinde AVE 0991 kombine olarak kullanıldığında potansiyel terapötik bir ajan olarak kabul edilmiştir. Klinik olarak, AVE 0991'in önemli bir avantajı, oral uygulama açısından daha kararlı bir bileşik olması ve Ang (1-7) ile karşılaştırıldığında daha uzun bir yarı ömre sahip olmasıdır (77). Fakat bileşiğin farmakokinetiği ve toksisitesi hala bilinmemektedir ve daha ileri çalışmalar gerekmektedir.



**Şekil 2.14.** AVE 0991'in moleküler formülü.

### 2.3. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (Mİ/R) Hasarı

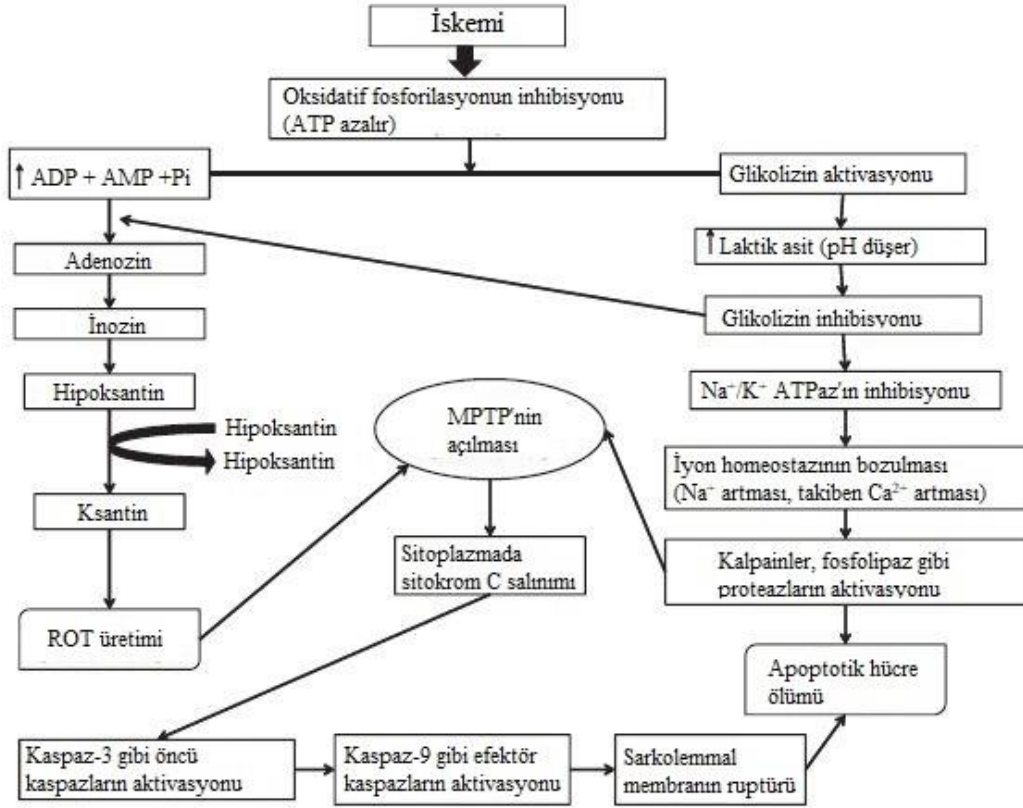
Koroner kalp hastalıklarının etkileri genellikle akut Mİ/R hasarının zararlı etkilerinden kaynaklanır. Mİ/R hasarı, tipik olarak akut miyokardiyal iskemik hasarı



azaltmak ve MI'nı boyutunu sınırlamak için trombolitik tedavi kullanılarak veya primer perkütan koroner girişim (PPKG) ile zamanında ve terapötik müdahalenin yapılarak miyokardiyal reperfüzyonun olduğu akut ST-segment elevasyonlu MI (STEMI) ile başvuran hastalarda ortaya çıkar. Bununla birlikte, miyokardiyal reperfüzyon süreci, miyokardiyal reperfüzyon hasarı olarak bilinen bir olgu olan kardiyomiyosit ölümünü indükleyebilir (92-94).

### 2.3.1. Miyokardiyal İskemi Hasarının Patofizyolojisi

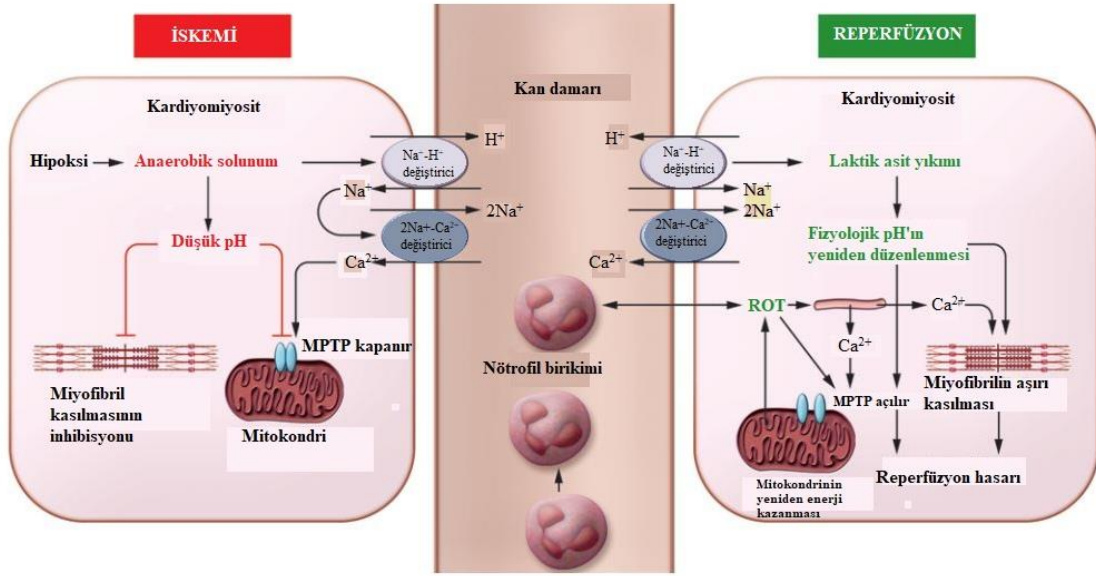
STEMI'da koroner arterin akut oklüzyonu, akut miyokardiyal iskemiye bu damardan perfüze edilen miyokardı maruz bırakarak, akut koroner tıkanıklığın kalıcı olması halinde potansiyel MI riski altındaki alanı sınırlar. 20 dk'dan fazla akut MI periyodu uzarsa kardiyomiyosit ölümünün bir "dalga cephesi" subendokarda başlar ve zaman içinde epikardiyuma kadar uzanır (95).



Şekil 2.15. Miyokardiyal iskemi hasarı (96).

Oksijen ve besin kaynağı eksikliği, miyokard içinde bir dizi ani biyokimyasal ve metabolik değişiklikler ile sonuçlanır (Şekil 2.16). Oksijenin olmaması oksidatif fosforilasyonu durdurur, mitokondriyal membran depolarizasyonuna, ATP'nin tükenmesine ve miyokardiyal kasılma fonksiyonunun inhibisyonuna yol açar.

Mitokondriyal F1F0-ATPaz, mitokondriyal membran potansiyelini korumak için ters yönde işlev gördüğünden, ATP hidrolizi ve mitokondriyal inorganik fosfatta bir artış ile sonuçlandığından, bu işlem herhangi bir mevcut ATP'nin parçalanmasıyla şiddetlenir. Oksijen yokluğunda, hücre metabolizma anaerobik glikolize geçer, bu da hücre içi pH'yi (<7.0) azaltan laktat birikmesine neden olur. Protonların hücre içi birikimi,  $\text{Na}^+$  girişi karşılığında hücreden protonları çıkararak  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  iyon değiştiricisini harekete geçirir. İskemi sırasında ATP eksikliği  $3\text{Na}^+-2\text{K}^+-\text{ATPaz}$ 'ın işlevini durdurur, böylece hücre içi  $\text{Na}^+$  aşırı yükü birikir. Buna karşılık,  $2\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  iyon değiştiricinin ters aktivasyonu, hücrenin  $\text{Na}^+$ 'ı çıkarmaya çalışırken hücre içinin  $\text{Ca}^{2+}$  aşırı yüklenmesi ile sonuçlanır (4).



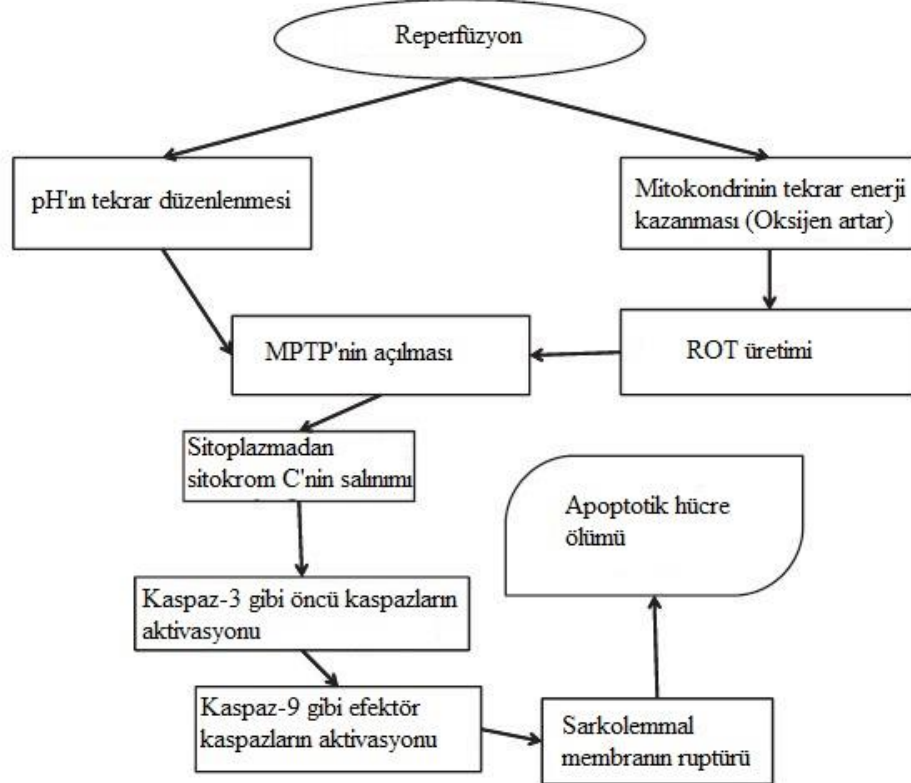
**Şekil 2.16.** Akut Mİ/R hasarının oluşum mekanizması (92).

Akut miyokardiyal iskemi sırasında, laktat üretimi ve hücre içi pH'da bir düşüş olur. Bu,  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  değiştiricinin  $\text{H}^+$ 'ı hücre dışına ve  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  değiştirici  $\text{Na}^+$ 'ı hücre içine geçmesine ve hücre içi  $\text{Ca}^{2+}$  aşırı yüklenmesine aracılık eder.  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ , iskemide işlevini durdurur ve hücre içinin  $\text{Na}^+$  aşırı yüklenmesini artırır. İskemi sırasında asidik koşullar, aynı zamanda mitokondriyal permeabilite transizyon poru (MPTP) ve kardiyomiyosit hiper-kontraktürünün açılmasını önler. Reperfüzyon sırasında, elektron taşıma zinciri ROT üreterek yeniden aktive edilir. Diğer ROT kaynakları arasında ksantin oksidaz (endotelial hücreler) ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit (NADPH) oksidaz (nötrofiller) bulunur. ROT, MPTP'nin açılmasını indükleyerek, nötrofil kemoatraktan olarak hareket ederek ve sarkoplazmik retikulumun işlev bozukluğuna bağlı miyokardın reperfüzyon hasarına aracılık eder. Bu, hücre içi aşırı  $\text{Ca}^{2+}$

yüklenmesine katkıda bulunarak hücre zarını lipid peroksidasyonu ile tahrip eder, enzim denatürasyonunu indükler ve deoksiribonükleik asit (DNA)'da doğrudan oksidatif hasara neden olur.  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  değiştiricinin reperfüzyonu ve reaktivasyonu, laktik asidin uzaklaştırılmasıyla sonuçlanır, böylece MPTP açılımı ve kardiyomiyosit kontraktürü üzerindeki inhibitör etkiyi serbest bırakan fizyolojik pH'nın hızlı bir şekilde geri kazanımıyla sonuçlanır. Mitokondriyal membran potansiyelinin restorasyonu,  $\text{Ca}^{2+}$ 'nın MPTP açılımını da tetikleyebilen mitokondriyaya sürüklenmesine neden olur. Miyokardiyal reperfüzyonun başlamasından birkaç saat sonra, nötrofiller, kemoatraktan ROT, sitokinler ve aktive edilmiş tamamlayıcıların salınmasına yanıt olarak enfarktöslü miyokardiyal dokuda birikir (92).

### 2.3.2. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarının Patofizyolojisi

STEMI olan hastalarda akut miyokardiyal iskeminin başlamasından sonra, PPKG kullanılarak zamanında miyokardiyal reperfüzyon, canlı miyokardiyumun kurtarılması, MI boyutunun sınırlanması, SV sistolik fonksiyonunun korunması ve kalp yetmezliğinin başlamasını önlemek için gereklidir (92-94). Bununla birlikte, akut iskemik miyokardın reperfüzyonu kardiyomiyosit ölümünü bağımsız olarak indükleyebilir, ancak bu kavramın yıllar içinde kabul edilmesi zor olmuştur.



Şekil 2.17. Miyokardiyal reperfüzyon hasarı (96).

Miyokardiyal reperfüzyon hasarının bilinen dört formu aşağıda detaylı olarak tartışılmıştır, ilk ikisi geri dönüşümlü ve diğerleri geri dönüşümsüzdür.

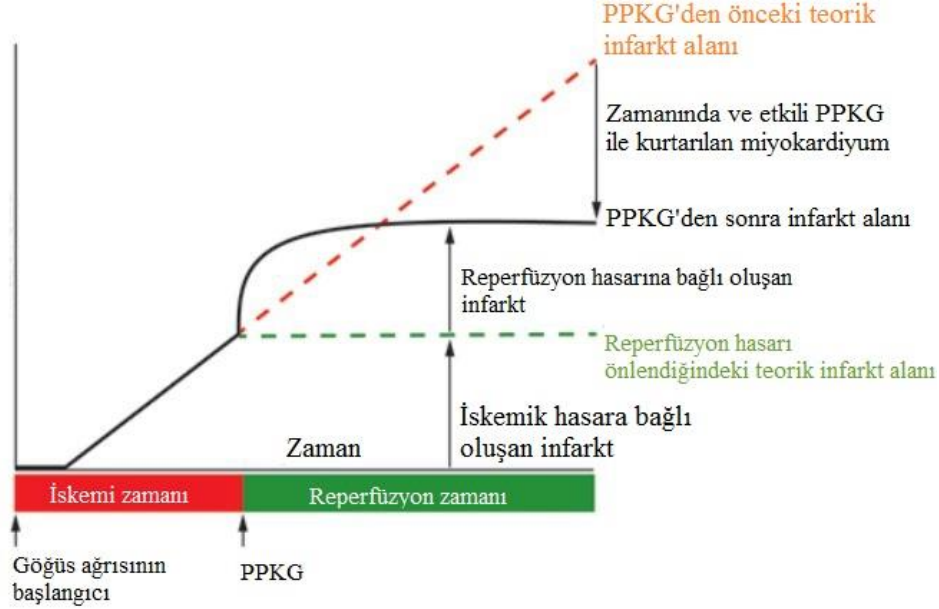
**1. Reperfüzyon kaynaklı aritmiler:** PPKG geçiren STEMI hastalarında akut iskemik miyokardın ani reperfüzyonu, genellikle kolayca tedavi edilen ventriküler aritmilerle birlikte olabilir (97).

**2. Miyokardiyal stunning:** Reperfüze akut iskemik miyokardda ortaya çıkan geri dönüşlü iskemik kasılma disfonksiyonu miyokardiyal stunning olarak adlandırılır. Reperfüzyon hasarının bu formu, miyokardiyal kasılma aparatı üzerindeki oksidatif stres ve hücre içi aşırı  $Ca^{2+}$  yüklenmesinin zararlı etkilerinden kaynaklanır (98).

**3. Mikrovasküler obstrüksiyon (MVO):** MVO'ya katkıda bulunan faktörler arasında; bozulmuş vazodilatasyon ile kapiller hasar, endotelial hücreden dış kılcal kompresyonu ve kardiyomiyosit şişmesi, aterosklerotik plaktan salınan materyalin mikroembolizasyonu, trombosit mikrotrombüsü, çözünebilir vazomotor salınımı ve trombojenik maddeler ve nötrofil tıkanması yer alır (99-102). MVO, PPKG hastalarında koroner anjiyografide, yavaş koroner kan akımı, miyokardiyal kızarma derecesi ve karakteristik koroner akım hızı profili olarak kendini gösterir (103). Önemli olarak, koroner anjiyografide, koroner arterde koroner kan akımının olduğu PPKG hastalarının %30-40'ında miyokardiyal kontrast ekokardiyografi, miyokardiyal perfüzyon nükleer taramalı veya kontrastlı kardiyak miyokardiyal reperfüzyon hasarı ile saptanan MVO bulguları vardır (104-108). MVO'nun varlığı daha büyük MI boyutu, daha düşük bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, istenmeyen sol ventrikül remodelingi ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir (109, 110). Endotelde ciddi hasara yol açan ciddi MVO olgularında, interstisyuma kanın ekstravazasyonu, infarktüs alanı içinde intramiyokardiyal kanamaya neden olabilir ki, bu durum kardiyak miyokardiyal reperfüzyon hasarı ile sonuçlanabilir (111).

**4. Letal miyokardiyal reperfüzyon hasarı.** İskemik olayın sonunda reperfüzyonun neden olduğu kardiyomiyositlerin ölümü, letal miyokardiyal reperfüzyon hasarı olarak tanımlanmıştır. Letal miyokardiyal reperfüzyon hasarına neden olan en önemli faktörler; oksidatif stres, aşırı  $Ca^{2+}$  yükü, MPTP'nin açılması ve hiperkontraktürü içermektedir. Deneysel MI modellerinde ve STEMI hastalarında miyokardiyal reperfüzyonun başlangıcında uygulanan terapötik girişimlerin, MI boyutunu %40-50 azalttığını ortaya çıkarmıştır (94). Bu gözlem letal miyokardiyal reperfüzyon hasarının nihai MI boyutunun %50'sine kadar olabileceğini düşündürmektedir. Letal miyokardiyal

reperfüzyon hasarı, miyokardiyal reperfüzyonun MI boyutu azalması açısından tam faydasını azaltmakta ve bu nedenle PPKG hastalarında kardiyak koruma için önemli bir hedefi temsil etmektedir (Şekil 2.18). Bununla birlikte, PPKG uygulanan hastalarda letal miyokardiyal reperfüzyon hasarının azaltılmasında tamamen etkili bir tedavi halen mevcut değildir.



**Şekil 2.18.** Akut MI/R hasarında, PPKG'yi takiben STEMI hastalarında MI boyutu (92).

\* Siyah katı çizgi, akut miyokardiyal iskemik hasarın ve miyokard reperfüzyon hasarının nihai MI boyutuna etkilerini göstermektedir. Yeşil kesikli çizgi, miyokardiyal reperfüzyon hasarının yokluğunda tek başına akut miyokardiyal iskemiye dayalı PPKG sonrası teorik MI boyutunu göstermektedir. Kırmızı kesikli çizgi, PPKG yokluğunda tek başına akut miyokard iskemisine dayanan teorik MI boyutunu göstermektedir. Miyokardiyal reperfüzyon hasarının varlığı, MI boyutunun azaltılması açısından PPKG'nin yararını azaltmaktadır. Bu nedenle, miyokardiyal reperfüzyon hasarını azaltabilen PPKG'ye yardımcı olarak bir terapötik stratejinin uygulanması, daha küçük bir MI boyutuna (yeşil kesikli çizgi ile gösterildiği gibi) yol açar ve miyokardiyal reperfüzyonun tüm yararlı etkilerinden faydalanır (92).

### 2.3.3. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarının Mediyatörleri

Deneysel çalışmalar miyokardiyal reperfüzyon hasarının zararlı etkilerine aracılık eden bazı önemli faktörleri tanımlamıştır.

**1. Oksidatif stres:** Miyokardiyal reperfüzyonun ilk birkaç dakikasında, bir dizi oksidatif stres artışı çeşitli kaynaklar tarafından üretilir (112, 113). Bu zararlı oksidatif stres, miyokardiyal hasara ve kardiyomiyosit ölümüne kadar farklı mekanizmaya aracılık eder (Şekil 2.18). Bu gözlemlere dayanarak, antioksidan uygulamanın doğal olarak bu tür hasarları önlemek için uygun bir seçenek olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte hem deneysel hem de klinik çalışmalar, miyokardiyal reperfüzyonun başlangıcında

antioksidan tedavinin uygulanması ile çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Bunun nedeni kısmen antioksidanların hücrelere girememesinden kaynaklanabilir (114). Bu bağlamda, mitokondriyal spesifik antioksidanların keşfi daha etkili olabilir (115).

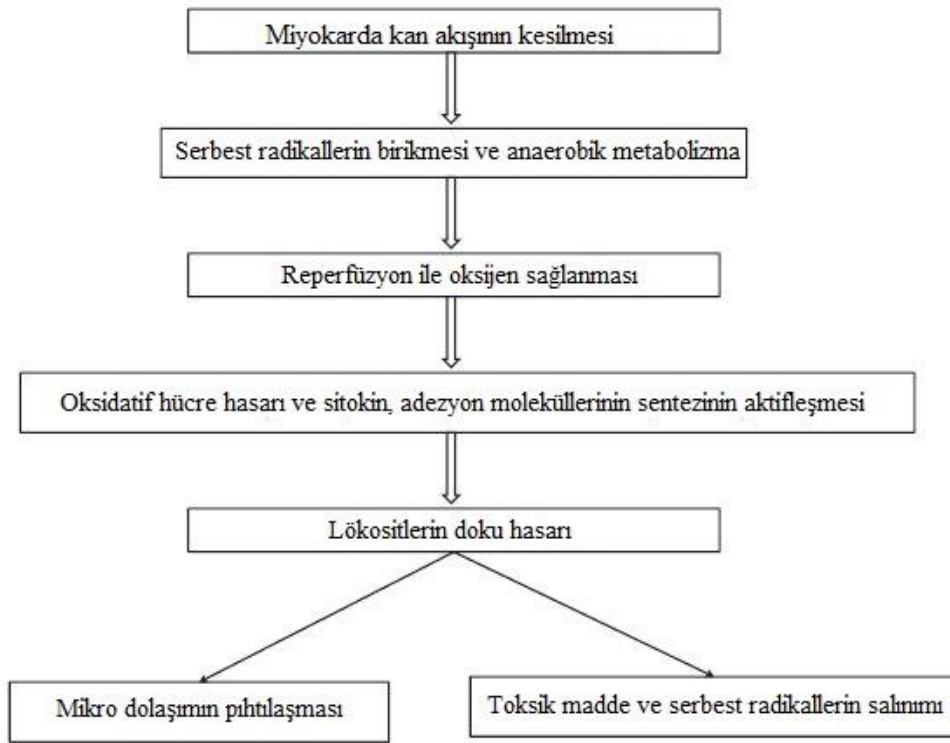
**2. Hücre içi aşırı  $Ca^{2+}$  yüklemesi:** Hücre içi ve mitokondriyal aşırı  $Ca^{2+}$  yükü, akut miyokardiyal iskemide başlar ve plazma zarının bozulması, sarkoplazmik retikulumda oksidatif strese bağlı hasar ve mitokondriyal enerjinin yeniden kazanılması nedeniyle miyokardiyal reperfüzyon sırasında artar. Mitokondrinin tekrar enerji kazanması, mitokondriyal  $Ca^{2+}$  taşıyıcısı aracılığıyla  $Ca^{2+}$ 'nın mitokondriye girişini hızlandıran mitokondriyal membran potansiyelinin geri kazanılmasını sağlar ve daha sonra MPTP'nin açılmasını sağlar (92).

**3. Reperfüzyon sırasında fizyolojik pH'ın hızlı değişimi:** Akut miyokardiyal iskemi sırasında, hücre içi pH 7.0'ın altına düşer, reperfüzyonda ise fizyolojik pH, laktatın yıkımı ve  $Na^+$ -hidrojen ( $H^+$ ) değiştiricinin yanı sıra  $Na^+$ -bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) simport taşıyıcısının aktivasyonu ile hızla geri yüklenir. Bu pH değişikliği, reperfüzyonun ilk birkaç dakikasında MPTP'nin açılmasına ve kardiyomiyositin hiperkontraktürüne izin vererek miyokardiyal reperfüzyon hasarına bağlı kardiyomiyosit ölümüne katkıda bulunur (116). Asidik bir tampon ile iskemik hayvan kalplerinin reperfüzyonu MI boyutunu azaltabilir (117). Bu nedenle, miyokardiyal reperfüzyon hasarının önlenmesi için potansiyel bir tedavi stratejisi, miyokardiyal reperfüzyon sırasında fizyolojik pH'nın normalleşmesini yavaşlatmak olabilir (118). Cohen ve Downey'in "pH hipotezi"nde öne sürülen iskemi sonrası koşullanmada,  $Na^+$ - $H^+$  değiştiricinin farmakolojik inhibisyonu yoluyla veya miyokardiyal reperfüzyon sürecinin yavaşlatılmasıyla elde edilebilir (119).

**4. Mitokondriyal permeabilite transizyon poru:** Kardiyak hasarın önlenmesi için önemli bir hedefdir. MPTP, miyokardiyal reperfüzyon hasarında önemli rol oynamaktadır. MPTP, mitokondriyal iç membranın seçici olmayan bir kanalı olup, bu kanalın açılması, mitokondriyal membran depolarizasyonuna ve oksidatif fosforilasyonun ayrılmasına yol açarak ATP'nin tükenmesine ve hücre ölümüne yol açar (120, 121). Akut Mİ/R hasarında, MPTP'nin iskemi sırasında kapalı kaldığı ve sadece mitokondriyal  $Ca^{2+}$  ve aşırı fosfat yüküne, oksidatif strese ve kısmi ATP tükenmesine ve reperfüzyona bağlı olarak hızlı pH değişikliğine neden olduğu gösterilmiştir (122). Miyokardiyal reperfüzyonun başlangıcında, MPTP inhibitörlerinin uygulanması ile birlikte reperfüzyon sırasında MPTP'nin açılmasının önlenmesi deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda MI boyutunu %40-50 arasında azalttığını göstermiştir (123-126). Bu

nedenle, MPTP miyokardiyal reperfüzyon hasarını önlemek için önemli bir terapötik hedefdir.

**5. İnflamasyon:** Akut MI'ya eşlik eden inflamatuvar yanıtın, miyokardiyal reperfüzyon hasarının patojenezine katkıda bulunup bulunmadığı veya akut miyokardiyal hasara bağlı olarak oluşup oluşmadığı henüz net değildir (127). Her ne kadar deneysel çalışmalar, hücre adezyon moleküllerine karşı antikolar ve komplement aktivasyonunun inhibisyonu yoluyla miyokardiyal reperfüzyon sırasında inflamatuvar süreci inhibe etmek için tasarlanan terapötik stratejilerle MI'yı azaltıldığını bildirmişse de; bu terapötik yaklaşıma karşılık gelen klinik çalışmalar büyük ölçüde negatif sonuçlanmıştır (128-133).



**Şekil 2.19.** Miyokardiyal İ/RH'de inflamatuvar süreç (96).

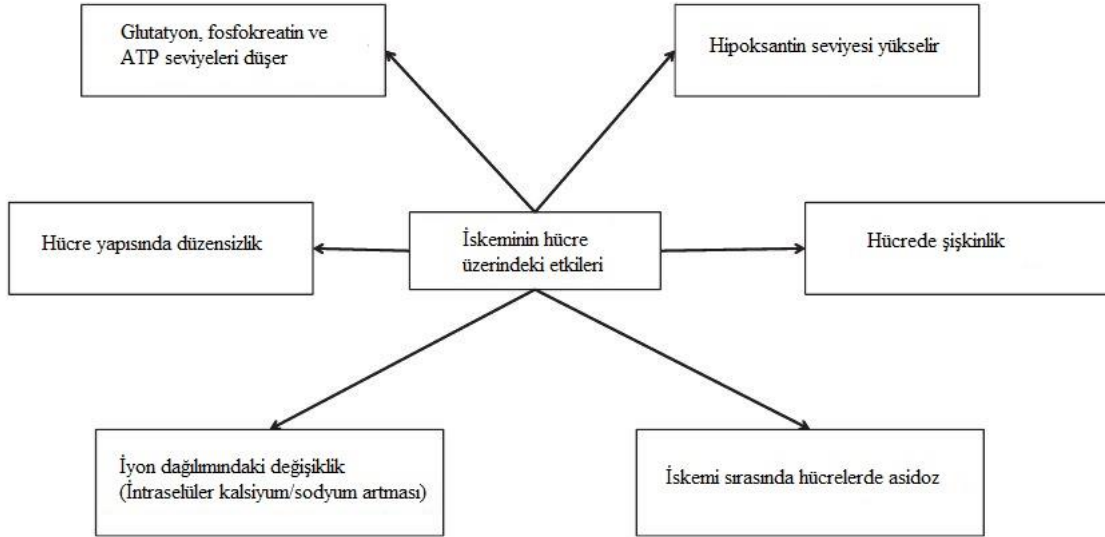
**6. Geç miyokardiyal reperfüzyon hasarı:** Miyokardiyal reperfüzyon hasarı uyarıcılarının tümü, PPKG hastalarında MI boyutunu azaltmak için dar bir pencere sağlayan, miyokardiyal reperfüzyonun ilk birkaç dakikasında faaliyet gösterir. Bununla birlikte, iskemi sırasında başlayan ve reperfüzyon boyunca devam eden apoptoz ve inflamasyon gibi önemli süreçler, miyokardiyal reperfüzyon hasarının gelişimine katkıda bulunabilir. Hasara katkıda bulunan bu yollar miyokardiyal reperfüzyondan sonra MI boyutunu azaltmak için potansiyel bir ikinci terapötik pencere sağlar. Reperfüzyon süresi ilerledikçe MI boyutundaki artışı gösteren deneysel veriler, reperfüzyon hasarının süre ile



ilişkili olduğunu ortaya koyarken bazı deneysel çalışmalar reperfüzyon zamanı ile MI boyutunda bir artış gösterememiştir (134-136).

#### 2.3.4. İskemi Reperfüzyonda Hücre Hasarı

İskemi sonucunda doku hipoksiye ve hiponutrisyona uğrar. Uzamış iskemiden sonra, hücrelerde metabolik ürünler tutulur ve metabolik asidoza neden olur. İskemi sonrasında kan perfüzyonu ile ikincil hasara yol açan lokal inflamasyon ve ROT üretimi artar. Hücre yanıtı, toplam doku hasarının şiddetine bağlıdır (5). Uzamış İ/RH ile indüklenen hücre hasarı apoptoz, otofaji, nekroz ve nekrotoza yol açabilir (6-8). Orta şiddetteki İ/RH otofajiyle hücre disfonksiyonuna neden olabilir ve hayatta kalma için çeşitli sistemleri aktive edebilir. Hasar şiddetli ise, hücre ölümü apoptotik veya nekrotik yollar ile indüklenebilir (137, 138). Daha kısa bir İ/RH süresi ROT oluşumunu ve hücre hasarını kontrol etmek için hücre sağkalım programlarını aktive edebilir (138). İ/RH'nin farklı patogeneze yollarına dayanarak farklı hücre ölüm mekanizmaları oluşturulabilir.



Şekil 2.20. Hücresel miyokardiyal İ/RH (96).

- **Apoptoz ve Mitoptoz**

Hücre ölümü, çeşitli hastalıkların patogenezinde önemlidir. Apoptoz, iskemik hasarda ve reperfüzyon hasarında ROT üretimi sırasında hipoksik stres altında aktive olan programlanmış hücre ölüm sürecidir (139, 140). Apoptotik mekanizmalar ekstrinsik ve intrinsik yollar olarak iki ana yolağa ayrılmıştır. Her iki yol da çaprazlama yapabilir ve diğerini etkileyebilir. Ölüm reseptör yolu olarak da bilinen ekstrinsik yolak, tümör nekroz faktör (TNF- $\alpha$ ), TNF ile ilişkili diğer apoptoz indüleyicileri de dahil olmak üzere çeşitli ligandlar ve reseptörler tarafından aktive edilir. Bu ölüm-sinyalleşme kompleksi, kaspaz-



3'ü parçalamak için bir proteaz, kaspaz-8'i aktive eder, bu da hasarlı hücrelerde proteoliz yoluyla hücre ölümünü indükler. Mitokondriyal yol olarak da bilinen intrinsik yolak, hipoksi, radyasyon veya hücrel toksinler tarafından aktive edilir ve pro-apoptotik düzenleyicilerin aktivasyonuna yol açan mitokondriyal membranın bütünlüğünü değiştirir. İ/RH ile indüklenen apoptoz, nekroz kadar yaygın değildir.

- **Nekroz ve Nekroptoz**

Nekroz ve apoptotik hücre ölümünün sonuçları tüm organizma için oldukça farklı olmasına rağmen; apoptoz gibi nekroz, programlanmış hücre ölümünün yürütme evresinin bir şekli olarak kabul edilir. Nekroz, erken plazma membranı geçirgenliği ve organel şişmesi ile karakterize edilen bir hücre ölüm şeklidir. Nekroz, hücreler aşırı dış strese maruz kaldığında ortaya çıkar (141). Nekroz pasif ve düzensiz olarak kabul edilir. Nekroz, insan patolojisinde yaygın olarak bulunmasına rağmen; İ/RH'da nekroz regülasyonu mekanizması üzerinde çok az çalışma vardır (9). Nekroz; fiziksel, kimyasal veya biyolojik hasarın neden olduğu dış ortamdaki değişikliklerden kaynaklanır. Hücre parçalanması, organ şişmesi ve mitokondriyal fonksiyon kaybı, nekrozun ana özellikleridir ve süreç iskemik dokuda çok sayıda lokal inflamatuvar yanıtı indüklemektedir (10). Çeşitli patofizyolojik süreçlerde nekroz görülmesine rağmen; geleneksel nekrozun düzensiz olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte son çalışmalar, inflamasyon ve İ/RH oluşturulan fare modellerinde nekroptoz olarak bilinen nekrozun özelliklerini doğrulamıştır. Nekroptoz, ölüm sinyalleri tarafından kontrol edilen ve nekrozdaki gibi bir ölüm paterni sergileyen programlanmış bir hücre ölümüdür (142). Lokal iskekiye, dokuya ulaşan kan akımının azalması neden olur. Dokuya kanla birlikte sınırlı oksijen ve besin kaynağı ulaşır. Bu süreç uzamışsa, enerji metabolizmasını bozup hücre ölümüne neden olur (143). Kanın tekrardan perfüze olması oksijenin yeniden ulaşmasına ve ROT üretimine ve inaktivasyonla ilişkili hücre ölümüne yol açar (144, 145).

Bu çalışma ile Mİ/R nekrozu oluşturulmuş ratlarda AT<sub>2</sub> selektif reseptör agonisti C21, MAS reseptör agonisti AVE 0991, AT<sub>1</sub> selektif reseptör blokleri losartan ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptoprilin hemodinamik parametrelere ve nekroz alanına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Deneylere başlamadan önce, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Kurulu Başkanlığı'ndan 2016/A-101 Araştırma Protokol no'lu Etik Kurul onayı alındı. Deneylerde İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezince üretilen *Wistar albino* cinsi, 350-400 g ağırlığında 48 adet erkek ratlar kullanıldı. Ratlar, sıcaklık ( $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ve nem ( $\%60\pm 5$ ) kontrollü odalarda 12:12 saat aydınlık/karanlık döngüsü altında barındırıldı. Ratların beslenmesinde 8 milimetre (mm)'lik standart pelet yem kullanıldı.

Her grupta 8 rat olacak şekilde basit randomize ve çift kör yöntemle altı gruba ayrıldı.

**Mİ/R grubu:** 30 dk iskemi 120 dk reperfüzyon uygulanan grup.

**C21+Mİ/R grubu:** Oklüzyondan 10 dk önce başlanmak suretiyle 0.03 mg/kg C21 infüzyon pompası ile 30 dk iskemi boyunca verilip 120 dk reperfüzyona bırakılan grup.

**AVE 0991+Mİ/R grubu:** Oklüzyondan 10 dk önce başlanmak suretiyle 576 mikrogram ( $\mu\text{g}$ )/kg AVE 0991 infüzyon pompası ile 30 dk iskemi boyunca verilip 120 dk reperfüzyona bırakılan grup.

**C21+AVE 0991+Mİ/R grubu:** Oklüzyondan 10 dk önce başlanmak suretiyle 0.03 mg/kg C21 ve 576  $\mu\text{g}$ /kg AVE 0991 infüzyon pompası ile 30 dk iskemi boyunca verilip 120 dk reperfüzyona bırakılan grup.

**Losartan+AVE 0991+Mİ/R grubu:** Oklüzyondan 10 dk önce başlanmak suretiyle 2 mg/kg losartan ve 576  $\mu\text{g}$ /kg AVE 0991 infüzyon pompası ile 30 dk iskemi boyunca verilip 120 dk reperfüzyona bırakılan grup.

**Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R grubu:** Oklüzyondan 10 dk önce başlanmak suretiyle 3 mg/kg kaptopril ve 576  $\mu\text{g}$ /kg AVE 0991 infüzyon pompası ile 30 dk iskemi boyunca verilip 120 dk reperfüzyona bırakılan grup.

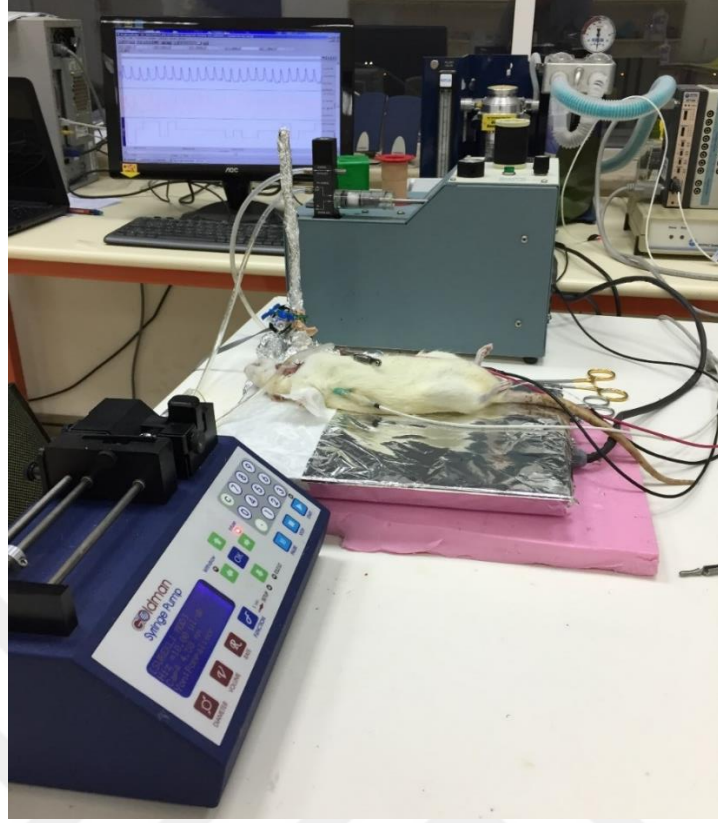
#### 3.2. Cerrahi Uygulama

Ratlar, etil karbamatin distile sudaki çözeltisinin (Sigma-Aldrich ABD; CAS numarası: 51-79-6; 1.2 g/kg) intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezi edildi. Ratların vücut sıcaklığı, rektal prob ile (Animal Operating Table MAY AOT 0811, Commat Ltd., Ankara, Türkiye)  $37^{\circ}\text{C}$ 'de sabitlendi. Ratlarda yapay solunumun sağlanabilmesi için trakeostomi ile kanülasyon yapıldı. İskemi başlangıcından 10 dk önce ve 30 dk iskemi boyunca (toplam 40 dk) infüzyon pompası yardımıyla sürekli infüzyon sağlanabilmesi

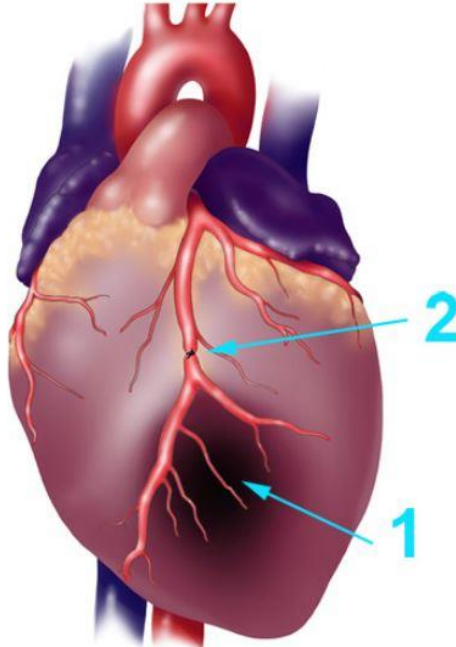
için juguler ven kanülasyonu yapıldı. Karotis artere konulan bir kanül, transdüser ve kaydedici (Biopac MP-100 Veri Kayıt Sistemi) ile ortalama arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve EKG verileri kayıt altına alındı.

Toraksın sol tarafına 1-1.5 santimetre (cm) boyutunda bir insizyon yapıldıktan sonra, ciltaltı dokuları ve göğüs kasları geçilerek, sternumun 2 mm solunda dördüncü kosta kesilerek sol torakotomi yapıldı. Toraks açıldığı anda, içerideki negatif basıncın ortadan kalkması nedeniyle, solunumun devamı ve normal karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve oksijen (O<sub>2</sub>) parsiyel basınçlarını ve pH değerlerini korumak amacıyla, solunum pompası ile (Harvard Rodent Ventilator) 1.5 (mililitre) mL/100g'lık hacim ve 60 atım/dk'lık bir hızla oda havası verilerek pozitif basınçlı solunum uygulanmaya başlandı.

Perikardiyum yavaşça sıyrılarak kalp serbestleştirildi. Daha sonra göğsün sağ tarafına nazikçe basılarak kalp dışarı alındı. 10 mm'lik, yuvarlak uçlu iğneyle 6/0 ipek sütür sol ana koroner arterin altından miyokard dokusunu da hafifçe içine alacak şekilde hızlıca geçildi. Daha sonra kalp yeniden göğüs içine yerleştirilerek 20 dk stabilizasyon için beklenildi. Lambeth Conventions'da belirlenen değerlendirme kriterleri göz önüne alınarak bu işlemlere bağlı herhangi bir aritmi görülmesi ya da ortalama kan basıncının oklüzyon öncesi 70 mmHg'nin altına düşmesi halinde rat çalışma dışı bırakıldı (146). Konulmuş olan sütürün uçları 1 mm çap ve 1 cm boyda ufak bir plastik tüp içinden geçirildi. 20 dk stabilizasyon periyodu sonunda damarın altından geçirilmiş olan ip, plastik tüp ve bir klemp yardımıyla sıkıştırılarak damarın kapatılması ile iskemi (oklüzyon), tekrar açılması ile de reperfüzyon sağlandı (Şekil 3.1 ve 3.2). Nekroz alanı ölçüm çalışmalarında 30 dk iskemi 120 dk reperfüzyon uygulandı (16). Deney sonunda hayvanların vena portasından kan alınarak ötenazi yapıldı.



Şekil 3.1. Reperfüzyon aşamasındaki bir deney görüntüsü.



Şekil 3.2. MI (1) ve sol koroner arterin ligasyonu (2) şematik gösterimi (147).

### 3.3. İlaç Uygulaması

C21, losartan ve kaptopril için %0.9 izotonik solüsyon, AVE 0991 için ise %5 Dimetil sülfoksit (DMSO) içeren %0.9 izotonik solüsyon çözücü olarak kullanıldı.

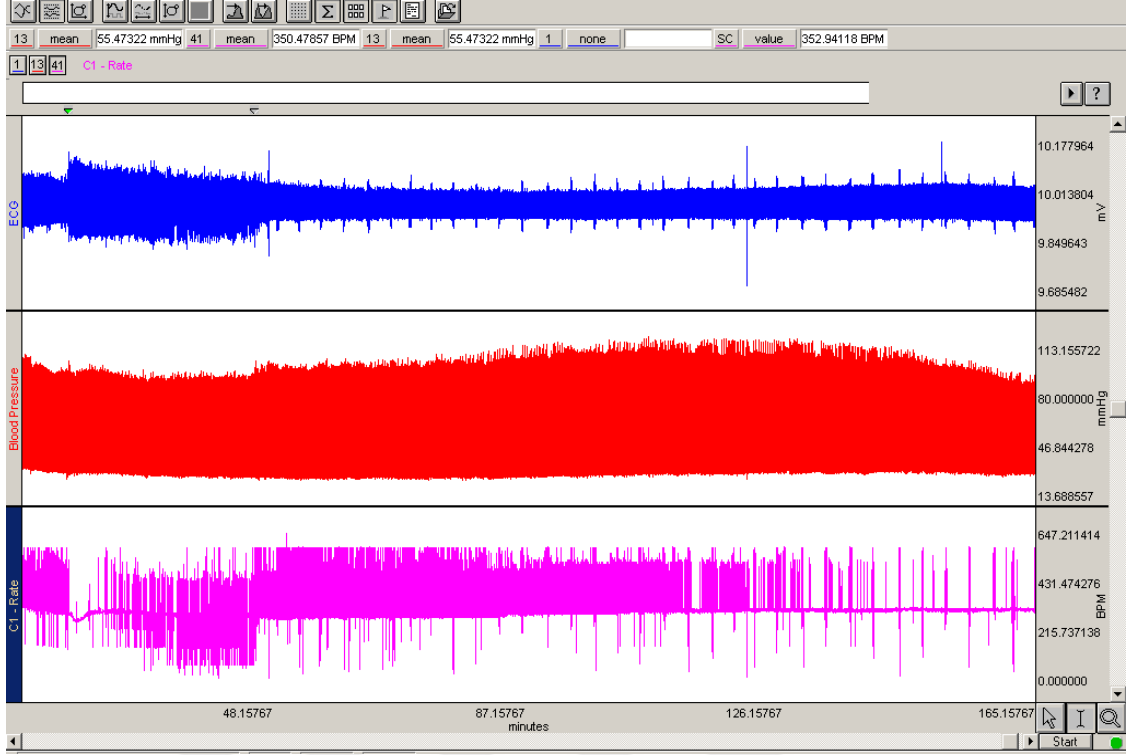
Kaptopril (Sigma-Aldrich ABD; CAS numarası: 62571-86-2; 3 mg/kg), losartan potasyum tuzu (Sigma-Aldrich ABD; CAS numarası: 124750-99-8; 2 mg/kg), AVE 0991 sodyum tuzu (APExBIO Çin Cumhuriyeti; CAS numarası: 306288-04-0; 576 µg/kg), Compound 21 (VicorePharma İsveç; 0,03 mg/kg) dozlarında infüzyon pompası (Sringe Pump Goldman Ar01, Biasis Biyoteknolojik Analiz Sistemleri Ltd. Şti. Ankara, Türkiye) aracılığıyla juguler venden oklüzyondan 10 dk önce başlanıp tüm iskemi boyunca verildi (Şekil 3.3). İlaç dozları konuyla ilgili temel literatürlerden seçildi (16, 73, 148). Kontrol grubuna eşit hacimde %0.9 izotonik solüsyon verildi.



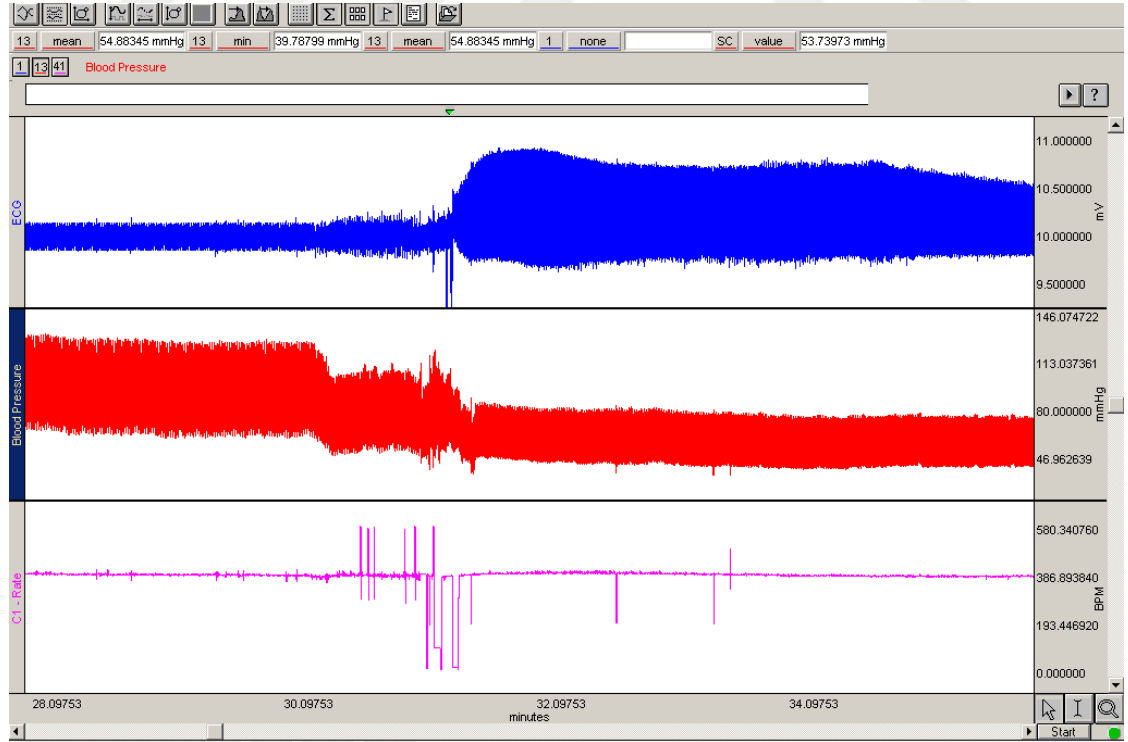
Şekil 3.3. AVE 0991 sodyum tuzu, losartan potasyum tuzu ve kaptopril.

### 3.4. Hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi

Hazırlık sırasında ve iskemi-reperfüzyon dönemlerinde EKG, KB ve kalp hızı kaydedildi. Ayrıca ortalama arteriyel KB ve kalp hızları hesaplandı (Şekil 3.4 ve 3.5).



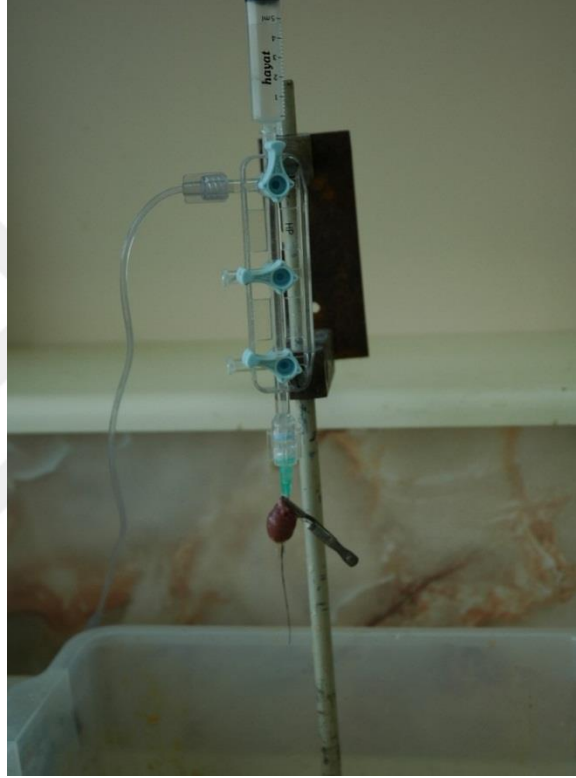
**Şekil 3.4.** 30 dk iskemi ve 120 dk reperfüzyon süresince kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızı örnek görüntü.



**Şekil 3.5.** İskemiye bağlı ST segment elevasyonuna bağlı EKG değişikliği ve kan basıncının düştüğünü gösteren örnek görüntü.

### 3.5. Nekroz Alanının Ölçülmesi

Her deneyin sonunda kalpler hızlıca yerlerinden çıkarılıp Langendorff düzeneğine asıldı. Koroner arterlerin içerisinde kalan kanın yıkanması için serum fizyolojik ile perfüze edildi. Koroner arterin çevresinde bulunan ipek sütür yeniden sıkıştırıldı. 1-10  $\mu$ mol çaplı, % 0.5'lik floresan partikül (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA, USA) süspansiyonundan 2 mL infüzyon perfuzatından verilerek floresan partikülleri tutmayan kısım risk zonu (area at risk) olarak belirlendi. Kalpler, Langendorff düzeneğinden alınıp tartılarak donduruldu.

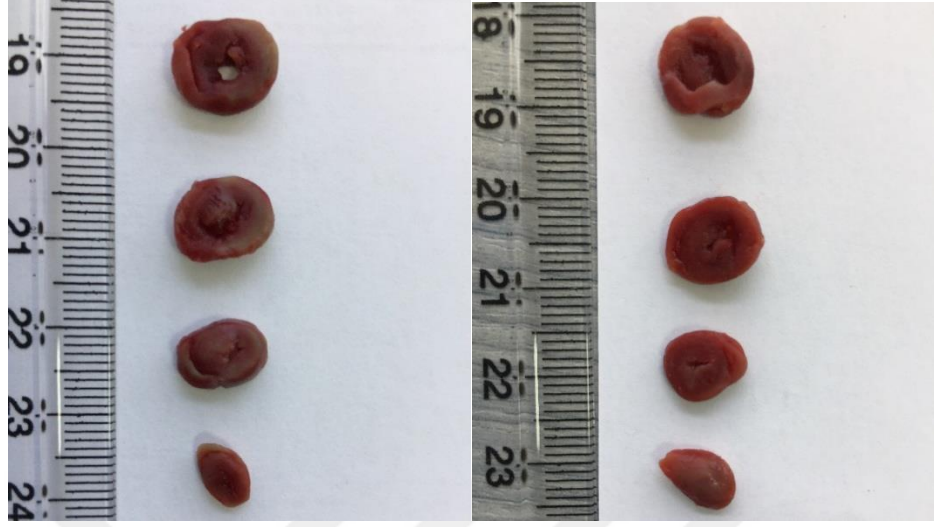


**Şekil 3.6.** Langendorff düzeneği

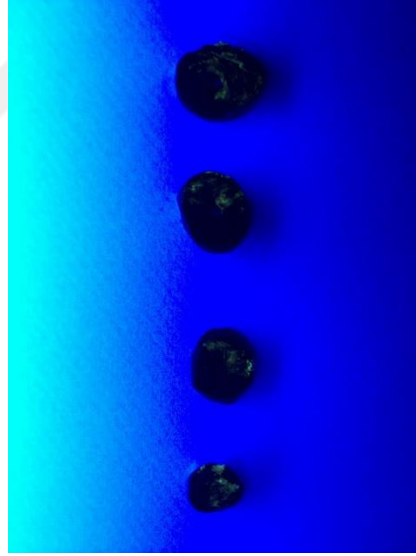
Daha sonra, 2 mm kalınlığında dilimlendi ve %1'lik trifenil tetrazolyum klorür (TTC) içeren pH'sı 7.4 olan tamponda 37 °C'de 15 dk süreyle inkübe edildi. TTC; dokuda NADH, dehidrogenazlar ve diaforazlar bulunduğunda formazan pigmentlerini indirger. Dokuda canlılığını koruyan alanlar, bu enzimler ve kofaktörlerini içermelerinden dolayı parlak yeşil renkte boyanırken, nekrotik bölge ise bunları içermediklerinden boyanmazlar (19). Boyamadan sonra kalp dilimleri birbirinden 2 mm uzaklığı olan iki cam levhanın arasına konuldu. Nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku) (Şekil 3.7) ve risk zonu (ultraviyole ışığı altında floresan partikülleri tutmayan alan) (Şekil 3.8) bir şeffaf asetat üzerine kopyalandı. İnfarkt alanları, risk zonu ve kalp diliminin yüzey alanı bilgisayar



destekli ImageJ 1.52a programı kullanılarak ölçüldü. Her bir kalbe ait olan 4 dilimdeki infarkt alanları, risk alanları ve toplam yüzey alanları toplanarak yüzde olarak ifade edildi.



**Şekil 3.7.** Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın Mİ/R grubu ve C21+Mİ/R grubu ile karşılaştırmalı görünümü.



**Şekil 3.8.** Ultraviyole ışık altında nekroz ve risk alanı (karanlık bölge) ile sağlıklı alanın (parlak yeşil) görünümü.

### 3.6. İstatistik

Çalışmada tip I hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, ve nekroz alanı/risk alanı için etki büyüklüğü 0.59 iken anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğünün her bir grup için en az 8 olmak üzere toplamda en az 48 olması gerektiği güç analizi ile hesaplandı. Bu örneklem genişliği için çalışmanın etki büyüklüğünün yorumu büyük olarak hesaplanmıştır (149). Veriler, ortalama±standart sapma ve ortanca (min-maks) olarak sunuldu. Nicel verilerin normal



dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması tek yönlü varyans analiziyle (one-way ANOVA) ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılması ise Kruskal-Wallis H testiyle yapıldı. İstatistiksel analizlerde nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı için anlamlı tek yönlü varyans analizi sonrası çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi kullanılırken; normal dağılım göstermeyen rat vücut ağırlığı, kalp ağırlığı, kan basıncı ve kalp hızları için anlamlı Kruskal Wallis sonrası Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 for Windows paket programı kullanıldı.  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

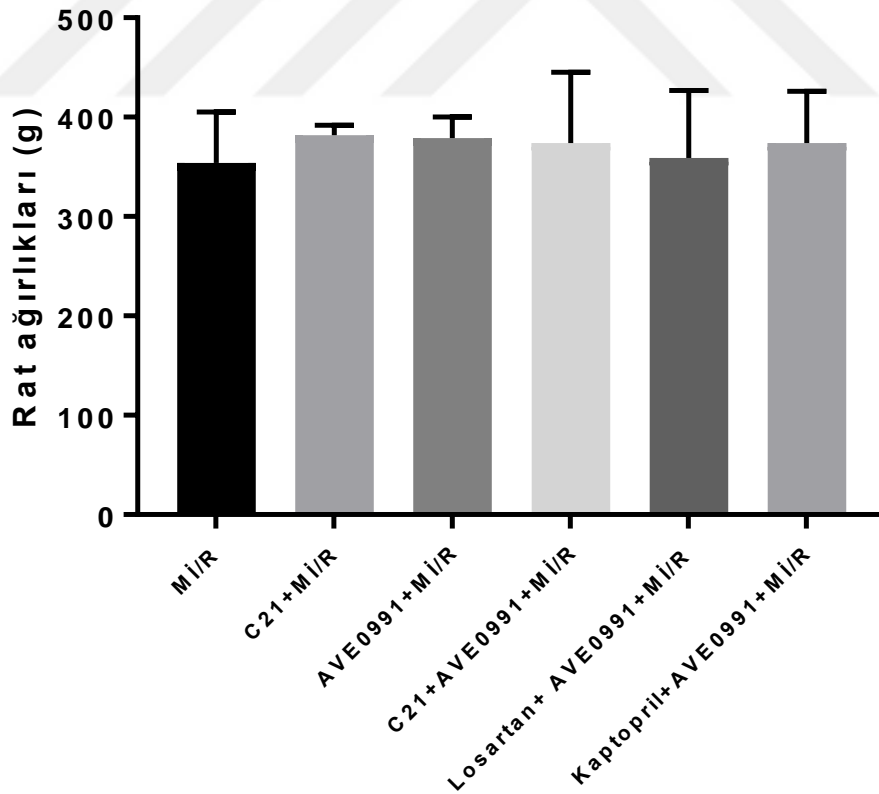
Ratların vücut ve kalp ağırlıkları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Ratların vücut ve kalp ağırlıkları.

Gruplar	Rat ağırlığı (g)	Kalp ağırlığı (g)
Mİ/R	354 (344-405)	1.39 (1.18-1.55)
C21+Mİ/R	382 (340-392)	1.54 (1.45-1.70)
AVE 0991+Mİ/R	379 (334-400)	1.43 (1.34-1.68)
C21+AVE 0991+Mİ/R	374 (340-445)	1.45 (1.29-1.77)
Losartan+AVE 0991+Mİ/R	359 (338-427)	1.45 (1.16-1.62)
Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R	374 (310-426)	1.40 (1.24-1.70)
<i>p</i> değeri	0.979	0.324

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

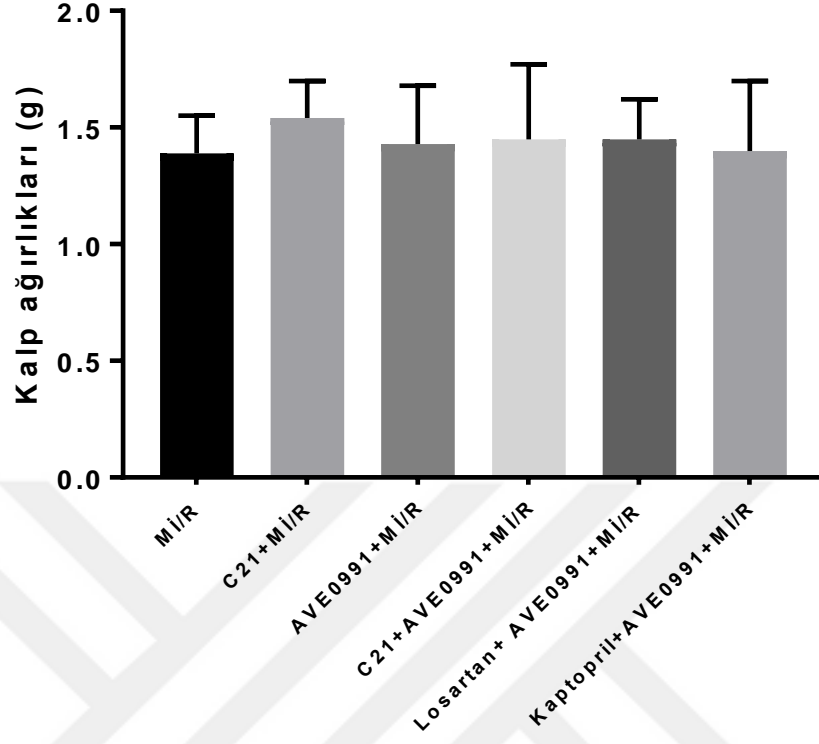
Ratların vücut ağırlıkları Şekil 4.1’de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.



**Şekil 4.1.** Ratların vücut ağırlıklarının karşılaştırılması.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ratların kalp ağırlıkları Şekil 4.2’de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.



Şekil 4.2. Ratların kalp ağırlıklarının karşılaştırılması

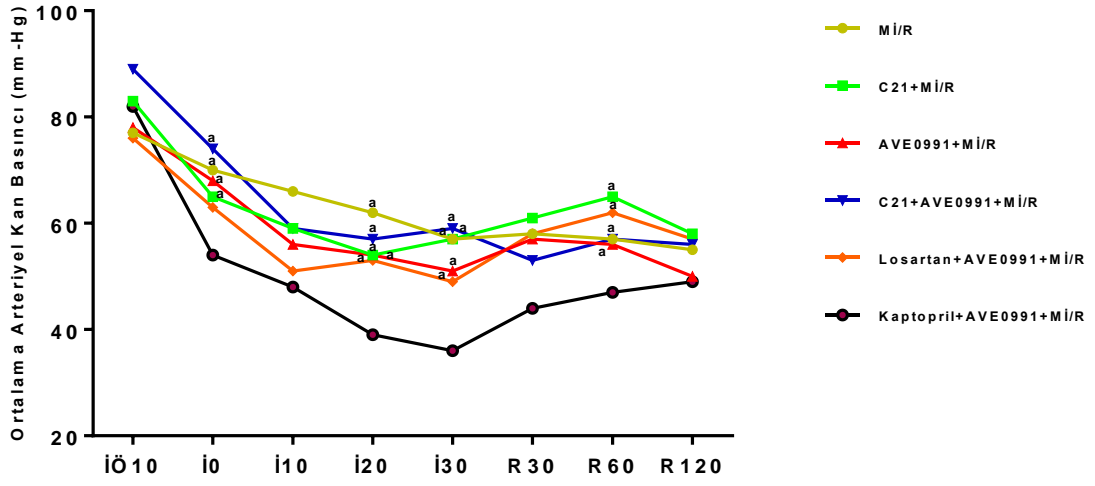
Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Ratların deney süresince ortalama arteriyel KB değışiklikleri Tablo 4.2 ve Şekil 4.3’de sunulmuştur.

**Tablo 4.2.** İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince ortalama arteriyel KB değerleri.

Ortalama Arteriyel KB (mm-Hg)	İskemi öncesi	İskemi				Reperfüzyon		
		Gruplar	10. dk	0. dk	10. dk	20. dk	30. dk	30. dk
Mİ/R	77 (70-109)	70 (61-83) <sup>a</sup>	66 (45-78)	62 (47-76) <sup>a</sup>	57 (46-73) <sup>a</sup>	58 (45-81)	57 (43-90)	55 (39-85)
C21+Mİ/R	83 (75-114)	65 (58-74) <sup>a</sup>	59 (40-69)	54 (41-67) <sup>a</sup>	57 (41-77) <sup>a</sup>	61 (54-74)	65 (48-83) <sup>a</sup>	58 (48-66)
AVE 0991+Mİ/R	78 (70-100)	68 (51-78) <sup>a</sup>	56 (48-86)	54 (44-78) <sup>a</sup>	51 (40-73) <sup>a</sup>	57 (49-74)	56 (47-94) <sup>a</sup>	50 (36-84)
C21+AVE 0991+Mİ/R	89 (57-109)	74 (57-87) <sup>a</sup>	59 (52-72)	57 (47-69) <sup>a</sup>	59 (46-66) <sup>a</sup>	53 (48-63)	57 (51-70) <sup>a</sup>	56 (40-73)
Losartan+AVE 0991+Mİ/R	76 (70-87)	63 (44-72)	51 (41-70)	53 (41-71) <sup>a</sup>	49 (39-76) <sup>a</sup>	58 (45-79)	62 (51-78) <sup>a</sup>	57 (45-75)
Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R	82 (72-91)	54 (46-60)	48 (39-66)	39 (32-56)	36 (31-48)	44 (34-61)	47 (30-63)	49 (43-54)
<b>p değeri</b>	0.75	<b>0.005</b>	0.062	<b>0.012</b>	<b>0.001</b>	0.060	<b>0.040</b>	0.192
<b>p 1 vs 2</b>		0.102		0.115	0.674		0.431	
<b>p 1 vs 3</b>		0.293		0.206	0.429		0.875	
<b>p 1 vs 4</b>		0.897		0.437	0.697		0.897	
<b>p 1 vs 5</b>		0.061		0.119	0.108		0.533	
<b>p 1 vs 6</b>		<b>0.001</b>		<b>0.003</b>	<b>0.002</b>		0.066	
<b>p 2 vs 3</b>		0.833		0.916	0.074		0.247	
<b>p 2 vs 4</b>		0.516		0.401	1.000		0.245	
<b>p 2 vs 5</b>		0.593		0.929	0.056		0.563	
<b>p 2 vs 6</b>		<b>0.001</b>		<b>0.016</b>	<b>0.002</b>		<b>0.005</b>	
<b>p 3 vs 4</b>		0.364		0.518	0.220		0.846	
<b>p 3 vs 5</b>		0.230		0.688	0.348		0.563	
<b>p 3 vs 6</b>		<b>0.013</b>		<b>0.010</b>	<b>0.005</b>		<b>0.035</b>	
<b>p 4 vs 5</b>		0.192		0.384	0.081		0.276	
<b>p 4 vs 6</b>		<b>0.004</b>		<b>0.012</b>	<b>0.004</b>		<b>0.038</b>	
<b>p 5 vs 6</b>		0.142		<b>0.013</b>	<b>0.009</b>		<b>0.004</b>	

a: Kaptopril + AVE 0991 + Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.3.** İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince ortalama arteriyel KB değerlerinin karşılaştırılması.

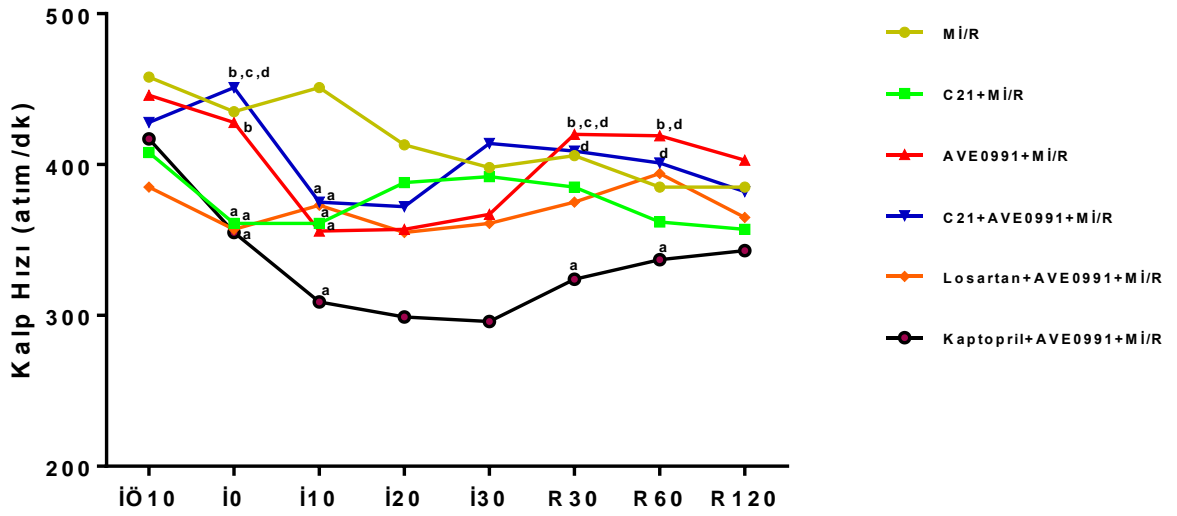
a: Kaptopril+AVE 0991+MI/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Ratların deney süresince ortalama arteriyel KB değışiklikleri Tablo 4.3 ve Şekil 4.4’de sunulmuştur.

**Tablo 4.3.** İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince kalp hızı değerleri.

Kalp hızı (atım/dk)	İskemi öncesi	İskemi				Reperfüzyon		
		10. dk	0. dk	10. dk	20. dk	30. dk	30. dk	60. dk
<b>Mİ/R</b>	458 (400-483)	435 (365-491)	451 (384-500)	413 (285-483)	398 (294-469)	406 (319-600)	385 (326-441)	385 (270-428)
<b>C21+Mİ/R</b>	408 (322-593)	361 (305-377) <sup>a</sup>	361 (283-422) <sup>a</sup>	388 (291-545)	392 (280-469)	385 (315-423)	362 (315-405)	357 (312-405)
<b>AVE 0991+Mİ/R</b>	446 (319-500)	428 (319-555) <sup>b</sup>	356 (303-394) <sup>a</sup>	357 (265-405)	367 (315-422)	420 (375-461) <sup>b, c, d</sup>	419 (315-445) <sup>b, d</sup>	403 (194-429)
<b>C21+AVE 0991+Mİ/R</b>	428 (326-491)	451 (361-517) <sup>b, c, d</sup>	375 (270-441) <sup>a</sup>	372 (250-447)	414 (283-441)	409 (340-526) <sup>d</sup>	401 (365-588) <sup>d</sup>	382 (352-405)
<b>Losartan+AVE 0991+Mİ/R</b>	385 (355-483)	357 (300-428) <sup>a</sup>	373 (285-500) <sup>a</sup>	355 (263-410)	361 (267-508)	375 (294-461)	394 (312-461)	365 (192-441)
<b>Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R</b>	417 (333-535)	355 (303-491) <sup>a</sup>	309 (294-588) <sup>a</sup>	299 (283-491)	296 (252-491)	324 (275-454) <sup>a</sup>	337 (229-375) <sup>a</sup>	343 (182-361)
<b>p değeri</b>	0.420	<b>0.005</b>	<b>0.013</b>	0.147	0.164	<b>0.017</b>	<b>0.008</b>	0.134
<b>p 1 vs 2</b>		<b>0.003</b>	<b>0.003</b>			0.156	0.156	
<b>p 1 vs 3</b>		0.916	<b>0.001</b>			0.636	0.247	
<b>p 1 vs 4</b>		0.517	<b>0.033</b>			0.796	0.438	
<b>p 1 vs 5</b>		<b>0.013</b>	<b>0.016</b>			0.154	0.929	
<b>p 1 vs 6</b>		<b>0.040</b>	<b>0.012</b>			<b>0.027</b>	<b>0.013</b>	
<b>p 2 vs 3</b>		<b>0.027</b>	0.599			<b>0.036</b>	<b>0.024</b>	
<b>p 2 vs 4</b>		<b>0.010</b>	0.796			0.175	0.071	
<b>p 2 vs 5</b>		0.789	0.722			0.789	0.286	
<b>p 2 vs 6</b>		0.958	0.082			0.092	0.115	
<b>p 3 vs 4</b>		0.516	0.796			0.518	1.000	
<b>p 3 vs 5</b>		0.055	0.657			<b>0.035</b>	0.142	
<b>p 3 vs 6</b>		0.187	0.052			<b>0.009</b>	<b>0.004</b>	
<b>p 4 vs 5</b>		<b>0.009</b>	0.870			0.301	0.254	
<b>p 4 vs 6</b>		<b>0.033</b>	0.559			<b>0.020</b>	<b>0.005</b>	
<b>p 5 vs 6</b>		0.722	0.285			0.045	0.033	

a: Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05); b: C21+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05); c: Losartan+AVE 0991+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05); d: Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).



**Şekil 4.4.** İskemi öncesi, iskemi ve reperfüzyon süresince kalp hızlarının karşılaştırılması.

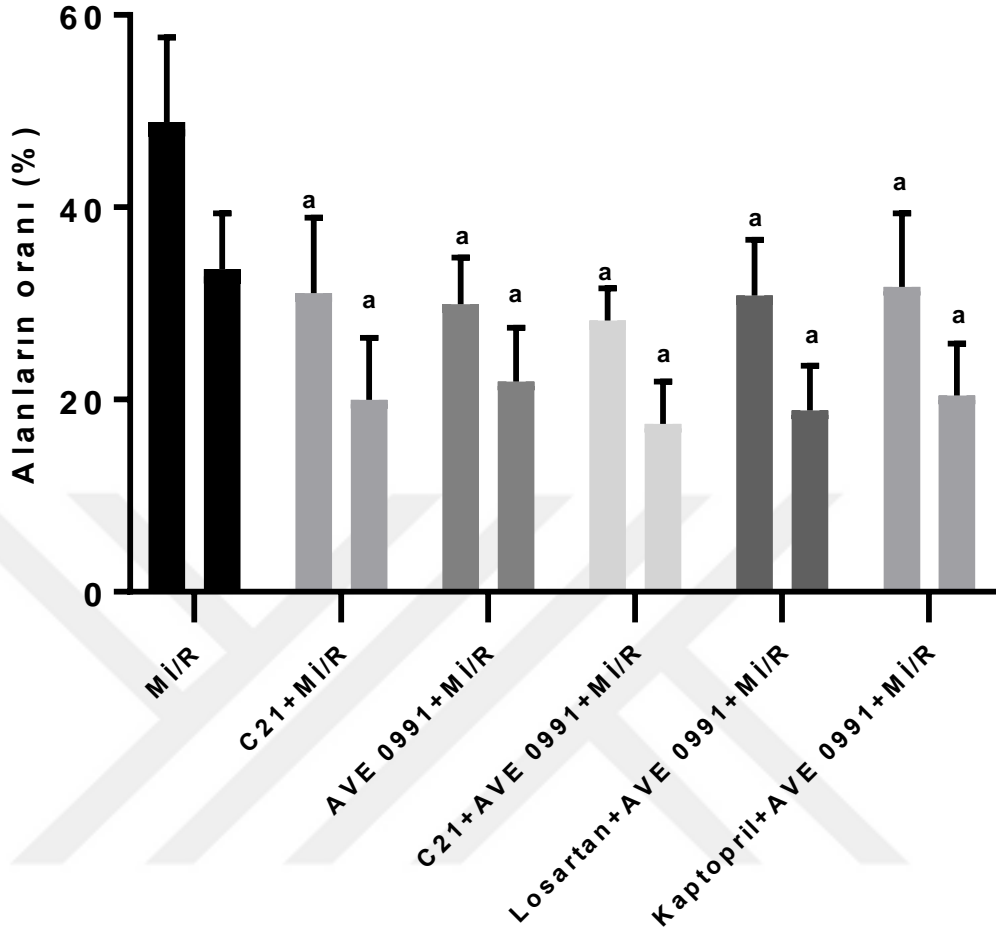
a: Mİ/R Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ); b:C21+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ); c:Losartan+ AVE 0991+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ); d:Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Ratların kalp nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranları Tablo 4.4 ve Şekil 4.5'te sunulmuştur.

**Tablo 4.4.** Kalp nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranları.

Gruplar	Nekroz Alanı/Risk Alanı (%)	Nekroz Alanı/Toplam Kalp Alanı (%)
Mİ/R	48.9±8.8	33.6±5.8
C21+Mİ/R	31.1±7.8 <sup>a</sup>	20.0±6.5 <sup>a</sup>
AVE 0991+Mİ/R	29.9±4.8 <sup>a</sup>	21.9±5.6 <sup>a</sup>
C21+AVE 0991+Mİ/R	28.2±3.3 <sup>a</sup>	17.5±4.4 <sup>a</sup>
Losartan+AVE 0991+Mİ/R	30.8±5.8 <sup>a</sup>	18.9±4.7 <sup>a</sup>
Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R	31.7±7.7 <sup>a</sup>	20.4±5.4 <sup>a</sup>

a: Mİ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.5.** Kalp nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranlarının karşılaştırılması.

a: Mİ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Her grup içerisinde ilk bar nekroz alanı/risk alanı yüzdesini, ikinci bar ise nekroz alanı/toplam kalp alanı yüzdesini vermektedir.



## 5. TARTIŞMA

KVH'ya bağlı olarak her yıl 17.9 milyon insan hayatını kaybetmekte ve bu sayı tüm dünyadaki ölümlerin % 31'ini oluşturmaktadır. KVH, kalp ve kan damarları ile ilgili olarak koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, romatizmal kalp hastalığı ve diğer hastalıkları içermektedir. KVH'ya bağlı ölümlerin %80'ini patofizyolojisinde iskemi ve reperfüzyon hasarı bulunan MI ve inme oluşturmaktadır (150). RAS, iskemik kalp hastalığının tedavisinde oldukça önemlidir. MI'da patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır (151). 2016 yılında Agrawal ve arkadaşlarının yayımladıkları derlemede, miyokardiyal İ/RH'nın, kalpainler ve fosfolipazlar gibi proteazların aktivasyonuna ve kardiyak hücre ölümüne neden olan aşırı oksijen, sodyum ve kalsiyum iyonlarının ekspresyonunu artırdığını belirtmişlerdir (96).

RAS, KB'nin düzenlenmesinde ve kardiyovasküler ve renal homeostazda önemli rol oynayan enzimatik ve hormonal bir kaskattır. Kardiyovasküler ve renal patofizyolojide AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> reseptörleri fonksiyonel olarak oldukça önemlidir. AT<sub>1</sub> reseptörü kardiyovasküler sistemde vazokonstriksiyon, KB artışı, su ve sodyum retansiyonu, büyümenin ilerlemesi, fibrozis ve çeşitli patofizyolojik durumlarda inflamasyon oluşumu gibi önemli etkileri vardır (152). AT<sub>2</sub> reseptörlerinin fetal doku gelişimi, büyüme ve çoğalmanın inhibisyonu, hücre farklılaşması, apoptozis ve vazodilatasyon gibi etkileri vardır (153).

Günümüzde, RAS'ı bloke eden klinik olarak en etkili farmakolojik ajanlar ADEİ ve ARB ilaçlardır. Her iki grup ilaç da Ang II'yi bloke eder, ancak ADEİ, BK yıkımında azalma ile NO ve PG salınımına yol açarak ek olarak vazodilatasyona neden olur (154). ADEİ, Ang I'in Ang II'ye dönüşümünü inhibe ederek ve BK, P maddesi, enkefalinler gibi diğer maddelerin yıkımını da inhibe ederek etki gösterirler. AT<sub>1</sub> reseptörlerinin spesifik kompetitif antagonistleri olan ARB'nin HT'daki etkililikleri, ADEİ ile benzerdir ancak öksürük yapıcı etkileri daha düşüktür. ARB ilaçların uzun süre kullanımı, renin salınımında disinhibisyona neden olarak dolaşımdaki Ang II düzeylerini arttırarak AT<sub>2</sub> reseptörlerinin stimülasyonunu arttırarak bu reseptörlerin olumlu etkilerine katkıda bulunur (153). ADEİ; HT, KKY ve MI'ın tedavisinde uzun süredir kullanılan vazodilatör ilaçlardır. ADEİ, HT'li hastaların % 50'sinde koruyucu etki göstermiştir ve morbidite ve mortalite oranlarını düşürdüğü kanıtlanmıştır (155). ADEİ, MI boyutunu arttıran Ang II'nin oluşumundan sorumlu olan ADE'yi inhibe ederler. ADEİ, Ang II düzeyini azaltarak ve Ang (1-7) düzeyini arttırarak miyokardiyal İ/RH'yi azalttığı gösterilmiştir.

Miyokardiyal İ/RH'den kalbi korumak için ADEİ'nin etki mekanizmasının önemi vurgulanmıştır (156-158).

Bizim de bu çalışmadaki amacımız ratlarda miyokardiyal İ/R nekrozunda AT<sub>1</sub> selektif blokeri losartan, ADE inhibitörü kaptopril, AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21 ve MAS reseptör agonisti AVE 0991'in etkilerinin karşılaştırmasıdır.

Çalışmada nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı yüzdeleri karşılaştırıldığında Mİ/R grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 4.4, Şekil 4.5). Grupların nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı oranları, ilaç uygulanan gruplarda Mİ/R grubuna göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Nekroz alanındaki en belirgin azalma AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21 ve MAS reseptör agonisti AVE 0991'in kombine uygulandığı grupta olmuştur. C21 ile AT<sub>2</sub> reseptörünün aktivasyonu ile oluşan kardiyak olumlu etkilerin, AVE 0991 ile MAS reseptörünün aktivasyonu ile desteklenmesi sonucunda; bu grubun nekroz alanının Mİ/R grubu ve ilaç uygulanan diğer gruplara göre küçük olduğu gösterilmiştir.

Macedo ve arkadaşları, 2016 yılında ADE2 aktivatörü bir bileşiğin kardiyomiyosit hipertrofinde kalp koruyucu etkisini bildirmişlerdir (159). Qi ve arkadaşları, 2013 yılında, diminazen aseturatın, ADE2 aktivitesini artırarak iskemi kaynaklı KVH'yı hafiflettiğini bildirmişlerdir. ADE2'nin aktivasyonu, inflamatuvar hücreleri azaltan kanda bulunan endotelyal progenitör hücrelerin aktifleştirilmesine ve kalp kaslarının çevresindeki infarkt bölgesinde kalp progenitör hücrelerin artmasına neden olmuştur (160). ADEİ ve ADE2 aktivatörü ilaçların tek başına veya kombinasyon halinde kullanımı ile birlikte Ang II düzeyini düşürüp, Ang 1-7 düzeyini yükselterek infarkt boyutunu küçülterek miyokardiyal İ/RH'yı azalttığı belirtilmiştir (161). Valsartan gibi Ang II antagonisti ilaçların, Ang II'yi inhibe ederek infarkt boyutunu azalttığı bildirilmiştir. ADEİ grubu ilaçlardan kaptopril ve Ang II antagonisti valsartanın birlikte kullanımının, Ang II seviyesini düşürerek miyokardiyal İ/RH'yı azalttığı da gösterilmiştir (162, 163). Klinik açıdan tekbaşına kullanılmalarından daha üstün olmadığı görülmüştür.

Sharma ve arkadaşları, 1999 yılında, iskemik önkoşullamanın Ang II'nin kalp üzerindeki etkilerine koruyucu rolünü araştırmışlardır ve iskemik önkoşullamanın laktat dehidrogenaz (LDH), CKMB ve infarkt boyutunu azalttığı gösterilmiştir (164). Nunez ve ark. iskemik önkoşullama ile birlikte Ang II ile uyarılan önkoşullamanın mitokondriyal solunum ve kardiyak fonksiyonları etkileyerek kalbi koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir (165). Loot ve ark., 2002'de, Ang (1-7)'nin ratlarda MI'dan sonra kalp

yetmezliğinin gelişimini azalttığını bildirmiştir (166). Trask ve ark., 2007'de Ang (1-7) kalp fonksiyonlarını, KB'yi, kalp hipertrofisini, kalp yetmezliğini ve hücrelerin büyümesini düzenlediğini gözlemlemiştir (167). Ang (1-7)'nin, vasküler düz kaslar, kalp kas hücreleri üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği ve BK ve NO ile endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği rapor edilmiştir (96).

Damarlardaki AT<sub>2</sub> reseptörlerinin stimülasyonu damar direncini ve kapasitesini değiştirerek damarlarda vazodilatasyona neden olur. Hücre kültürü ve izole edilmiş damarlarda yapılan *in vitro* çalışmalar ve farelerde ve sıçanlarda yapılan *in vivo* deneyler, AT<sub>2</sub> reseptör stimülasyonu ve NO/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (168). Bu etkinin doğrudan veya dolaylı olarak BK oluşumu veya endotelial NOS (eNOS) aktivite ve ekspresyonunun artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (169, 170). Damarlarda, AT<sub>1</sub> reseptörünün stimülasyonu ile, AT<sub>2</sub> reseptörü ile oluşan etkilere fizyolojik ve patolojik olarak zıt etkiler oluşmaktadır. Bu durum direkt AT<sub>2</sub> reseptör stimülasyonundan bağımsız mekanizmalarla veya AT<sub>1</sub> reseptörünün fonksiyonel ekspresyonu ve sinyalizasyonu ile çapraz etkileşimler sonucunda ortaya çıkabilir (43). Aortta AT<sub>1</sub> reseptör ekspresyonunun ve Ang II'ye verilen vasküler yanıtın, AT<sub>2</sub> reseptör geni silinmiş farelere göre daha büyük olduğu görülmüştür. Bu durum, AT<sub>1</sub> reseptörünün KB üzerindeki etkisini AT<sub>2</sub> reseptörünün tersine çevireceğini düşündürmektedir (171). Direkt AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21 bileşiğinin vazorelaksasyonu desteklediği *in vitro* olarak gösterilmiştir (74).

Çalışma sonuçlarımıza göre hemodinamik parametrelerden ortalama arteriyel KB değerleri karşılaştırıldığında iskeminin 0., 20. ve 30. dk'ları ile reperfüzyonun 60. dk'sında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken; iskemi öncesi 10., iskemi 10., reperfüzyon 30. ve 120. dk'larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.3). İskeminin 0. dk'sında kaptopril+AVE 0991+MI/R grubu ile losartan+AVE 0991+MI/R grubu hariç diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). İskeminin 20. ve 30. dk'larında kaptopril+AVE 0991+MI/R grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Reperfüzyonun 60. dk'sında kaptopril+AVE 0991+MI/R grubu ile MI/R grubu hariç diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).

Çalışmada hemodinamik parametrelerden KH değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda iskemi sonunda iskemi başlangıcına göre KH değerleri genel anlamda

düşmüştür. 120 dk reperfüzyon sonunda ise deney başlangıcına göre KH değerleri daha düşük bulunmuştur.

Ang II reseptör genleri silinmiş farelerde yapılan çalışmalar vasküler tonun düzenlenmesinde, AT<sub>1</sub> ve AT<sub>2</sub> reseptörleri arasındaki çapraz etkileşim fizyolojik olarak kanıtlanmıştır (43, 172). ARB kullanılarak AT<sub>1</sub> reseptörü inhibe edildiğinde AT<sub>2</sub> reseptörünün stimülasyonu ile oluşan vasküler fonksiyonların baskılanmadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir (170, 173-175). AT<sub>2</sub> reseptör stimülasyonu, natriürezis ile indüklenmiş yetişkin rat, fare ve tavşanlardan izole edilen proksimal tübüllerdeki Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPaz aktivitesini inhibe etmiştir (176).

Miyokardiyal AT<sub>1</sub> reseptör sayısının, MI ve miyokardiyal iskemiden sonra arttığı gösterilmiştir (151). ADEİ veya spesifik Ang II reseptör antagonistleri ile kronik tedavinin, sol ventrikül genişlemesini, kalp yetmezliğini ve İ/RH'yı azalttığı gösterilmiştir (177). Mann ve arkadaşları 2014'te yayımladıkları bir çalışmada akut Ang II'nin, ratlarda MI sonrası İ/RH üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Ang II uygulamasının, İ/R, sham ve MI gruplarında sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Kırmızı hücrelerle perfüze edilen Langendorff düzeneğine asılmış kalplere 60 dk düşük akışlı iskemi ve 30 dk reperfüzyon uygulanıp Ang II infüzyonunun etkileri test edilmiştir. MI grubunun kalplerinin dilate olduğu ve fraksiyonel kısalma ve sistolik elastisitenin azaldığı görülmüştür. MI grubunda sistolik disfonksiyona rağmen, İ/R grubunda fonksiyonel iyileşmenin sham ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Ang II'nin, sham grubunda İ/R performansını önemli ölçüde kötüleştirdiği belirtilmiştir. Ang II'nin çeşitli pH koşulları altında *in vitro* kardiyomiyosit sağkalımı üzerindeki etkisi de test edilmiştir. Asidoz ile birlikte Ang II'nin kardiyomiyosit ölümünü arttırdığı gözlenmiştir. İ/R performansının sham ve MI grubunun kalpleri arasında benzer olduğu ve MI kalplerinin İ/R'ye yanıt olarak Ang II ile indüklenen kardiyak disfonksiyona dirençli olduğu sonucuna varılmıştır (151).

1993 tarihinden itibaren Anabilim Dalımızda ADE inhibitörü kaptopril ve AT<sub>1</sub> reseptör blokeri losartanın etkilerinin araştırıldığı *in vivo* çalışmalarda da bulgularımızı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Sağır, miyokardiyal İ/R oluşturulan ratlarda kaptopril, losartan ve AT<sub>2</sub> reseptör agonisti CGP42112A'nın miyokardiyal infarkt alanı üzerine etkilerini araştırmıştır. Kaptopril, losartan ve CGP42112A uygulanan grupların nekroz alanı/risk alanı oranlarının kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Kaptopril ile Ang II üretiminin azalması, losartan ile AT<sub>1</sub>

reseptörünün bloke edilmesi ve CGP42112A'nin AT<sub>2</sub> reseptörü üzerindeki agonistik etkisi sonucunda kalbi koruyucu etki gösterdikleri bildirilmiştir. Bu ilaçların kalp koruyucu etki mekanizmaları arasında Ang II'nin konsantrasyonunun azaltılması, Ang II'nin istenmeyen etkilerinin AT<sub>1</sub> reseptörü ile bloke edilmesi veya AT<sub>2</sub> reseptörünün aktivasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (3). Taşdemir ve arkadaşları, ratlarda miyokardiyal İ/R modelinde kaptopril, losartan ve PD123319'un infarkt alanı üzerindeki etkilerinde BK'nın rolünü araştırmışlardır. Çalışmada ratların sol koroner arterin inen dalına 30 dk iskemi 2 saat reperfüzyon uygulanarak nekroz oluşturularak EKG değişiklikleri, KB ve kalp hızını ölçmüşlerdir. İntravenöz olarak uygulanan kaptopril (3mg/kg), losartan (2mg/kg), PD123319 (20 µg/kg/dk), BK (40 µg/kg) ve HOE 140 (BK B2 reseptör blokleri) etkileri karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Nekroz alanı/total kalp alanı oranlarının, BK, kaptopril, losartan ve PD123319+BK gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde küçük olduğu bildirilmiştir. Bu oranın kaptopril+HOE140 grubunda, kaptoprile grubuna göre, losartan+HOE140 grubunda, losartan grubuna göre büyük olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda, BK'nın miyokardiyal İ/RH'de kalbi koruyucu etkisinin olduğu vurgulanmıştır. Kaptopril ve losartanın kalbi koruyucu etkilerinin HOE140 ile azalmış olmasından dolayı, bu ilaçların BK dışında yolaklar ile terapötik etkisini gösterdiği belirtilmiştir (197). Parlakpınar ve arkadaşları 2011 yayımladıkları çalışmada kaptopril, losartan ve AT<sub>2</sub> reseptör blokleri PD123319'un Mİ/R oluşturulmuş ratlarda infarkt boyutuna etkilerini araştırmışlardır. Losartan ve kaptopril uygulanan gruplardaki ratların miyokardiyal infarkt boyutları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalırken; PD123319 ve PD123319+losartan uygulanan grupta anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Kaptopril ve losartanın miyokardiyal İ/RH'dan koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir. PD123319 ile AT<sub>2</sub> reseptörlerinin blokajı ile losartanın infarkt boyutu üzerindeki olumlu etkisi ortadan kaybolmuştur. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonu AT<sub>1</sub> reseptörlerinin tersine potansiyel olarak kalbi koruyucu etkili olabileceği belirtilmiştir (16). Ozer ve arkadaşlarının ratlar ile yaptıkları çalışmada, kaptopril ile losartanın İ/R'ye bağlı aritmiler ve nekroz üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Aritmilere etkilerini karşılaştırmak için sol ana koroner arterin, 7 dk oklüzyonu ve 7 dk reperfüzyonu sırasında oluşan aritmiler değerlendirilmiştir. Kaptopril (3 mg/kg) veya losartan (0.2 ve 2 mg/kg) oklüzyondan 10 dk önce i.v. olarak uygulanmıştır. 30 dk iskemi 120 dk reperfüzyon ile nekroz oluşturulmuştur. Kaptopril uygulanan grupta ventriküler fibrilasyon (VF) insidansı,

irreversibl VF'e bağlı ölüm görölme sıklığı ve ventriküler ektopik atım (VEB) sayılarını anlamlı ölçüde azalmıştır. Losartan, 2 mg/kg dozunda, reperfüzyondaki VEB sayılarını ve ventrikül taşikardisi insidansını azaltırken; 0.2 mg/kg dozunda, aritmiler üzerine herhangi bir etki gözlenmemiştir. Hem losartan ve hem de kaptopril kontrol grubuna göre İ/R kaynaklı nekroz alanını azaltmıştır. Çalışma sonunda, kaptopril, losartana göre İ/R'ye bağlı aritmileri önleme ve özellikle de irreversible VF'e bağlı ölüm görölme sıklığını ve nekroz alanını azaltma bakımından daha etkili olduğu bildirilmiştir (17).

C21'in *in vivo* etkilerinin araştırıldığı çalışmalardan elde edilen bulgular da sonuçlarımızı desteklemektedir. Kaschina ve arkadaşları, AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21'in ratlarda oluşturulan MI modelinde infarkt boyutunu azalttığı ve MI sonrası sistolik ve diastolik fonksiyonların iyileşmesine katkı sağladığını rapor etmişlerdir (73). C21, proinflamatuvar sitokinleri, TNF- $\alpha$  ile indüklenmiş interlökin (IL)-6'yı, monosit kemoatraktant protein-1'i ve protein fosfatazlarının aktivasyonu yoluyla NF $\kappa$ B 'yi ve *in vitro* ve *in vivo* olarak epoksieikozatrienoik asitlerin sentezini uyardığı belirtilmiştir (178). C21'in renovasküler HT'de, KB'den bağımsız olarak erken renal inflamatuvar yanıtları azalttığı bildirilmiştir (69). İnme oluşumuna yatkın spontan hipertansif ratlarda, tek başına veya losartanla kombine kullanımında C21'in oksidatif stresi, kollajen içeriği, fibronektin ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak endotel fonksiyonu ve vasküler kompozisyon ve mekaniğini geliştirdiği rapor edilmiştir (179). 2013 yılında Hrenak ve arkadaşları, doksorubisin (DOX) ile nefrotoksisite oluşturulmuş ratlarda kaptopril, olmesartan, melatonin and C21'in koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Dört haftalık DOX uygulamasından sonra KB ve oksidatif stres seviyesinin yükseldiği, glomerüler yoğunluğun azaldığı ve glomerül boyutunun ise arttığı bildirilmiştir. Kaptopril, olmesartan ve melatonin uygulamasının, DOX'un neden olduğu sistolik KB artışını önlediği belirtilmiştir. Bu 4 maddenin hepsinin oksidatif yük seviyesini önemli ölçüde azalttığı ve glomerüler yoğunluğun azalmasını ve glomerüler büyüklüğün artmasını önlediği belirtilmiştir. Kaptopril, olmesartan, melatonin ve C21'in DOX kaynaklı nefrotoksisitede benzer düzeyde renoprotektif etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (180). Gao ve arkadaşları, 2014 yılında ratlarda koroner arter ligasyonu ile kalp yetmezliği oluşturulmuş ratlarda C21'in etkisini araştırmışlar. C21 uygulanan gruptaki ratlarda arteriyel barorefleks duyarlılığı geliştini belirtmişlerdir. Santral AT<sub>2</sub> reseptörünün C21 ile aktivasyonu, kalp yetmezliği bulunan ratlarda barorefleks duyarlılığını iyileştirerek sempatik outputu baskılayarak faydalı etkiler oluşturmuştur

(181). 2018’de Lange ve arkadaşları, ratlardan izole edilen aort segmentlerinin elastaz ile perfüze edilmesiyle oluşturulan abdominal anevrizma modelinde C21’in etkisini araştırmışlardır. Anevrizma indüksiyonundan sonra, infrarenal kan hızı ve aortik distensibilite azalırken, aort duvar sertliğinin arttığı gözlenmiştir. C21 uygulanan ratlarda bu değişiklikler anlamlı ölçüde düzelirken, KB ve kardiyak kontraktilitenin değişmediği belirtilmiştir. Aortta IL-1 $\beta$ , NF $\kappa$ B, matriks metalloproteinaz 9, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$ 1 protein ekspresyonunun C21 uygulanan grupta kontrol grubuna göre down regüle edildiği bildirilmiştir. C21 ile AT<sub>2</sub> reseptör stimülasyonunun ekstraselüler matriks degradasyonunu önlediği, aortun vasküler bütünlüğünü koruduğu ve abdominal aort anevrizma gelişimin önlediği rapor edilmiştir (182). C21 ve telmisartan kombinasyonunun, kaspaz aracılı apoptozu iyileştirerek tip 2 diyabetik nefropatiyi hafiflettiği belirtilmiştir. Telmisartanın antiapoptotik ve antiinflamatuvar etkileri, C21 ile kaspaz 8, kaspaz 7 ve kaspaz 3 gibi apoptotik belirteçlerin ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi NF $\kappa$ B aracılı inflamatuvar moleküllerin ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu sonucunda artmıştır (183). Fouda ve arkadaşları, middle serebral arter oklüzyonu ile İ/R modeli oluşturulan ratlarda C21’in gösterdiği nöroprotektif etkide IL-10’un rolünü araştırmışlardır. C21 uygulaması, salin uygulanan grupla karşılaştırıldığında infarkt büyüklüğünü azaltmış, fonksiyonel sonucu iyileştirmiş ve iskemik hemisferde proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ ’yı azalmıştır. Anti-IL-10 ve C21 kombine tedavisinin, C21’in oluşturduğu infarkt boyutu ve inflamasyondaki azalmayı ve davranışsal outputtaki düzelmeyi bloke ettiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada C21 uygulamasının nöronal sağkalımı artırdığı, oksijen glukoz yokluğu reoksijenasyon sonrası gelişen hücre apoptozunu *in vitro* olarak azalttığı rapor edilmiştir. C21’in IL-10 aracılığıyla dolaylı olarak nöroprotektif etkisi vurgulanmıştır (184). Ulutaş-Kurnaz ve arkadaşları, isoproterenol ile kalp yetmezliği oluşturulmuş ratlarda valsartan ve C21’in kardiyak hasardan koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada ekokardiyografik ve biyokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre C21 ve valsartan kalp yetmezliğinden koruyucu etki göstermiştir. Histopatolojik bulgularda ise C21 ve valsartan+C21 kombine uygulanan grupların sadece valsartan uygulanan gruba göre kalp yetmezliği gelişimini daha fazla önlemiştir. Çalışma sonunda, valsartanın AT<sub>1</sub> reseptörlerine antagonistik, C21’in ise AT<sub>2</sub> reseptörlerine agonistik etki göstererek Ang II’nin zararlı etkilerinden kalbi koruduğu belirtilmiştir (185).

AVE 0991'in kardiyovasküler etkilerinin araştırıldığı çalışma bulguları da elde ettiğimiz verileri desteklemektedir. Ma ve arkadaşları nonpeptit yapıda Ang (1-7) analogu olan AVE 0091'in kardiyak hipertrofi oluşturulmuş farelerdeki oksidatif stresi azaltıcı etkilerini araştırmışlardır. AVE 0991'in sol ventrikül ağırlığı ve sol ventrikül diyastol sonu çapındaki azalış ve ejeksiyon fraksiyonunda artış ile karakterize edilen sol ventrikül hipertrofisi ve kalp fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, AVE 0991'in ortalama miyosit çapını önemli ölçüde down regüle ettiği ve hipertrofik markırların gen ekspresyonunu zayıflattığı bildirilmiştir. AVE 0991, NADPH oksidaz 2 ve 4 ekspresyonunu inhibe ederek kardiyak hipertrofi oluşturulmuş farelerinin oksidatif stresini azalttığı belirtilmiştir. Çalışma sonunda AVE 0991'in oksidatif stresi azaltarak kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği ve kardiyak hipertrofi üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (186). Suski ve arkadaşları, Ang (1-7) peptidomimetik AVE 0991'in, yaygın olarak kullanılan ateroskleroz (apoE (-/-) faresi) hayvan modelindeki böbrek mitokondriyal proteomuna etkilerini araştırmışlardır. Antioksidan enzimler, apoptoz düzenleyicileri, inflamatuvar faktörler ve metabolik enzim gruplarına ait proteinler değiştirilerek ateroskleroz oluşturulmuş apoE (-/-) farelerinde AVE 0991'in antiaterosklerotik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (187). Cunha ve arkadaşları renovasküler hipertansif ratlarda AVE 0991'in kardiyak remodeling ve barorefleks duyarlılığının iyileştirilmesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. AVE 0991 uygulanan hipertansif ratlarda hem bradikardi ve taşikardi bileşenlerin barorefleks duyarlılığının, normotansif sham grubundaki ratlarla benzer olduğu belirtilmiştir. Yüksek doz (3 mg/kg) AVE 0991 uygulamasının antihipertansif etki gösterdiği bildirilmiştir. AVE 0991 uygulanan hipertansif ratların kalp ağırlığı, miyokardiyal liflerin kalınlığı, inflamatuvar hücre sayısı ve kollajen birikimi alanının azaldığı rapor edilmiştir. Çalışma sonunda, AVE 0991 ile yapılan oral tedavinin, KB'yi azalttığını ve renovasküler hipertansif ratlarda barorefleks duyarlılığını geliştirdiği vurgulanmıştır (188). Jawien ve arkadaşları apoE geni silinerek ateroskleroz oluşturulmuş farelerde AVE 0991, nebivolol and doksisisiklinin inflamatuvar mediyatörler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Serum amiloid A, monosit kemoatraktan protein-1, IL-6 ve IL-12 gibi inflamatuvar indikatörlerin AVE 0991 ile azaldığı gösterilmiştir (189). Singh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda AVE 0991'in kardiyorenal koruyucu etkilerinin olası mekanizmalarını Langendorff düzeneğinde *in vitro* olarak açıklamaya çalışmışlardır. AVE 0991 uygulamasının, sol ventrikül gelişim basıncını ve sol ventrikül basıncı artış ve



azalış oranlarını artırdığı ve sol ventrikül end diastol basıncını azalttığı belirtilmiştir (190). Carvalho ve arkadaşları AVE 0991'in normotansif ratlarda MAS aracılı BK ile ilişkisini araştırmışlardır. AVE 0991, intra-arteriyel veya intravenöz BK'nın etkisini potansiyalize ettiğini belirtmişlerdir. AVE 0991'in plazma ADE aktivitesini *in vitro* olarak veya Ang I'in presör etkisini *in vivo* olarak inhibe etmediği kanıtlanmıştır. AVE 0991 ve BK'nın NO salınımı üzerinde sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Çalışma sonunda AVE 0991'in ADE'den bağımsız olarak MAS reseptörü aracılığıyla NO ile BK'nın etkisini potansiyelize ettiği belirtilmiştir (84). Zhou ve arkadaşları AT<sub>2</sub> ve MAS reseptörlerinin, transvers aort konstriksiyonu ile indüklenen artan aort dilatasyonu ve remodelingi üzerindeki rolünü araştırmışlardır. Çalışmada kaptoprilin, sistolik KB'yi losartan ile aynı seviyede düşürdüğü, ancak aort dilatasyonu, adventisyal inflamasyon, medial kollajen birikimi, elastin kırılması veya matriks metalloproteinaz-9 (Mmp9) ekspresyonunu transvers aort konstriksiyonu uygulanan fareler ile karşılaştırıldığında azalttığı belirtilmiştir. Kaptopril ile C21'in birlikte uygulanması, aort dilatasyonu, medial kollajen içeriği, elastin kopmaları ve Mmp9 ekspresyonunu azaltırken kaptoprilin AVE 0991 ile birlikte verilmesi aort dilatasyonunu tersine çevirmeyip aort remodelinginde istenmeyen değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Sadece C21 uygulamasının aort genişlemesi, KB, elastin kırılması veya Mmp9 ekspresyonu üzerinde hiçbir etki göstermediği vurgulanmıştır. Çalışma sonunda AT<sub>1</sub> reseptör sinyali engellendiğinde, AT<sub>2</sub> reseptör aktivasyonunun transvers aort konstriksiyonu ile meydana gelen aort genişlemesini önlemek için önemli bir modülatör olduğu belirtilmiştir (191)..

Sonuç olarak, bu *in vivo* deneysel çalışmada ratta Mİ/R'nin neden olduğu nekroz modelinde ADE inhibisyonu, AT<sub>1</sub> reseptör blokajı, AT<sub>2</sub> ve MAS reseptör aktivasyonunun kalp üzerindeki koruyucu etkileri gösterilmiştir. C21 ve AVE 0991'in kombine uygulandığı grupta en düşük nekroz alanının ölçülmüş olması AT<sub>2</sub> ve MAS reseptörler agonistlerinin sinerjik etki oluşturduğunu göstermektedir. AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21 ve MAS reseptör agonisti AVE 0991'in klinikte kardiyovasküler bir endikasyon dahilinde kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ilaçların MI sonrası kronik dönemde etkinliklerinin tespit edilebilmesi için Mİ/R uygulanmış ratların gerekli cerrahi kapatmalar ve operasyon sonrası uygun bakım neticesinde yaşatılması gerekmektedir. Piyasada halihazırda bulunan losartan ve kaptopril müstahzarları ile birlikte etkilerini araştırdığımız diğer iki ajanın çeşitli kombine kullanımları ile etkinliğinin tespit edilmesi gerekliliği görüşünderiz. Bununla beraber; melatonin gibi

antioksidanların, beta blokerlerin, diüretiklerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, renin sentez inhibitörlerinin, diğer AT<sub>1</sub> ve MAS reseptör agonistlerinin kombine uygulamalarının Mİ/RH üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar devam ettirilmelidir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 1. Kan Basıncı

Ortalama arteriyel KB açısından, iskeminin 0., 20. ve 30. dk'ları ile reperfüzyonun 60. dk'sında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ); iskemi öncesi 10., iskemi 10., reperfüzyon 30. ve 120. dk'larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

### 2. Kalp Hızı

Kalp hızı açısından iskeminin 0. ve 10. dk'ları ile reperfüzyonun 30. ve 60. dk'larında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ); iskemi öncesi 10., iskemi 20. ve 30., reperfüzyon 120. dk'larda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

### 3. Nekroz/Risk alan oranı

Nekroz alanı/risk alanı ve nekroz alanı/toplam kalp alanı yüzdeleri karşılaştırıldığında Mİ/R grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Deney gruplarının nekroz alanı/risk alanı oranları; Mİ/R:%48.9±8.8; C21+Mİ/R:%31.1±7.8; AVE 0991+Mİ/R:%29.9±4.8; C21+AVE 0991+Mİ/R:%28.2±3.3; Losartan+ AVE 0991+Mİ/R:%30.8±5.8; Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R:%31.7±7.7 şeklinde hesaplanmıştır.

Deney gruplarının nekroz alanı/toplam kalp alanı oranları; Mİ/R:%33.6±5.8; C21+Mİ/R:%20.0±6.5; AVE 0991+Mİ/R:%21.9±5.6; C21+AVE 0991+Mİ/R:%17.5±4.4; Losartan+AVE 0991+Mİ/R:%18.9±4.7; Kaptopril+AVE 0991+Mİ/R:%20.4±5.4 şeklinde hesaplanmıştır.

### 4. Öneriler

ADEİ ilaçlar ile Ang II oluşumunun inhibisyonu veya ARB ilaçlar ile AT<sub>1</sub> reseptörünün blokajına dayanan mevcut farmakolojik tedaviler, KVH'nın tedavisinde oldukça önemlidir. ARB ilaçlar, MAS aktivasyonuna yol açan Ang- (1-7) plazma seviyelerini önemli ölçüde artırır. Nonpeptid yapıda MAS reseptör agonisti AVE 0991 MAS reseptörlerinin aktivasyonu ve AT<sub>2</sub> reseptör agonisti C21 ile AT<sub>2</sub> reseptörlerinin aktivasyonunun kalpte koruyucu etkileri deneysel çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla gösterilmiştir. Daha önce miyokardiyal İ/RH'ye karşı farmakolojik etkileri kanıtlanmış olan ADE inhibisyonu ve AT<sub>1</sub> reseptör blokajının kalp üzerindeki olumlu etkileri tarafımızca tekrar ortaya konulmuştur. Bu çalışmada farmakolojik etkisi araştırılan 4 ilaç

molekölü deney protokolümüzde yer alan gruplar dışında kombine kullanımların yer aldığı grupları içeren ileri çalışmalarla desteklenebilir. Bununla birlikte tasarlanacak yeni çalışmalarda diğer AT<sub>2</sub> reseptör agonistleri (LP2 ve MP-157 gibi) ve MAS reseptör agonistlerinin (Ang (1-7)-siklodekstrin ve CGEN-856S gibi) etkisi araştırılabilir. Çalışmalara selektif AT<sub>2</sub> reseptör blokajı yapan (EMA401) veya MAS antagonisti ilaçlar (A-779) eklenerek diğer RAS yolaklarının tedaviye katkıları hakkında araştırmalar yapılabilir.

Ayrıca, deney sonunda ratlardan alınacak kan örneklerinde troponin, miyoglobin, total kreatin kinaz gibi kardiyak biyomarkırların analizi rat spesifik kitler kullanılarak yapılabilir.

Kalp dilimlerindeki nekroz alanı ölçümlerinde hassasiyeti artırmak için çözünürlüğü yüksek dijital fotoğraf makinası tercih edilebilir. Risk alanının tayin etmek için floresans partiküllerin sınırladığı alanın çiziminde ultraviyole ışığı kullanmak yerine Evans mavisi veya metilen mavisi gibi görünür ışıkta çizime imkan veren boyama yöntemleri denenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, Murray CJ. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015, 132(17): 1667-78.
2. Dugani SB, Moran AE, Bonow RO, Gaziano TA. Ischemic heart disease: cost-effective acute management and secondary prevention. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R (eds). *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*, 3<sup>rd</sup> ed. Washington (DC), The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017: 1-3.
3. Sağır M. In vivo sıçanda miyokardiyal iskemi-reperfüzyon nekrozunda losartan, kaptopril ve anjiotensin II tip 2 reseptör agonistinin (CGP42112A) etkileri. Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2013.
4. Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39(5): 747-53.
5. Gottlieb RA. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011, 16(3-4): 233-8.
6. Lopez-Neblina F, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J Invest Surg* 2005, 18(6): 335-50.
7. Ling Q, Yu X, Wang T, Wang SG, Ye ZQ, Liu JH. Roles of the exogenous H<sub>2</sub>S-mediated SR-A signaling pathway in renal ischemia/reperfusion injury in regulating endoplasmic reticulum stress-induced autophagy in a rat model. *Cell Physiol Biochem* 2017, 41(6): 2461-74.
8. Zhu J, Yao K, Wang Q, Guo J, Shi H, Ma L, Liu H, Gao W, Zou Y, Ge J. Ischemic postconditioning-regulated mir-499 protects the rat heart against ischemia/reperfusion injury by inhibiting apoptosis through PDCD4. *Cell Physiol Biochem* 2016, 39(6): 2364-80.
9. Kim CR, Kim JH, Park HL, Park CK. Ischemia reperfusion injury triggers TNF $\alpha$  induced-necroptosis in rat retina. *Curr Eye Res* 2017, 42(5): 771-9.
10. Linkermann A, Hackl MJ, Kundendorf U, Walczak H, Krautwald S, Jevnikar AM. Necroptosis in immunity and ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2013, 13(11): 2797-804.
11. Dell'Italia LJ. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. *Circ Res* 2011, 109(4): 437-52.

12. Jones ES, Vinh A, McCarthy CA, Gaspari TA, Widdop RE. AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 2008, 120(3): 292-316.
13. Gironacci MM, Cerniello FM, Longo Carbajosa NA, Goldstein J, Cerrato BD. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin Sci (Lond)* 2014, 127(5): 295-306.
14. Fraga-Silva RA, Ferreira AJ, Dos Santos RA. Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013, 15(1): 31-8.
15. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep* 2014, 16(3): 420.
16. Parlakpınar H, Ozer MK, Acet A. Effects of captopril and angiotensin II receptor blockers (AT1, AT2) on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size. *Cytokine* 2011, 56(3): 688-94.
17. Ozer MK, Sahna E, Birincioglu M, Acet A. Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats. *Pharmacol Res* 2002, 45(4): 257-63.
18. Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A. Protective effect of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs? *Free Radic Res* 1997, 27(4): 389-96.
19. Birincioglu M, Olmez E, Aksoy T, Acet A. The role of prostaglandin synthesis stimulation in the protective effect of captopril on ischaemia-reperfusion arrhythmias in rats in vivo. *Pharmacol Res* 1997, 36(4): 299-304.
20. Olmez E, Birincioglu M, Aksoy T, Acet A. Effects of captopril on ischaemia-reperfusion-induced arrhythmias in an in vivo rat model. *Pharmacol Res* 1995, 32(1-2): 37-41.
21. House W. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. 2013.
22. Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, Vallance P. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999, 353(9156): 925.
23. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. *J Ginseng Res* 2014, 38(3): 161-6.
24. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, Keil U. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival,

event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000, 355(9205): 688-700.

25. Kim JH. Cardiovascular Diseases and Panax ginseng: a review on molecular mechanisms and medical applications. *J Ginseng Res* 2012, 36(1): 16-26.

26. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan B. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill Education, 2017: 471-89.

27. Campbell DJ. Clinical relevance of local Renin Angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014, 5113.

28. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2014, 63(6): 1138-47.

29. Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from in vitro studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* 2008, 93(5): 557-63.

30. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21(7): 1093-6.

31. Kobori H, Urushihara M. Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease. *Pflugers Arch* 2013, 465(1): 3-12.

32. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* 2012, 105(6-7): 373-85.

33. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Wittteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006, 98(9): 1123-33.

34. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Guilloteau G, Chatellier G, Alhenc-Gelas F, Marre M. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12(3): 541-9.

35. Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep* 2014, 16(6): 433.

36. Ferrario CM, Ahmad S, Nagata S, Simington SW, Varagic J, Kon N, Dell'italia LJ. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014, 126(7): 461-9.

37. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006, 86(3): 747-803.

- 38.** Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998, 40(2): 375-9.
- 39.** Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond. *Circ Res* 2013, 113(1): 78-87.
- 40.** Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, 292(1): C82-97.
- 41.** Kim KS, Abraham D, Williams B, Violin JD, Mao L, Rockman HA. beta-Arrestin-biased AT1R stimulation promotes cell survival during acute cardiac injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012, 303(8): H1001-10.
- 42.** Goupil E, Laporte SA, Hebert TE. GPCR heterodimers: asymmetries in ligand binding and signalling output offer new targets for drug discovery. *Br J Pharmacol* 2013, 168(5): 1101-3.
- 43.** Padia SH, Carey RM. AT2 receptors: beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch* 2013, 465(1): 99-110.
- 44.** Bosnyak S, Jones ES, Christopoulos A, Aguilar MI, Thomas WG, Widdop RE. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at AT1 and AT2 receptors. *Clin Sci (Lond)* 2011, 121(7): 297-303.
- 45.** Wright JW, Kawas LH, Harding JW. A Role for the Brain RAS in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013, 4158.
- 46.** Rhaleb NE, Peng H, Yang XP, Liu YH, Mehta D, Ezan E, Carretero OA. Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Circulation* 2001, 103(25): 3136-41.
- 47.** Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998, 97(22): 2202-12.
- 48.** Csajka C, Buclin T, Brunner HR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997, 32(1): 1-29.
- 49.** Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Group LS. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan



Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359(9311): 995-1003.

**50.** Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999, 29(2): 334-9.

**51.** Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingler GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000, 355(9215): 1582-7.

**52.** Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial I. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003, 349(20): 1893-906.

**53.** Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Tsikas D, Boger RH, Forssmann WG, Drexler H, Schieffer B. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002, 90(7): 770-6.

**54.** Unger T, Steckelings U, Dzau V. The angiotensin AT<sub>2</sub> receptor: from enigma to therapeutic target. *The Protective Arm of the Renin–Angiotensin System: Functional Aspects and Therapeutic Implications Oxford, UK: Elsevier* 2015, 1-9.

**55.** Verdonk K, Danser AH, van Esch JH. Angiotensin II type 2 receptor agonists: where should they be applied? *Expert Opin Investig Drugs* 2012, 21(4): 501-13.

**56.** Yoshikawa M, Ohinata K, Yamada Y. The pharmacological effects of novokinin; a designed peptide agonist of the angiotensin AT<sub>2</sub> receptor. *Curr Pharm Des* 2013, 19(17): 3009-12.

**57.** Wakasa Y, Zhao H, Hirose S, Yamauchi D, Yamada Y, Yang L, Ohinata K, Yoshikawa M, Takaiwa F. Antihypertensive activity of transgenic rice seed containing an 18-repeat novokinin peptide localized in the nucleolus of endosperm cells. *Plant Biotechnol J* 2011, 9(7): 729-35.

**58.** Wan Y, Wallinder C, Plouffe B, Beaudry H, Mahalingam AK, Wu X, Johansson B, Holm M, Botoros M, Karlen A, Pettersson A, Nyberg F, Fandriks L, Gallo-Payet N,

Hallberg A, Alterman M. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT<sub>2</sub> receptor agonist. *J Med Chem* 2004, 47(24): 5995-6008.

**59.** Wan Y, Wallinder C, Johansson B, Holm M, Mahalingam AK, Wu X, Botros M, Karlen A, Pettersson A, Nyberg F, Fandriks L, Hallberg A, Alterman M. First reported nonpeptide AT<sub>1</sub> receptor agonist (L-162,313) acts as an AT<sub>2</sub> receptor agonist in vivo. *J Med Chem* 2004, 47(6): 1536-46.

**60.** Blankley CJ, Hodges JC, Klutchko SR, Himmelsbach RJ, Chucholowski A, Connolly CJ, Neergaard SJ, Van Nieuwenhze MS, Sebastian A, Quin J, 3rd, et al. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT<sub>2</sub> subtype. *J Med Chem* 1991, 34(11): 3248-60.

**61.** Nag S, Khan MA, Samuel P, Ali Q, Hussain T. Chronic angiotensin AT<sub>2</sub>R activation prevents high-fat diet-induced adiposity and obesity in female mice independent of estrogen. *Metabolism* 2015, 64(7): 814-25.

**62.** Nakaoka H, Mogi M, Kan-No H, Tsukuda K, Ohshima K, Wang XL, Chisaka T, Bai HY, Shan BS, Kukida M, Iwanami J, Horiuchi M. Angiotensin II type 2 receptor signaling affects dopamine levels in the brain and prevents binge eating disorder. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015, 16(4): 749-57.

**63.** Ohshima K, Mogi M, Jing F, Iwanami J, Tsukuda K, Min LJ, Ogimoto A, Dahlof B, Steckelings UM, Unger T, Higaki J, Horiuchi M. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation ameliorates insulin resistance in type 2 diabetes mice with PPAR<sub>γ</sub> activation. *PLoS One* 2012, 7(11): e48387.

**64.** Shao C, Yu L, Gao L. Activation of angiotensin type 2 receptors partially ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male rats by islet protection. *Endocrinology* 2014, 155(3): 793-804.

**65.** Ali Q, Patel S, Hussain T. Angiotensin AT<sub>2</sub> receptor agonist prevents salt-sensitive hypertension in obese Zucker rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015, 308(12): F1379-85.

**66.** Kemp BA, Howell NL, Keller SR, Gildea JJ, Padia SH, Carey RM. AT<sub>2</sub> Receptor Activation Prevents Sodium Retention and Reduces Blood Pressure in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Circ Res* 2016, 119(4): 532-43.

**67.** Brouwers S, Smolders I, Massie A, Dupont AG. Angiotensin II type 2 receptor-mediated and nitric oxide-dependent renal vasodilator response to compound 21

unmasked by angiotensin-converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats in vivo. *Hypertension* 2013, 62(5): 920-6.

**68.** Brouwers S, Smolders I, Wainford RD, Dupont AG. Hypotensive and sympathoinhibitory responses to selective central AT<sub>2</sub> receptor stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 2015, 129(1): 81-92.

**69.** Matavelli LC, Huang J, Siragy HM. Angiotensin AT<sub>2</sub> receptor stimulation inhibits early renal inflammation in renovascular hypertension. *Hypertension* 2011, 57(2): 308-13.

**70.** Patel SN, Ali Q, Hussain T. Angiotensin II Type 2-Receptor Agonist C21 Reduces Proteinuria and Oxidative Stress in Kidney of High-Salt-Fed Obese Zucker Rats. *Hypertension* 2016, 67(5): 906-15.

**71.** Paulis L, Becker ST, Lucht K, Schwengel K, Slavic S, Kaschina E, Thone-Reineke C, Dahlof B, Baulmann J, Unger T, Steckelings UM. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in Nomega-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension: the effect on pulse wave velocity and aortic remodeling. *Hypertension* 2012, 59(2): 485-92.

**72.** Shum M, Pinard S, Guimond MO, Labbe SM, Roberge C, Baillargeon JP, Langlois MF, Alterman M, Wallinder C, Hallberg A, Carpentier AC, Gallo-Payet N. Angiotensin II type 2 receptor promotes adipocyte differentiation and restores adipocyte size in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013, 304(2): E197-210.

**73.** Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, Sommerfeld M, Kemnitz UR, Curato C, Namsolleck P, Tschöpe C, Hallberg A, Alterman M, Hucko T, Paetsch I, Dietrich T, Schnackenburg B, Graf K, Dahlof B, Kintscher U, Unger T, Steckelings UM. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008, 118(24): 2523-32.

**74.** Bosnyak S, Welungoda IK, Hallberg A, Alterman M, Widdop RE, Jones ES. Stimulation of angiotensin AT<sub>2</sub> receptors by the non-peptide agonist, Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010, 159(3): 709-16.

**75.** Leblanc S, Battista MC, Noll C, Hallberg A, Gallo-Payet N, Carpentier AC, Vine DF, Baillargeon JP. Angiotensin II type 2 receptor stimulation improves fatty acid ovarian

uptake and hyperandrogenemia in an obese rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2014, 155(9): 3684-93.

**76.** Koulis C, Chow BS, McKelvey M, Steckelings UM, Unger T, Thallas-Bonke V, Thomas MC, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ. AT2R agonist, compound 21, is reno-protective against type 1 diabetic nephropathy. *Hypertension* 2015, 65(5): 1073-81.

**77.** Wiemer G, Dobrucki LW, Louka FR, Malinski T, Heitsch H. AVE 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1-7) on the endothelium. *Hypertension* 2002, 40(6): 847-52.

**78.** Santos RA, Ferreira AJ. Pharmacological effects of AVE 0991, a nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor agonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2006, 24(3-4): 239-46.

**79.** da Costa Goncalves AC, Fraga-Silva RA, Leite R, Santos RA. AVE 0991, a non-peptide Mas-receptor agonist, facilitates penile erection. *Exp Physiol* 2013, 98(3): 850-5.

**80.** Pinheiro SV, Simoes e Silva AC, Sampaio WO, de Paula RD, Mendes EP, Bontempo ED, Pesquero JB, Walther T, Alenina N, Bader M, Bleich M, Santos RA. Nonpeptide AVE 0991 is an angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist in the mouse kidney. *Hypertension* 2004, 44(4): 490-6.

**81.** Faria-Silva R, Duarte FV, Santos RA. Short-term angiotensin(1-7) receptor MAS stimulation improves endothelial function in normotensive rats. *Hypertension* 2005, 46(4): 948-52.

**82.** Ferreira AJ, Jacoby BA, Araujo CA, Macedo FA, Silva GA, Almeida AP, Caliari MV, Santos RA. The nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist AVE-0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292(2): H1113-9.

**83.** Ferreira AJ, Oliveira TL, Castro MC, Almeida AP, Castro CH, Caliari MV, Gava E, Kitten GT, Santos RA. Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991. *Life Sci* 2007, 81(11): 916-23.

**84.** Carvalho MB, Duarte FV, Faria-Silva R, Fauler B, da Mata Machado LT, de Paula RD, Campagnole-Santos MJ, Santos RA. Evidence for Mas-mediated bradykinin potentiation by the angiotensin-(1-7) nonpeptide mimic AVE 0991 in normotensive rats. *Hypertension* 2007, 50(4): 762-7.

- 85.** Benter IF, Yousif MH, Anim JT, Cojocel C, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents development of severe hypertension and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with L-NAME. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 290(2): H684-91.
- 86.** Singh Y, Singh K, Sharma PL. Effect of combination of renin inhibitor and Mas-receptor agonist in DOCA-salt-induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem* 2013, 373(1-2): 189-94.
- 87.** Jawien J, Toton-Zuranska J, Gajda M, Niepsuj A, Gebska A, Kus K, Suski M, Pyka-Fosciak G, Nowak B, Guzik TJ, Marcinkiewicz J, Olszanecki R, Korbut R. Angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist ameliorates progress of atherosclerosis in apoE-knockout mice. *J Physiol Pharmacol* 2012, 63(1): 77-85.
- 88.** Klein N, Gembardt F, Supe S, Kaestle SM, Nickles H, Erfinanda L, Lei X, Yin J, Wang L, Mertens M, Szaszi K, Walther T, Kuebler WM. Angiotensin-(1-7) protects from experimental acute lung injury. *Crit Care Med* 2013, 41(11): e334-43.
- 89.** Rodrigues-Machado MG, Magalhaes GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliari MV, Oliveira ML, Cara DC, Noviello ML, Marques FD, Pereira JM, Lautner RQ, Santos RA, Campagnole-Santos MJ. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodelling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol* 2013, 170(4): 835-46.
- 90.** Silveira KD, Barroso LC, Vieira AT, Cisalpino D, Lima CX, Bader M, Arantes RM, Dos Santos RA, Simoes ESAC, Teixeira MM. Beneficial effects of the activation of the angiotensin-(1-7) MAS receptor in a murine model of adriamycin-induced nephropathy. *PLoS One* 2013, 8(6): e66082.
- 91.** Lemos VS, Silva DM, Walther T, Alenina N, Bader M, Santos RA. The endothelium-dependent vasodilator effect of the nonpeptide Ang(1-7) mimic AVE 0991 is abolished in the aorta of mas-knockout mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005, 46(3): 274-9.
- 92.** Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013, 123(1): 92-100.
- 93.** Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998, 38(2): 291-300.
- 94.** Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007, 357(11): 1121-35.

- 95.** Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977, 56(5): 786-94.
- 96.** Agrawal V, Gupta JK, Qureshi SS, Vishwakarma VK. Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia reperfusion injury and preconditioning of heart. *Indian heart journal* 2016, 68(6): 856-61.
- 97.** Hearse DJ, Tosaki A. Free radicals and reperfusion-induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. *Circ Res* 1987, 60(3): 375-83.
- 98.** Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation* 1998, 97(18): 1848-67.
- 99.** Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006, 3(9): 499-506.
- 100.** Luo AK, Wu KC. Imaging microvascular obstruction and its clinical significance following acute myocardial infarction. *Heart Fail Rev* 2006, 11(4): 305-12.
- 101.** Heusch G, Kleinbongard P, Bose D, Levkau B, Haude M, Schulz R, Erbel R. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009, 120(18): 1822-36.
- 102.** Kleinbongard P, Bose D, Baars T, Mohlenkamp S, Konorza T, Schoner S, Elter-Schulz M, Eggebrecht H, Degen H, Haude M, Levkau B, Schulz R, Erbel R, Heusch G. Vasoconstrictor potential of coronary aspirate from patients undergoing stenting of saphenous vein aortocoronary bypass grafts and its pharmacological attenuation. *Circ Res* 2011, 108(3): 344-52.
- 103.** Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996, 94(6): 1269-75.
- 104.** Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996, 93(2): 223-8.
- 105.** Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis.

A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85(5): 1699-705.

**106.** Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5(3): 593-8.

**107.** Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007, 17(10): 2572-80.

**108.** Lund GK, Stork A, Muellerleile K, Barmeyer AA, Bansmann MP, Knepfel M, Schlichting U, Muller M, Verde PE, Adam G, Meinertz T, Saeed M. Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2007, 245(1): 95-102.

**109.** Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97(8): 765-72.

**110.** Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, Wohrle J, Kestler HA. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005, 26(6): 549-57.

**111.** Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van de Werf F, Bogaert J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009, 30(12): 1440-9.

**112.** Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973, 5(4): 395-407.

**113.** Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987, 84(5): 1404-7.

- 114.** Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project--Free Radicals. *Eur Heart J* 2000, 21(18): 1537-46.
- 115.** Smith RA, Hartley RC, Murphy MP. Mitochondria-targeted small molecule therapeutics and probes. *Antioxid Redox Signal* 2011, 15(12): 3021-38.
- 116.** Lemasters JJ, Bond JM, Chacon E, Harper IS, Kaplan SH, Ohata H, Trollinger DR, Herman B, Cascio WE. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS* 1996, 7699-114.
- 117.** Qian T, Nieminen AL, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in pH-dependent reperfusion injury to rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1997, 273(6 Pt 1): C1783-92.
- 118.** Fujita M, Asanuma H, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Sasaki H, Kim J, Takashima S, Tsukamoto O, Minamino T, Shinozaki Y, Tomoike H, Hori M, Kitakaze M. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292(4): H2004-8.
- 119.** Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007, 115(14): 1895-903.
- 120.** Hausenloy DJ, Duchon MR, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2003, 60(3): 617-25.
- 121.** Heusch G, Boengler K, Schulz R. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the Holy Grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2010, 105(2): 151-4.
- 122.** Griffiths EJ, Halestrap AP. Mitochondrial non-specific pores remain closed during cardiac ischaemia, but open upon reperfusion. *Biochem J* 1995, 307 ( Pt 1)93-8.
- 123.** Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002, 55(3): 534-43.



- 124.** Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003, 35(4): 339-41.
- 125.** Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D, Chalabreysse L, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005, 38(2): 367-74.
- 126.** Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Cyclosporine A at reperfusion reduces infarct size in pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010, 24(1): 85-7.
- 127.** Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004, 61(3): 481-97.
- 128.** Hayward R, Campbell B, Shin YK, Scalia R, Lefer AM. Recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-1 protects against myocardial ischemic reperfusion injury in cats. *Cardiovasc Res* 1999, 41(1): 65-76.
- 129.** Ma XL, Tsao PS, Lefer AM. Antibody to CD-18 exerts endothelial and cardiac protective effects in myocardial ischemia and reperfusion. *J Clin Invest* 1991, 88(4): 1237-43.
- 130.** Zhao ZQ, Lefer DJ, Sato H, Hart KK, Jefforda PR, Vinten-Johansen J. Monoclonal antibody to ICAM-1 preserves postischemic blood flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rabbit. *J Leukoc Biol* 1997, 62(3): 292-300.
- 131.** Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, Matis LA, Li L, Stahl GL. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998, 97(22): 2259-67.
- 132.** Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, Filloon TG, Rollins S, Todaro TG, Nicolau JC, Ruzyllo W, Armstrong PW, Investigators C. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003, 108(10): 1184-90.
- 133.** Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, Butter C, Grip L, Hansen PR, Suselbeck T, Clemmensen PM, Marin-Galiano M, Geudelin B, Buser PT, Investigators FIRE. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the

F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53(8): 720-9.

**134.** Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998, 98(10): 1006-14.

**135.** Zhao ZQ, Nakamura M, Wang NP, Velez DA, Hewan-Lowe KO, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Dynamic progression of contractile and endothelial dysfunction and infarct extension in the late phase of reperfusion. *J Surg Res* 2000, 94(2): 133-44.

**136.** Ytrehus K, Liu Y, Tsuchida A, Miura T, Liu GS, Yang XM, Herbert D, Cohen MV, Downey JM. Rat and rabbit heart infarction: effects of anesthesia, perfusate, risk zone, and method of infarct sizing. *Am J Physiol* 1994, 267(6 Pt 2): H2383-90.

**137.** Eefting F, Rensing B, Wigman J, Pannekoek WJ, Liu WM, Cramer MJ, Lips DJ, Doevendans PA. Role of apoptosis in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004, 61(3): 414-26.

**138.** McCully JD, Wakiyama H, Hsieh YJ, Jones M, Levitsky S. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286(5): H1923-35.

**139.** Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol* 2014, 2702-14.

**140.** Liu H, Jing X, Dong A, Bai B, Wang H. Overexpression of TIMP3 Protects Against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Myocardial Apoptosis Through ROS/Mapks Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017, 44(3): 1011-23.

**141.** Saeed WK, Jun DW, Jang K, Chae YJ, Lee JS, Kang HT. Does necroptosis have a crucial role in hepatic ischemia-reperfusion injury? *PLoS One* 2017, 12(9): e0184752.

**142.** Newton K, Dugger DL, Maltzman A, Greve JM, Hedehus M, Martin-McNulty B, Carano RA, Cao TC, van Bruggen N, Bernstein L, Lee WP, Wu X, DeVoss J, Zhang J, Jeet S, Peng I, McKenzie BS, Roose-Girma M, Caplazi P, Diehl L, Webster JD, Vucic D. RIPK3 deficiency or catalytically inactive RIPK1 provides greater benefit than MLKL deficiency in mouse models of inflammation and tissue injury. *Cell Death Differ* 2016, 23(9): 1565-76.

**143.** Hoehn RS, Seitz AP, Jernigan PL, Gulbins E, Edwards MJ. Ischemia/Reperfusion Injury Alters Sphingolipid Metabolism in the Gut. *Cell Physiol Biochem* 2016, 39(4): 1262-70.

- 144.** Vanlangenakker N, Vanden Berghe T, Krysko DV, Festjens N, Vandenabeele P. Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med* 2008, 8(3): 207-20.
- 145.** Jing N, Fang B, Wang ZL, Ma H. Remote ischemia preconditioning attenuates blood-spinal cord barrier breakdown in rats undergoing spinal cord ischemia reperfusion injury: associated with activation and upregulation of cb1 and cb2 receptors. *Cell Physiol Biochem* 2017, 43(6): 2516-24.
- 146.** Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM, Cobbe SM, Coker SJ, Harness JB, Harron DW, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988, 22(7): 447-55.
- 147.** Wu Y, Yin X, Wijaya C, Huang MH, McConnell BK. Acute myocardial infarction in rats. *J Vis Exp* 2011, (48).
- 148.** Benter IF, Yousif MH, Cojocel C, Al-Maghrebi M, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 292(1): H666-72.
- 149.** Arslan AK, Yasar S, Colak C, Yologlu S. WSSPAS: Web-Based Sample Size & Power Analysis Software. *Turkiye Klinikleri Journal of Biostatistics* 2018, 31-34.
- 150.** Organization WH. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care. 2016.
- 151.** Mann S, Bajulaiye A, Sturgeon K, Sabri A, Muthukumaran G, Libonati JR. Effects of acute angiotensin II on ischemia reperfusion injury following myocardial infarction. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2015, 16(1): 13-22.
- 152.** Savoia C, Volpe M. AT1R-AT2R cross talk. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS): Functional Aspects and Therapeutic Implications*. Elsevier Inc.; 2015. 201-18.
- 153.** Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology (LANGE Basic Science)*, 14<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill Education, 2018: 173-277.
- 154.** Marketou M, Kintsurashvili E, Papanicolaou KN, Lucero HA, Gavras I, Gavras H. Cardioprotective effects of a selective B2 receptor agonist of bradykinin post-acute myocardial infarct. *American journal of hypertension* 2010, 23(5): 562-8.
- 155.** Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JMO, Glynn RJ, LaMotte FS, Lee RT, Menapace Jr FJ, Rapaport E, Ridker PM, Rouleau J-L. Early versus delayed angiotensin-converting

enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997, 95(12): 2643-51.

**156.** Yang J, Jiang H, Yang J, Ding JW, Chen LH, Li S, Zhang XD. Valsartan preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through TLR4/NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2009, 330(1-2): 39-46.

**157.** Arendell R, Lawson JD, Petracek MR, Meacham PW, Hollifield JW, Dean RH. Study of saralasin angiotensin II (saralasin) responsiveness in hypertension of renal origin. *J Surg Res* 1978, 24(4): 284-7.

**158.** Hartman JC, Wall TM, Hullinger TG, Shebuski RJ. Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993, 21(6): 996-1003.

**159.** Macedo LM, da Silva Souza AP, De Maria MLda, Borges CL, de Almeida Soares CM, Pedrino GR, Colugnati DB, dos Santos RAS, Mendes EP, Ferreira AJ. Cardioprotective effects of diminazene aceturate in pressure-overloaded rat hearts. *Life sciences* 2016, 15563-9.

**160.** Qi Y, Zhang J, Cole-Jeffrey CT, Shenoy V, Espejo A, Hanna M, Song C, Pepine CJ, Katovich MJ, Raizada MK. Diminazene aceturate enhances angiotensin-converting enzyme 2 activity and attenuates ischemia-induced cardiac pathophysiology. *Hypertension* 2013, 62(4): 746-52.

**161.** Ohtsuki M, Morimoto SI, Izawa H, Ismail TF, Ishibashi-Ueda H, Kato Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Nomura M, Hishida H, Kurahashi H, Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 2010, 145(2): 333-4.

**162.** Qiu Y, Shil PK, Zhu P, Yang H, Verma A, Lei B, Li Q. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activator diminazene aceturate ameliorates endotoxin-induced uveitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014, 55(6): 3809-18.

**163.** Vishwakarma V, Qureshi S, Agrawal V, Gupta J. Role of atrial natriuretic peptides in various conditions. *Int J Pharm Biol Sci* 2016, 7(3): 20-7.

**164.** Sharma A, Singh M. Role of angiotensin in cardioprotective effect of ischemic preconditioning. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999, 33(5): 772-8.

**165.** Nunez RE, Javadov S, Escobales N. Critical role of angiotensin II type 2 receptors in the control of mitochondrial and cardiac function in angiotensin II-preconditioned rat hearts. *Pflugers Arch* 2018, 470(9): 1391-403.

- 166.** Loot AE, Roks AJ, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJ, Boomsma F, van Gilst WH. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2002, 105(13): 1548-50.
- 167.** Trask AJ, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7): pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardiovasc Drug Rev* 2007, 25(2): 162-74.
- 168.** Gohlke P, Pees C, Unger T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998, 31(1 Pt 2): 349-55.
- 169.** Abadir PM, Carey RM, Siragy HM. Angiotensin AT2 receptors directly stimulate renal nitric oxide in bradykinin B2-receptor-null mice. *Hypertension* 2003, 42(4): 600-4.
- 170.** Savoia C, Ebrahimian T, He Y, Gratton JP, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin II/AT2 receptor-induced vasodilation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats involves nitric oxide and cGMP-dependent protein kinase. *J Hypertens* 2006, 24(12): 2417-22.
- 171.** Tanaka M, Tsuchida S, Imai T, Fujii N, Miyazaki H, Ichiki T, Naruse M, Inagami T. Vascular response to angiotensin II is exaggerated through an upregulation of AT1 receptor in AT2 knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 258(1): 194-8.
- 172.** Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, Carey RM. Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT2) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96(11): 6506-10.
- 173.** Cosentino F, Savoia C, De Paolis P, Francia P, Russo A, Maffei A, Venturelli V, Schiavoni M, Lembo G, Volpe M. Angiotensin II type 2 receptors contribute to vascular responses in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Am J Hypertens* 2005, 18(4 Pt 1): 493-9.
- 174.** Savoia C, Tabet F, Yao G, Schiffrin EL, Touyz RM. Negative regulation of RhoA/Rho kinase by angiotensin II type 2 receptor in vascular smooth muscle cells: role in angiotensin II-induced vasodilation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005, 23(5): 1037-45.
- 175.** Widdop RE, Matrougui K, Levy BI, Henrion D. AT2 receptor-mediated relaxation is preserved after long-term AT1 receptor blockade. *Hypertension* 2002, 40(4): 516-20.
- 176.** Salomone LJ, Howell NL, McGrath HE, Kemp BA, Keller SR, Gildea JJ, Felder RA, Carey RM. Intrarenal dopamine D1-like receptor stimulation induces natriuresis via an angiotensin type-2 receptor mechanism. *Hypertension* 2007, 49(1): 155-61.

- 177.** Sleight P. Angiotensin II and trials of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2002, 89(2A): 11A-6A; discussion 6A-7A.
- 178.** Rompe F, Artuc M, Hallberg A, Alterman M, Stroder K, Thone-Reineke C, Reichenbach A, Schacherl J, Dahlof B, Bader M, Alenina N, Schwaninger M, Zuberbier T, Funke-Kaiser H, Schmidt C, Schunck WH, Unger T, Steckelings UM. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappaB. *Hypertension* 2010, 55(4): 924-31.
- 179.** Rehman A, Leibowitz A, Yamamoto N, Rautureau Y, Paradis P, Schiffrin EL. Angiotensin type 2 receptor agonist compound 21 reduces vascular injury and myocardial fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2012, 59(2): 291-9.
- 180.** Hrenak J, Arendasova K, Rajkovicova R, Aziriova S, Repova K, Krajcirovicova K, Celec P, Kamodyova N, Barta A, Adamcova M, Paulis L, Simko F. Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Physiol Res* 2013, 62 Suppl 1S181-9.
- 181.** Gao J, Zucker IH, Gao L. Activation of central angiotensin type 2 receptors by compound 21 improves arterial baroreflex sensitivity in rats with heart failure. *Am J Hypertens* 2014, 27(10): 1248-56.
- 182.** Lange C, Sommerfeld M, Namsolleck P, Kintscher U, Unger T, Kaschina E. AT2R (Angiotensin AT2 Receptor) Agonist, Compound 21, Prevents Abdominal Aortic Aneurysm Progression in the Rat. *Hypertension* 2018, 72(3): e20-e9.
- 183.** Pandey A, Gaikwad AB. Compound 21 and Telmisartan combination mitigates type 2 diabetic nephropathy through amelioration of caspase mediated apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2017, 487(4): 827-33.
- 184.** Fouda AY, Pillai B, Dhandapani KM, Ergul A, Fagan SC. Role of interleukin-10 in the neuroprotective effect of the Angiotensin Type 2 Receptor agonist, compound 21, after ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 2017, 799:128-34.
- 185.** Ulutaş-Kurnaz Z. İsopterenol ile Kalp Yetmezliği Oluşturulmuş Ratlarda Compound 21 ve Valsartanın Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2017.

- 186.** Ma Y, Huang H, Jiang J, Wu L, Lin C, Tang A, Dai G, He J, Chen Y. AVE 0991 attenuates cardiac hypertrophy through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, 474(4): 621-5.
- 187.** Suski M, Olszanecki R, Stachowicz A, Madej J, Bujak-Gizycka B, Okon K, Korbut R. The influence of angiotensin-(1-7) Mas receptor agonist (AVE 0991) on mitochondrial proteome in kidneys of apoE knockout mice. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1834(12): 2463-9.
- 188.** Cunha TM, Lima WG, Silva ME, Souza Santos RA, Campagnole-Santos MJ, Alzamora AC. The nonpeptide ANG-(1-7) mimic AVE 0991 attenuates cardiac remodeling and improves baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats. *Life Sci* 2013, 92(4-5): 266-75.
- 189.** Jawien J, Toton-Zuranska J, Kus K, Pawlowska M, Olszanecki R, Korbut R. The effect of AVE 0991, nebivolol and doxycycline on inflammatory mediators in an apoE-knockout mouse model of atherosclerosis. *Med Sci Monit* 2012, 18(10): Br389-93.
- 190.** Singh K, Sharma K, Singh M, Sharma PL. Possible mechanism of the cardio-renal protective effects of AVE-0991, a non-peptide Mas-receptor agonist, in diabetic rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012, 13(3): 334-40.
- 191.** Zhou Z, Peters AM, Wang S, Janda A, Chen J, Zhou P, Arthur E, Kwartler CS, Milewicz DM. Reversal of aortic enlargement because of increased biomechanical forces requires AT1R (angiotensin II type 1 receptor) inhibition in conjunction with AT2R (angiotensin II type 2 receptor) activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019, in press.

## **EKLER**

### **EK.1. ÖZGEÇMİŞ**

#### **I- BİREYSEL BİLGİLER**

**Adı:** Onural

**Soyadı:** ÖZHAN

**Doğum Yeri:** MALATYA

**Doğum Tarihi:** 21.07.1986

**Adres:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 44280, Battalgazi/MALATYA

**Cep Tel.:** 05359323344

**E-posta:** onural.ozhan@inonu.edu.tr

#### **II- EĞİTİM**

- Doktora: İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 2014-
- Yüksek Lisans: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, 2012
- Lisans: İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 2009

#### **III-YAPTIĞI TEZLER**

Yüksek Lisans, "*Inula oculus christi* L. Üzerinde Farmakognozitik Araştırmalar", Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Eylül, 2012.

#### **IV-AKADEMİK ÜNVANLAR/GÖREVLER**

Arş. Gör., İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015-

Arş. Gör., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012-2013.

#### **V- SCI, SSCI İNDEKSLERİNE GİREN DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER**

1. Gokbulut A, Ozhan O, Satilmis B, Batcioglu K, Gunal S, Sarer E. Antioxidant and antimicrobial activities, and phenolic compounds of selected *Inula* species from Turkey. Nat Prod Commun 2013; 8(4): 475-8.



2. Altunkaya N, Erdogan MA, Ozgul U, Sanli M, Ucar M, Ozhan O, Sumer F, Erdogan S, Colak C, Durmus M. Changes in Melatonin, Cortisol, and Body Temperature, and the Relationship Between Endogenous Melatonin Levels and Analgesia Consumption in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2018; 28(10): 3186-92.
3. Polat N, Ozer MA, Parlakpınar H, Vardi N, Aksungur Z, Ozhan O, Yildiz A, Turkoz Y. Effects of molsidomine on retinal ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Biotech Histochem* 2018; 93(3): 188-97.
4. Tanriverdi LH, Parlakpınar H, Ozhan O, Ermis N, Polat A, Vardi N, Tanbek K, Yildiz A, Acet A. Inhibition of NADPH oxidase by apocynin promotes myocardial antioxidant response and prevents isoproterenol-induced myocardial oxidative stress in rats. *Free Radic Res* 2017; 51(9-10): 772-86.
5. Kalkan F, Parlakpınar H, Disli OM, Tanriverdi LH, Ozhan O, Polat A, Cetin A, Vardi N, Otlu YO, Acet A. Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac damage in rats. *J Cell Biochem* 2018; 119(9): 7479-89.
6. Durak MA, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Ekici K, Ucar M, Ozhan O, Yildiz A, Pasahan R. Protective and therapeutic effects of molsidomine on radiation induced neural injury in rats. *Biotech Histochem* 2017; 92(1): 68-77.
7. Bilgic Y, Akbulut S, Aksungur Z, Erdemli ME, Ozhan O, Parlakpınar H, Vardi N, Turkoz Y. Protective effect of dexpanthenol against cisplatin-induced hepatotoxicity. *Exp Ther Med* 2018; 16(5): 4049-57.
8. Samdanci ET, Huz M, Ozhan O, Tanbek K, Pamukcu E, Akatli AN, Parlakpınar H. Cytoprotective effects of molsidomine against methotrexate-induced hepatotoxicity: an experimental rat study. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 13–21.
9. Parlakpınar H, Ozhan O, Ermis N, Vardi N, Cigremis Y, Tanriverdi LH, Colak C, Acet A. Acute and Subacute Effects of Low Versus High Doses of Standardized Panax ginseng Extract on the Heart: An Experimental Study. *Cardiovasc Toxicol.* 2019 Mar 21.

## **VI- DİĞER DERGİLERDE YAYINLANAN MAKALELER**

1. Polat S, Özhan O, Parlakpınar H. Kimyasal Kastrasyon (Medikal Orşiektomi). İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018; 7 (2): 56-60.
2. Özhan O, Parlakpınar H, Kronik akciğer hastalıklarında ilaç geliştirme ve güncel tedavi stratejileri, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2018; 7, 35-39.

3. Sarihan ME, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Özhan O, Acet HA, Beneficial effects of melatonin on acetylsalicylic acid induced liver damage in rats. *Medicine Science* 2017; 6: 653-8.
4. Parlakpınar H, Örüm H, Özhan O. Myocardial necrosis markers in myocardial ischemia reperfusion MI/R injury a review. *Medicine Science* 2017; 6: 163-71
5. Parlakpınar H, Celbiş O, Özhan O, Petekkaya S, Şamdancı E, Ermiş N, et al. Sentetik kannabinoidlerden JWH- 018'in kardiyovasküler etkileri. *Medicine Science* 2016; 5: 1049-54.
6. Özhan O, Parlakpınar H, Acet HA. Sarımsak ve kardiyovasküler hastalıklar. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2016; 5: 58-66.
7. Parlakpınar H, Özhan O, Ermiş N, Acet HA. Cardiovascular effects of Panax ginseng. *Journal of Turgut Ozal Medical Center* 2016; 23, 482-7.
8. Gökbulut A, Özhan O, Karacaoglu M, Sarer E. Radical scavenging activity and vitexin content of vitex agnus-castus leaves and fruits. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010; 35: 85-91.
9. Ozkan AS, Akbas S, Durak MA, Erdogan MA, Parlakpınar H, Vardi N, Ozhan O, Ozer A. Effects of perineural administration of phenytoin in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block. *Medicine Science* 2018;7(4):891-7.
10. Koleli I, Parlakpınar H, Ozhan O, Tanbek K, Sahin N, Yilmaz E, Sariibrahim B, Bakir L. Molsidomine (MOL) Reduces Postoperative Pelvic Adhesion: A Rat Uterine Horn Model. *Annals of Medical Research*. 2018.
11. Polat N, Ozer MA, Parlakpınar H, Aksungur Z, Ozhan O, Turkoz Y. Arginine, symmetric and asymmetric dimethylarginine levels in the molsidomine treatment of experimental ischemia-reperfusion retinopathy. *Medicine Science* 2019.

## **VII- KONGRE/SEMPOZYUM BİLDİRİ KİTAPLARINDA YER ALAN YAYINLAR**

1. Özhan O., Acet A., Parlakpınar H., Celbis O., Ermis N., Samdançı E., Petekkaya S., Soylu O., Koparır P. "Sentetik Kannabinoidlerden JWH-018'in Akut ve Subakut İzole Organ Cevaplarının Araştırılması", 2. Uluslararası Turaz Adli Bilimler, Adli Tıp ve Patoloji Kongresi, İstanbul, Türkiye, 1-4 Eylül 2018.
2. Özhan O., Parlakpınar H., Celbis O., Ermiş N., Şamdancı E., Petekkaya S., Soylu O., Koparır P., Acet A. "Sentetik Kannabinoidlerden JWH-018'in Ratlardaki Akut ve

- Subakut Kardiyovasküler Etkilerinin Araştırılması” (Sözlü sunum). 2. Uluslararası Turaz Adli Bilimler, Adli Tıp ve Patoloji Kongresi, İstanbul, Türkiye, 1-4 Eylül 2018.
3. Dündar A.S., Celbis O., Şamdancı E.T., Akatlı A., Taşkapan C., Özhan O., Parlakpınar H. “İzole Elektrik Girişiyile ve Su Temasıyla Sıçanlarda Oluşan Elektrik Çarpmasının; Ciltte Ve İç Organlardaki Histopatolojik ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi” (Sözlü sunumu). 2. Uluslararası Turaz Adli Bilimler, Adli Tıp ve Patoloji Kongresi, İstanbul, Türkiye, 1-4 Eylül 2018.
4. Parlakpınar H., İçen E, Ummuhan A., Özhan O., Günata M., Aladağ M., Vardı N., Çiğremiş Y., Arslan A.K , Acet A. “Asetik Asitle Oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde Apocynin’in Etkilerinin Araştırılması”, 1. Uluslararası Iğdır Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Iğdır, Türkiye, 6-7 Kasım 2018. (tam metin)
5. Parlakpınar H., Başdaş F., Özhan O., Tanrıverdi L.H., Beytur A., Yıldız A., Vardı N., Türköz Y., Üremiş M.M, Arslan A.K., Acet A. “Embelin’in Renal İskemi Ve Reperfüzyon Hasarında Koruyucu Ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması”, 1. Uluslararası Iğdır Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Iğdır, Türkiye, 6-7 Kasım 2018. (tam metin)
6. Parlakpınar H., Şahin F., Özhan O., Bentli R., Yıldız A., Vardı N., Balcıoğlu S., Ateş B., Yaşar Ş., Acet A. “Dekspantenol’ün Ratlarda Valproik Asit ile İndüklenen Hepatotoksisite Üzerindeki Koruyucu ve Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması”, 1. Uluslararası Iğdır Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Iğdır, Türkiye, 6-7 Kasım 2018. (tam metin)
7. Polat S., Soysal K., Parlakpınar H., Özhan O., Ermiş N., Yıldız A., Çiğremiş Y., Acet A. “Sıçanlarda Siprofloksasin'e Bağlı Gelişen Akut Kardiyotoksik Etkilere Karşı Dekspantenol’ün Koruyucu Etkilerinin Araştırılması”. V. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Sempozyumu (ISMS). Ankara, Türkiye, 16-17 Kasım 2018. (tam metin)
8. Polat S., Yüksel Z., Parlakpınar H., Özhan O., Özer A., Yıldız A., Türköz Y., Acet A. “Düşük ve Yüksek Doz İntravenöz Hidrojen Sülfür Uygulamasının Sıçanlarda Yaptığı Kardiyovasküler Değişikliklerin İncelenmesi”, V. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Sempozyumu (ISMS). Ankara, Türkiye, 16-17 Kasım 2018. (tam metin)
9. Durak M.A., Yildiz A., Özhan O., Parlakpınar H., Vardi N., Çiğremiş Y., et al., "The Effects of Thymoquinone against Cisplatin-Induced Neurotoxic Rat Model", 3rd International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Society, Malatya, Türkiye, 29 Haziran - 1 Temmuz 2018.

10. Kurukafa D., Köse E., Parlakpınar H., Özhan O., Yaşar Ş., "Investigation of the Effects of Isorhamnetin on Motor Function, Sedation and Analgesia in the Diabetic Rats", 3rd International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Society, Malatya, Türkiye, 29 Haziran - 1 Temmuz 2018.
11. Mete U.C., Özhan O., Parlakpınar H., Yıldız A., Vardi N., Durhan M., et al., "Investigation of the Effects of Thalidomide Against Global Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats", 3rd International Congress Of Turkish Neuroendocrinology Society, Malatya, Türkiye, 29 Haziran - 1 Temmuz 2018.
12. Kulaksız İ., Vardi N., Parlakpınar H., Özhan O., Yıldız A., Polat A., et al., "Maydanoz (*Petroselinum crispum*) Ekstresinin Çekal Ligasyon ile Sepsis Oluşturulmuş Ratlar Üzerindeki Profilaktik Etkisinin Araştırılması", Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, İstanbul, Türkiye, 19 Nisan - 22 Haziran 2018.
13. Altunkaya N., Erdoğan M.A., Özgül U., Şanlı M., Uçar M., Özhan O., Sümer F., Erdoğan S., Çolak C., Durmuş M. "Bariatrik cerrahi uygulanan olgularda; plazma melatonin seviyelerinin tayini ve melatonin ile analjezi ihtiyacının karşılaştırılması", Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 51. Ulusal Kongresi "TARK 2017", Antalya, Türkiye, 25 - 29 Ekim 2017.
14. Bilgiç Y., Akbulut A.S., Nuransoy Cengiz A., Özhan O., Çolak C., Cengiz M. , et al., "The efficacy of plasmapheresis therapy in chronic hepatitis B flares", Viral Hepatitis, İstanbul, Türkiye, 3-4 Mart 2017
15. Ekici C., Ateş B., Parlakpınar H., Özhan O., Vardi N., Yıldız A., et al., "N-Asetil Sistein Amid (NACA)'in Ratlarda Renal İskemi Reperfüzyon Hasarında Böbrek Dokusu Üzerine Etkilerinin Araştırılması", 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, Türkiye, 17-20 Ekim 2017
16. Parlakpınar H., Tapsız S., Sarihan M.E., Şahin L., Özhan O., Vardi N., et al., "Sıçanlarda İsopteranol ile Oluşturulmuş Kalp İskemi Modelinde Agmatin'in Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması", 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, Türkiye, 17-20 Ekim 2017
17. Parlakpınar H., Özhan O., Vardi N., Çiğremiş Y., Ermiş N., Çolak C., et al., "Acute and subacute cardiovascular effects of Panax ginseng extract on rats", Reyhan 2017 International Symposium on Medicinal, Aromatic and Dye Plants, Malatya, Türkiye, 5-7 Ekim 2017

18. Parlakpınar H., Özhan O., Vardi N., Çiğremiş Y., Ermiş N., Çolak C., et al., "Panax ginseng'in Ratlar Üzerindeki Akut ve Subakut Kardiyovasküler Etkilerinin Araştırılması", 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, Türkiye, 17-20 Ekim 2017
19. Özhan O., Yalçın H.S., Çolak M.C., Parlakpınar H., Vardi N., Yıldız A., et al., "Sisplatin'e Bağlı Akut Kardiyotoksistide Timokinon'un Etkisinin Araştırılması", 24. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon, Türkiye, 17-20 Ekim 2017
20. Özkan A.S., Akbaş S., Durak M.A., Erdoğan M.A., Parlakpınar H., Vardi N., et al., "Effects of perineural administration of phenytoin in combination with levobupivacaine in a rat sciatic nerve block", EPHAR 2016, 7th European Congress of Pharmacology, İstanbul, Türkiye, 26-30 Haziran 2016
21. Özhan O., Parlakpınar H., Tufan O., Demir M., Polat A., Acet H.A., "Investigation concerning protective and therapeutic effects of agomelatine on renal ischemia reperfusion injury in rats", EPHAR 2016, 7th European Congress of Pharmacology, İstanbul, Türkiye, 26-30 Haziran 2016
22. Ermiş N., Özhan O., Ulutaş Kurnaz Z., Vardi N., Çolak C., Parlakpınar H., "The effect of angiotensin II type 2 receptor agonist treatment on doxorubicin induced heart failure", ESC Congress 2016, Roma, İtalya, 28-31 Ağustos 2016
23. Karacaoglu M., Gokbulut A., Özhan O., Sarer E., "In vitro antioxidant activity, total phenolic content and phenolic composition of *Inula heterolepis*", 61th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Munster, Almanya, 1-5 Eylül 2013, vol.79
24. Özhan O., Gokbulut A., Günel S., Sarer E., "Phenolic Compounds and Antimicrobial Activity of *Inula sarana Boiss*", 61th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Munster, Almanya, 1-5 Eylül 2013, vol.79
25. Özhan O., Gökbulut A., Günel S., Şarer E., "Inula oculus christi L bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi ve fenolik bileşiklerinin incelenmesi", 20. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Antalya, Türkiye, 10-13 Ekim 2012
26. Gökbulut A., Özhan O., Şarer E., "Inula helenium L ssp turcoracemosa bitkisinden helenin izolasyonu ve kantitatif analizi", 19. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Mersin, Türkiye, 27-30 Ekim 2010
27. Polat S, Genç YE, Özhan O, Toplu Y, Parlakpınar H, Vardi N, Temelli Ö, Türköz Y, Yaşar Ş, Acet A. Sıçanlarda Radyoterapi Uygulamasına Bağlı Burun Mukozasında

- Oluşan Değişiklikler Üzerine Genistein'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması. 1. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Malatya, 7-9 Aralık 2018.
28. Tanriverdi LH, Tosun NS, Parlakpınar H, Özhan O, Vardı N, Yıldız A, Polat A, Acet A. Sıçanlarda sisplatin'e bağlı akut kardiyotoksik etkilerde talidomid'in tedavi edici etkisinin araştırılması. 1. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Malatya, 7-9 Aralık 2018.
29. Gülhan B, Ermiş N, Günata M, Özhan O, Parlakpınar H, Vardı N, Yıldız A, Ulu A, Ateş B, Yaşar Ş, Acet A. Tikagrelorün Sıçanlarda Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Yaptığı Değişikliklerin Araştırılması. 1. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi, Malatya, 7-9 Aralık 2018.
30. Alkuş H, Bilgiç Y, Özhan O, Vardı N, Parlakpınar H. Asetik asitle oluşturulan deneysel kolit modelinde betulinik asit'in etkileri. 2. Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, İstanbul, 24-27 Nisan 2019 (En iyi poster sunumu ödülü).
31. Parlakpınar H, Koyuncu RS, Özhan O, Karataş E, Yıldız A, Vardı N, Temelli Ö, Toplu Y. Ratlarda radyoterapi uygulamasına bağlı yanak mukozasında oluşan değişiklikler üzerine genistein'in koruyucu etkisi. 2. Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, İstanbul, 24-27 Nisan 2019
32. Parlakpınar H, Özhan O, Yıldız A, Günal S, Günata M, Vardı N. Rhizopogon luteolus (Trüf mantarı) ekstresinin çekal ligasyon yöntemi ile sepsis oluşturulmuş ratlar üzerindeki etkileri. 2. Uluslararası Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Kongresi, İstanbul, 24-27 Nisan 2019

### **VIII-DESTEKLENEN PROJELER**

1. "Sentetik Kannabinoidlerden JWH-018'In Ratlardaki Akut ve Subakut Kardiyovasküler Etkilerinin Araştırılması", TÜBİTAK Projesi, 215S752, Bursiyer, 2018.
2. "Panax Ginseng'in Ratlar Üzerindeki Akut ve Subakut Kardiyovasküler Etkilerinin Araştırılması", TÜBİTAK Projesi, 115S818, Bursiyer, 2017.
3. "Bleomycin'in neden olduğu akciğer fibrozisine karşı talidomid'in koruyucu ve tedavi edici etkilerinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/185, Araştırmacı, Devam Ediyor.
- 4."Sisplatin Kaynaklı Karaciğer Hasarına Karşı Dekspantenolun Koruyucu Etkisinin Araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/179, Araştırmacı, 2017.

5. "Rhizopogon luteolus (Trüf mantarı) ekstresinin in vitro ve in vivo antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/188, Araştırmacı, Devam Ediyor.
6. "Yeni antioksidan ajanlardan ebselen, isorhamnetin ve genistein'in kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/189, Araştırmacı, 2019.
7. "Parsiyel hepatektomili rat modelinde apocynin'in karaciğer ve böbrek üzerine koruyucu ve terapötik etkisinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/191, Araştırmacı, 2017.
8. "Compound 21 ve Valsartan'ın Ratlarda Isoprotorenole Bağlı Kalp Hasarından Koruyucu Etkilerinin Araştırılması", BAP Doktora, 2016/41, Araştırmacı, 2017.
9. "Astım modeli oluşturulan farelerde dexpanenolün antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler", BAP Doktora, 2016/45, Araştırmacı, 2016.
10. "Bariatrik cerrahi uygulanan olgularda melatonin, kortizol ve vücut ısı değişiklikleinin incelenmesi ve melatonin seviyesi ile analjezi ihtiyacının karşılaştırılması", BAP Doktora, 2016/49, Araştırmacı, 2017.
11. "Levobupivakain ile yapılan siyatik bloğuna perinöral fenitoin eklenmesinin analjezi süresine etkisi", BAP Arastırma Projesi, 2016/71, Araştırmacı, 2017.
12. "Hepatik iskemi/reperfüzyonlu rat modelinde agomelatinin karaciğer ve böbrek üzerine koruyucu ve terapötik etkisinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/169, Araştırmacı, Devam Ediyor.
13. "Doksorubisin ile oluşturulmuş kalp iskemi modelinde vinpocetin'in koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırılması", BAP Doktora, 2016/164, Araştırmacı, 2018.
14. "Deneysel sepsis modeli oluşturulan ratlarda dekspanenol'ün etkisinin araştırılması", BAP Arastırma Projesi, 2016/187, Araştırmacı, 2019.
15. "Ratlarda Miyokardiyal İskemiReperfüzyon Nekrozunda Losartan Kaptopril Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE 0991in Etkilerinin Karşılaştırması", BAP Doktora, TDK-2017-706, Araştırmacı, Devam Ediyor.
16. "Hepatektomi öncesi melatonin uygulamasının UW University of Wisconsin solüsyonunda karaciğerin korunması üzerine etkisi", BAP GÜdümlü, TSG-2018-980, Araştırmacı, Devam Ediyor.

17. Canlı Karaciğer Vericilerindeki Melatonin Seviyesinin Preoperatif ve Postoperatif Anksiyete Üzerindeki Rolü. Tübitak 3001. Bursiyer, Devam Ediyor.

18. Kükürtlü Kayısının Sağlık Üzerine Etkilerinin In Vitro ve *In Vivo* Olarak İncelenmesi. BAP GÜdümlü Proje, TSG-2019-1637, Araştırmacı, Devam Ediyor.

### **VIII-BİLİMSEL DERNEK, ORGANİZASYON VE KURULUŞLARDAKİ ÜYELİKLER/GÖREVLER**

Türk Farmakoloji Derneği

### **IX-SERTİFİKALAR**

Deney hayvanları kullanım sertifikası, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu, 2014.

### **X-YABANCI DİLLER**

İngilizce, Orta

\* YÖK-DİL Puanı: 78.75 (17.03.2018)

\* YDS Puanı: 67.5 (07.09.2014)



## EK.2. ETİK KURUL ONAYI



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI**

Toplantı Tarihi : 11-05-2017  
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya  
Araştırma Protokol no.su : 2016/A-101  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : *Wistar albino*  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 48 Adet  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 4-6 ay/ 350-400 g

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR'ın yürütücüsü olduğu "Ratlarda Miyokardiyal İskemi-Reperfüzyon Nekrozunda Losartan, Kaptopril, Anjiotensin II Tip 2 Reseptör Agonisti Compound 21 ve MAS Reseptör Agonisti AVE 0991'in Etkilerinin Karşılaştırılması" isimli 2016/A-101 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ Başkan	 Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Metin ATAMBAY Üye
 Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN Üye	 Prof. Dr. Başak KAYHAN Üye	 Doç. Dr. Şengül YÜKSEL Üye
Vet.Hek.Naciye YILMAZ Üye <b>KATILMADI</b>	Akın ÖZ Sivil Üye <b>KATILMADI</b>	Av. M. Umut YALÇIN Sivil Üye <b>KATILMADI</b>