

**T.C.
NÖNÜ ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**N V VO SIÇANDA M YOKARD YAL SKEM -
REPERFÜZYON NEKROZUNDA LOSARTAN, KAPTOPR L
VE ANJ OTENS N II T P 2 RESEPTÖR AGON ST N N
(CGP42112A) ETK LER**

UZMANLIK TEZ

**Dr. Mustafa SA IR
FARMAKOLOJ ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI
Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR**

MALATYA-2013

**T.C.
NÖNÜ ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**N V VO SIÇANDA M YOKARD YAL SKEM -
REPERFÜZYON NEKROZUNDA LOSARTAN, KAPTOPR L
VE ANJ OTENS N II T P 2 RESEPTÖR AGON ST N N
(CGP42112A) ETK LER**

UZMANLIK TEZ

**Dr. Mustafa SA IR
FARMAKOLOJ ANAB L M DALI**

**TEZ DANI MANI
Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR**

TE EKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında her a amada sürekli te vik ve desteklerini gördü üm tez danı manım de erli hocam Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR'a, çalı malarım esnasında öneri, bilgi ve tecrübelerinden yararlandı ım de erli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Acet'e ve Doç. Dr. Seda TA DEM R'e en derin saygı ve te ekkürlerimi sunarım.

Özellikle tezimin istatistiksel kısmında farklı a amalarda yardımını gördü üm Biyoistatistik Anabilim Dalından Doç. Dr. Cemil Çolak'a te ekkürü bir borç bilirim.

Ç ZELGELER D Z N

Tablo 1. AT ₁ reseptör antagonistleri ve reseptör ba lanma özellikleri (121).....	29
Tablo 2. Anjiyotensin II reseptörleri ve etkileri (121, 199).	40
Tablo 3. Kaptopril, Losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartanın ortalama kan basıncına etkileri. .Ö.: laç öncesi; *Kontrolden anlamlı olarak farklı (p<0.05).....	46
Tablo 4. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kan basıncına etkileri .Ö.: laç öncesi. *Kontrolden anlamlı olarak farklı (p<0.05)	48
Tablo 5. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın nekroz/risk (N/R) alanına etkileri.	50

EKLER DİZİNİ

ekil 1: Anjiotensin reseptör alt tipleri

ekil 2: Sol koroner arterin baskılanma yeri

ekil 3: Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kan basıncına etkileri.

ekil 4: Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kalp hızına etkileri.

ekil 5: Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın *in vivo* sıçan modelinde iskemi ve reperfüzyon esnasında gözlenen nekroz/risk (N/R) alanına etkileri.

Resim 1: Reperfüzyon aamasındaki bir deney görüntüsü

Resim 2: Kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızından bir örnek

Resim 3: Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın görünümü

Resim 4: Floresan ışık altında risk alanının görünümü

Ç İNDEK İLER

Sayfa

1. GİR İŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL B İLG İLER.....	4
2.1.Kalbin Histolojisi	4
2.2.Kalbin Anatomisi	5
2.3.Kalbin Fizyolojisi	6
2.4. Kalpte İskemi-Reperfüzyon Hasarı	9
2.4.1. İskeminin Elektriksel Aktiviteye Etkileri	10
2.4.2. İskeminin Kontraktil Fonksiyona Etkileri	10
2.5. Reperfüzyon Hasarının Mekanizmaları	11
2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri	12
2.5.2. Reperfüzyon Hasarında Nötrofil Aktivasyonunun Rolü	14
2.5.3.Reperfüzyon Hasarında Kompleman Sisteminin Rolü	16
2.6.Kardiyak Nekroz	17
2.7. Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)	19
2.7.1. Sistemik RAS	19
2.7.2. Lokal RAS	20
2.7.3. Anjiyotensin Dönü şürücü Enzim (ADE)	21
2.8.Anjiyotensin-Dönü şürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri	21
2.9. Ang II ve Reseptörleri	26
2.9.1. Ang II Tip 1 Reseptörü (AT ₁)	27
2.9.2. Ang II Tip 2 Reseptörü (AT ₂)	33
2.9.3. Ang II Tip 4 Reseptörü (AT ₄)	39
2.9.4. MAS Reseptörü	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1.Deney Hayvanları ve Gruplar	41
3.2.Cerrahi Uygulama	41
3.3. İlaç Uygulaması.....	43
3.4.Hemodinamik Parametrelerin De ğerlendirilmesi.....	43
3.5.Nekroz Alanının Ölçülmesi.....	44
3.6. İstatistik	45
4. BULGULAR	45
4.1. Kullanılan İlaçların Kan basıncı Üzerine Etkileri	45
4.2.Kullanılan İlaçların Kalp Hızı Üzerine Etkileri	48
4.3. Kullanılan İlaçların Nekroz/Risk Alanına Etkileri	50
5. TARTI ŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNER İLER	58
7.ÖZET	60
8. SUMMARY	61
KAYNAKLAR.....	63

KISALTMALAR

A ₀	Anjiotensinojen
Ang I	Anjiotensin I
Ang II	Anjiotensin II
ADE	Anjiotensin Dönü türücü Enzim
AT ₁	Anjiotensin Tip 1 Reseptörü
AT ₂	Anjiotensin Tip 2 Reseptörü
Dk	Dakika
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
I-R	skemi-Reperfüzyon
IP ₃	nozitol Trifosfat
CAT	Katalaz
KVS	Kardiyovasküler Sistem
KMP	Kardiyomiyopati
KKY	Konjestif Kalp Yetmezli i
CP	Kreatin Fosfat
MAK	Membran Atak Kompleksi
MI	Miyokard nfarktüsü
MI/R	Miyokardiyal skemi-Reperüzyon
NE	Nörepinefrin
NO	Nitrik Oksit
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
OAKB	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
OKH	Ortalama Kalp hızı
PTCA	Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
PARS	Poli ADP-Riboz Sentaz
PGI ₂	Prostasiklin
RAS	Renin Anjiotensin Sistemi
Sn	Saniye
LVEDV	Sol Ventrikül end-diastolik Volüm
LVESV	Sol Ventrikül end-Sistolik Volüm
SOD	Süperoksit Dismutaz
TTC	Trifenil Tetrazolium Klorid
VSMC	Vasküler Düz Kas

BÖLÜM 1

1. G R VE AMAÇ

Kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıklarına ba lı ölümler, halen dünyadaki en sık ölüm sebebidir. Her yıl 12 milyon ki inin bu hastalıklara ba lı olarak öldü ü tahmin edilmektedir (1). Türkiye’de de KVS hastalıkları ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (2). En sık kar ıla ılan ekli koroner aterosklerotik kalp hastalı ı olan, koroner ateroskleroz nedeniyle, miyokardı besleyen kan akımının klinik ve patolojik belirti verecek düzeyde azalmı oldu u durumdur (3).

Miyokardiyal iskemi; ateroskleroz, tromboembolizm, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), koroner arter bypass ve transplantasyon gibi fizyolojik ve terapötik uygulamaların sonucunda ortaya çıkabilmektedir. skeminin önemi, miyokarda yeterli glukoz ve oksijen sa lanamamasıyla beraber, anaerobik glukozu ba lı olarak biriken NADPH, sitrat, laktat, H⁺ ve K⁺ gibi metabolik artıkların temizlenememesinden kaynaklanmaktadır (4, 5). Sonuçta, oksidatif metabolik yollar inhibe olur ve bunlar miyokardiyal i lev bozuklu u ve hücre ölümüne (nekroz) neden olan bir dizi olaylar zincirini ba latır. Bunun sonucu olarak kasılma yetene i azalır ve aritmiler görülmeye ba lar. Miyokardiyal iskeminin sıklıkla letal aritmiler ve miyokard infarktüsü (MI) gibi ciddi patolojik durumlarla sonuçlanması konunun önemini bir kat daha artırmaktadır. Bu yüzden geli en olayların patogenezinde rol alan mekanizmaların açığı çıkartılması, tedavide gerekli müdahalelerin zamanlaması ve sıralaması ve uygun ajanların belirlenmesine temel olu turacaktır (6).

skemik dokuda kan akımının yeniden sa lanmasına reperfüzyon adı verilir. Reperfüzyon geçici arteryel oklüzyon nedeniyle spontan olarak ya da trombolitik ve balon anjioplastik tedavi sonrasında iatrojenik olarak olu abilir (7). Fakat reperfüzyonun uygun ko ullarda ve uygun zamanda yapılmadı nda bir takım ciddi ve istenmeyen sonuçlara neden oldu u gösterilmiştir (8). Reperfüzyon, nedenleri henüz tam olarak bilinmemekle beraber; paradoksik olarak bazı morfolojik de i ikliklere, istirahat geriliminin artması (kontraktür), enzim yıkımının artması (9, 10) ve ventriküler fibrilasyon gibi ciddi ventriküler aritmilere (11) hatta henüz canlı ve kurtarılabilir durumda olan bazı hücrelerin ölümüne (nekroz) yol açabilir (10). Reperfüzyon durumunda geli en aritmilerin çok tehlikeli oldukları, cerrahi operasyonlar sırasında (örneğin kardiyopulmoner by-pass sırasında meydana gelen reperfüzyon aritmileri) daha iyi anlaşılmıştır. Son zamanlarda akut MI’lı hastalara uygulanan trombolitik tedavi nedeniyle konu daha da önem kazanmıştır. Mevcut bulgular reperfüzyonun indükledi i ventriküler fibrilasyonun ani kardiyak ölüm nedenlerinden biri oldu unu

göstermektedir (11). İskemi–reperfüzyona (IR) ba lı miyokard hasarının patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Arı serbest radikal üretimi, hücre içi Ca^{+2} iyon dengesizliği, renin-anjiyotensin sistemi (RAS), nötrofil, trombositler ile kompleman sisteminin reperfüzyon hasarında rolü olduğu gösterilmiştir (12).

Uzun süreli IR sonucunda meydana gelen hücre ölümü, geniş bir infarkt alanı (nekroz) oluşturabilir. Bu nedenle hastanın prognozunu ve ilerdeki yaşam kalitesini belirlemesi açısından hayati öneme sahiptir ve akut koroner sendromlarda miyokardiyal nekrozu önlemek için acil tedavi hedefleri arasında olmalıdır (13).

RAS, vücut sıvı ve elektrolit dengesi ve arteriyel basıncını etkilemek suretiyle kardiyovasküler, renal ve adrenal fonksiyonları kontrol eder. RAS'ın ana medyatörü olan anjiyotensin II (Ang II) vazokonstriksiyon, aldosteron ve vazopressin salınımı, sodyum ve su retansiyonu ve sempatik aktivasyona neden olur. Bu nedenle RAS, hipertansiyonun ve kalp yetmezliğinin fizyopatolojisinde önemli bir role sahiptir (14). Ang II'nin oluşumunu bloke eden ve bradikininin yıkımını önleyen Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardır. Bu bilinen özelliklerine ek olarak, ADE inhibitörlerinin post-iskemik enzimleri ve nörepinefrin (NE) salınımını, fonksiyonel ve metabolik hasarı ve reperfüzyon aritmilerini azaltmaları ile miyokardiyal IR hayvan modellerinde “kalp koruyucu” oldukları da gösterilmiştir (15). Bununla birlikte ADE inhibitörlerinin endotelial fonksiyonları düzelttiği de tespit edilmiştir (16).

Ang II'nin etkilerine Ang II tip 1 (AT_1) ve Ang II tip 2 (AT_2) olarak tanımlanan iki reseptör alt tipinin aracılık ettiği bilinmektedir (17). Bu iki reseptör alt tipinin birbirine zıt etkilere sahip olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (18). Ang II'nin KVS üzerindeki bilinen en önemli etkilerine AT_1 reseptörü aracılık eder (19). AT_1 vasküler düz kas hücreleri, kalbin iletim sistemi, fibroblast ve kardiyak miyositlerin üzerinde çok sayıda bulunur. AT_1 'in uyarılması hücrelerde hipertrofi ve proliferasyon ve sonuçta kontraktil cevapta artışa neden olur (20). AT_1 reseptör antagonisti losartanın infarkt alanını azaltıp, ventriküler fonksiyonları iyileştirip, kalp hücrelerinde apoptozisi inhibe etmek suretiyle kalbi koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. AT_1 reseptör antagonistleriyle tedavi plazma Ang II seviyesini artırarak AT_2 reseptörlerinin uyarılmasına neden olmaktadır. AT_2 reseptörlerin uyarılması kalp fibroblastlarında büyüme ve ekstrasellüler matrix oluşumunu inhibe ederek, negatif kronotropik etki göstererek kalbi koruyucu rol oynar. AT_2 reseptörü bu etkilerini kinin/NO/cGMP sistemini aktive ederek gerçekleştirir (19).

Bu deneysel çalı mamızda *in vivo* olarak sıçanlarda olu turulan miyokardiyal IR modelinde; ADE inhibitörlerinden kaptopril, AT₁ selektif reseptör blokörü losartan ve AT₂ selektif reseptör agonisti CGP 42112A'nın hem hemodinamik parametrelere hem de infarkt alanına etkilerini kar ıla tırmalı olarak inceleyerek olayın fizyopatolojik mekanizmalarını aç ı a çıkarmayı amaçlam ı bulunmaktayız.

BÖLÜM 2

2. GENEL B LG LER

2.1.Kalbin Histolojisi

Kalp kasını oluşturan kas hücreleri bazı özellikleriyle iskelet kasına, bazı özellikleriyle de düz kas hücrelerine benzerler. Miyofibrillerin enine çizgili olmasından, bantla mat göstermesinden dolayı, iskelet kası hücrelerine benzerlerken; kas hücrelerinin tek çekirdek içermeleri ve bu çekirdeklerin, hücrelerin santraline yerleşmeleri bakımından da düz kaslara benzer. Kas hücrelerinin kollaterallerle ve özel bir biçimde peşpeşe birbirlerine bağlanmaları, diğer kas hücrelerinde bulunmayan özellikleridir. Böylece kalp kası, üç boyutlu bir bağlantı sistemi meydana getirir. Bunların birbirlerine bağlandıkları yerler, ışık mikroskopunda, Z bantlarından daha kalın diskler halinde görünürler. Bu diskler interkalat diskler diye adlandırılırlar. Bağlantı yerlerinden her biri, çokunlukla merdiven basamakları görünümünde olan birkaç disk içerirler. Bu bağlantı yerleri aynı zamanda uyarıldıklarında hücreden hücreye geçmelerini sağlarlar. Bağlantı yerlerine en belirgin olarak papiller kaslarda rastlanır (21).

Kalp duvarı endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum (perikardiyumun visseral yaprağı) olmak üzere üç tabakadan oluşur. Epikardiyum duvarında perikard boşluğu bulunur ki, kalp bu boşluk içinde yer alır. Bu boşluğu da perikardiyumun pariyetal tabakası sarar. Kalbin santral bölgesinde bir fibröz iskelet vardır. Bu iskelet kalp kapakçıklarına ve kalp kası hücrelerine tutunma alanı sağlayarak atriyumlarla ventriküllerin miyokardını birbirinden ayırır.

Endokardiyum: Kalbin lümenini çevirir. İçten dışı aortu endotel tabakası, subendotel tabaka, muskuloelastik tabaka ve subendokardiyal tabakadan oluşur.

Miyokardiyum: Kalp duvarının en kalın tabakasıdır. Kalp kası hücrelerinin meydana getirdiği tabakadır. Bazı kalp kası hücreleri miyokardiyumu kalbin fibröz iskeletine bağlar, bazıları endokrin salgı (örneğin: atriyal natriüretik polipeptid, kardiyonatriin ve kardiyodilatin) için özelleşmiştir ve bazıları da hem uyarı çıkarmak hem de bu uyarıyı iletmek için özelleşmiştir (22).

Perikardiyum: Miyokardın dış yüzünü saran çift yapraklı seröz bir zarıdır. İç yaprak kalp duvarının en dış tabakasını oluşturur. Bu yaprak perikardiyumun visseral yaprağıdır ve epikardiyum adını alır (23). Epikardiyumun serbest yüzeyi tek katlı epitel hücrelerinden yani mezotelyumdan oluşur. Yine benzer şekilde pariyetal perikardiyal yüzey de mezotelyal katman içermektedir. Bu mezotelyal hücreler, küçük miktarda seröz sıvı salgılayarak pariyetal perikardiyum üzerinde hareket eden epikardiyumu kayganlaştırırlar (24). Dış yaprak ise perikardiyumun pariyetal yaprağıdır. İki yaprak arasında perikard boşluğu vardır. Perikard boşluğunda bir miktar seröz sıvı vardır, bu sıvı sayesinde yapraklar arasında kayganlık sağlanır (22).

2.2.Kalbin Anatomisi

Kalp; sağ ve sol atriyum ve ventriküller olmak üzere 4 bölüğe ayrılır. Bu bölükları birbirinden ayıran bölmelerin dış duvara tutunduğu yerlerde oluklar bulunur. Atriyumlarla ventrikülleri birbirinden ayıran oluklara sulkus koronarius denilir. Sulkus koronariusun içerisinde kalbi besleyen damarların ana bölümleri ile sinus koronarius bulunur. Koni ekinde kalbin taban kısmına, basis kordis denilir. Basis kordis, sol atriyumun tümü ve sağ atriyumun da küçük bir bölümü tarafından oluşturulur. Sağ ve sol vena pulmonalisler kalbin sol kenarını oluşturur sol atriyuma açılır. Kalbin ön sağ aortu yöneldiği olan tepe kısmına apeks kordis adı verilir. Sağ atriyuma, vena kava superior, vena kava inferior ve kalbin venöz dolaşımının yaklaşık %60'ını toplayan sinus koronarius bağlanır. Vena kava superior, vücudun üst yarısından gelen kanı toplarken, vena kava inferior vücudun alt yarısının kanını toplar ve atriyum dekstranın alt kısmına açılır. Vena kava superior kapaksız olup, vena kava inferior rudimenter ve non-fonksiyone kapak içerir (25). Sağ atriyumu sağ ventriküle ostium atrioventrikulare dekstrum ismi verilen kapak bağlar. Sağ ventrikülün tabanında bulunan bu delik, anulus fibrosus dekster denilen fibröz bir halka ile çevrelenmiştir. Ostium atrioventrikulare dekstrumda kuspis anterior, posterior ve septalis olmak üzere üç adet üçgen

eklinde kapakçık bulunur. Buna triküspid kapak ismi verilir (26). Kapakçıkların atriya bakan yüzleri düz olup, kan akı yönüne doğru meyillidirler. Diğer yüzleri ventrikül duvarına doğru bakar. Ostium atrioventrikulare dekstranın yukarı ve solunda da ostium trunki pulmonalis bulunur. Kalbin diastolü esnasında bu deliği kapakçıklar (valvula semilunaris) kapatır. Sol atriyum, sağdan daha küçük olup kalbin tabanının büyük kısmını oluşturur. Asıl atriyum boşluğu ve aurikula sinistra olmak üzere iki bölüme ayrılır. Asıl atrium bölümüne dört adet vena pulmonalisler açılır. Sol atriyum, sol ventriküle ostium atrioventrikulare sinistra ile bağlanır. Bu delikte valva atrioventrikulare sinistra (valva mitralis) bulunur. Sadece kuspis anterior ve posterior yaprakçıklardan oluşur. Ostium atrioventrikulare sinistrumun ön sağ tarafında ostium aorta bulunur. Bu delikte valva aorta denilen üç adet semiluner kapakçık bulunur (27).

Kalp, beyinden sonra en fazla oksijene gereksinim duyan organdır. Kalp, içinde bulunan kandan direkt olarak yararlanamaz. Kalbi besleyen bu damarlar arteria koronaria olarak adlandırılır ve aortadan direkt çıkarlar. Koroner arterlerle gelen kan, vena kordis aracılığıyla sağ atriya dökülür. Kalbin pompaladığı tüm kanın %5-10'u (günde 380 litre) kalp duvarının beslenmesi için kullanılır. Koroner arterler, sağ ve sol olmak üzere iki tanedir. Semiluner kapakçıkların üst tarafında, aortanın başlangıcından çıkarlar. Sağ koroner arter, aortadan çıktıktan sonra önce sağ atrium ve ventrikül arasındaki olukta (sulkus koronarius), daha sonra kalbin alt yüzünde interventriküler olukta ilerler. Sol koroner arter, aortadan çıktıktan sonra önce trunkus pulmonalis ile sol aurikula arasında ilerler, daha sonra interventriküler ve sirkumfleks dalına ayrılır. Koroner arterlerle kalp duvarına gelen kanın 2/3'ü koroner arterlerle birlikte seyreden venlerle, sinus koronarius oradan da sağ atriya akar. 1/3'lük kısım ise Galenos ve Thebesius venleri ile geri döner (28).

2.3.Kalbin Fizyolojisi

Fizyo-Anatomik İnceleme

İnsan kalbinde, sino-atriyal (SA) düğüm, üst vena kava ile sağ atriyum kavasında yer alır. Atriyo-ventriküler (AV) düğüm ise, interatriyal septumun sağ arka bölümünde bulunur. AV düğümü, normalde atriyumlarla ventriküller arasındaki tek iletim yoludur. AV düğümü, interventriküler septumun tepesinde sol demet dalını verdikten sonra sağ demet dalı olarak devam eder ve buna his demeti denir.

SA ve AV düğüm, gap kavaklarla birbirine bağlanan, az organelli, küçük yuvarlak hücreler içerir. Muhtemelen bunlar öncül hücrelerdir ve P hücreleri olarak adlandırılırlar. SA

düüm embriyonun sa tarafındaki yapılardan, AV düümü ise sol tarafındaki yapılardan olur. Bundan dolayı, eri kinde, sa vagus temel olarak SA düümüne, sol taraf temel olarak AV düümüne da ıtılmı tır (29).

Kalp Kasının Özellikleri

Kalp kası, hem iskelet hem de düz kas özelliklerinin her ikisine de sahiptir. Kalın miyozin ve ince aktin filamentlerinden olu mu olan miyokardiyal lifler, yakla ık -90 mV dinlenim zar potansiyeline sahiptir. Tek tek lifler birbirlerinden zarlarla ayrılmı tır, fakat depolarizasyon, gap kav aklar nedeniyle ı nsal olarak sanki bu lifler tek bir lif gibi hepsine yayılır. İlk depolarizasyon, hızla açılan Na⁺ kanallarından hücre içine Na⁺ giri i nedeniyle dir. Daha yava açılan Ca²⁺ kanallarından hücre içine Ca²⁺ giri i, plato evresini olu turur. Repolarizasyon ise, üç tip K⁺ kanalı üzerinden gerçekte en net K⁺ çıkı ına ba lıdır.

Kalbin Uyarımı

Kalbi innerve eden noradrenerjik sempatik sinirlerdeki uyarılar, kalp hızı ve kalbin kasılma kuvvetini artırır. Bunlar, olasılıkla sempatik sonlanmalarda bir ko-transmitter olan nöropeptid Y salınımı ile vagal uyarımın etkilerini de inhibe eder. Kalbin kolinerjik (ba lıca asetilkolin salarlar) vagal liflerindeki uyarılar kalp hızını azaltır. Her ne kadar dinlenim halinde, kalbin sempatik sinirlerinde (ba lıca norepinefrin (NE) salarlar) orta düzeyde tonik bo alım olsa da; insan ve di er büyük hayvanlarda tonik vagal bo alım oldukça fazla miktardadır. Deney hayvanlarında, vaguslar kesilirse kalp hızı artar. Atropin gibi parasempatolitik ilaçlar verildikten sonra insanlarda da kalp hızı, sempatik tonusun serbest kalmasından dolayı dinlenim halindeki normal de eri olan, dakikada (dk) 70 atımdan 150-180 atıma yükselir. Hem adrenerjik hem de kolinerjik sistemlerin engellendi i insanlarda, kalp hızı yakla ık olarak 100'dür.

Kalpte Uyarımın Yayılımı

SA düümünde ba layan depolarizasyon atriyumlarda ı nsal olarak da ılır ve daha sonra, AV düümünde bir araya gelirler. Atriyal depolarizasyon yakla ık 0.1 saniyede (sn) tamamlanır. AV düümünde iletim yava oldu u için uyarı ventriküllere yayılmadan önce 0.1 sn'lik gecikme olur. Septumun tepesinde olu an depolarizasyon dalgası, hızlı iletim yapan purkinje liflerinde da ılarak ventriküllerin her yerine 0.08-0.1 sn'de ula ır. nsanlarda ventriküler kasın depolarizasyonu, interventriküler septumun sol yanında ba lar ve ilk olarak, septumun orta bölümünde sa a do ru hareket eder. Depolarizasyon dalgası, daha sonra

septumdan a a 1 do ru, kalbin apeksine yayılır. Endokardiyal yüzeyden epikardiyal yüzeye do ru ilerlerken ventriküler duvarlar boyunca AV olu una geri döner. Kalbin en son depolarize olan bölümleri, sol ventrikülün posterio-basal kısmı, pulmoner konus ve septumun en üst kısmıdır.

Normal Kalp Hızı

nsan kalbinde, her normal kalp atımı SA dü ümünden kaynaklanır. Kalp, dinlenim sırasında dakikada 70 kez atar. Hızı uyku esnasında yava lar (bradikardi) ve duygu, egzersiz, ate ve di er birçok uyarılarla hızlanır (ta ikardi). Normal hızla nefes alan sa lıklı genç bireylerde, solunumun de i ik evrelerinde kalp atım hızı de i iklik gösterir. Nefes alırken hızlanır, nefes verirken ve özellikle de solunumun derinli i artacak olursa yava lar. Bu sinüs aritmisi normal bir olaydır ve parasempatik uyarıdaki dalgalanmalara ba lıdır.

Kalp Kasının Kasılabilirli i

Miyokardın kasılma gücü kalbin atım hacmi üzerine çok etkilidir. Kalbe giden sempatik sinirler uyarıldı ı zaman boy-gerilim e risinin tamamı sola ve yukarı do ru kayar. Adrenerjik sinir sonlanmalarında aç ı a çıkan NE'nin pozitif inotropik etkisi dola ımdaki NE tarafından artırılır; adrenaline de benzer bir etkiye sahiptir. Vagal uyarının atriyum kası ve daha az derecede de ventrikül kası üzerine negatif inotropik bir etkisi vardır.

Kalp hızındaki ve ritmindeki de i iklikler de miyokardın kasılabilirli ine etki ederler. Ventriküler ekstrasistoller esnasında, miyokarda geli en ekstrasistollerden sonraki kasılmalar bir önceki normal kasılmalardan daha kuvvetlidir.

Kalbin Oksijen Tüketimi

Kalbin durduruldu u, koroner dola ımın yapay olarak sürdürüldü ü durumda saptanan miyokardın bazal O₂ tüketimi, yaklaşık 2 mL/100 g/dk'dır. Bu de er dinlenim halindeki iskelet kasına ait de erden oldukça yüksektir. Çalış an kalbin O₂ tüketimi, dinlenim sırasında yaklaşık 9 mL/100 g/dk'dır. Kalbin O₂ tüketimi, ba lıca miyokard içi gerilim, kalp kasının kasılma hali ve kalp hızı tarafından belirlenir. Yapılan i atım hacmi ile pulmoner arterdeki ortalama arter basıncı (sa ventrikül için) veya aorttaki ortalama arter basıncının (sol ventrikül için) çarpımına e ittir. Aort basıncı, pulmoner arter basıncından yedi kat daha yüksektir bundan dolayı sol ventrikülün atım i i, sa ventrikülün atım i inden yaklaşık yedi kat daha fazladır (30).

Kalbin fonksiyonunu düzgün bir şekilde devam ettirebilmesi için ileti sistemi, uyarılabilirlik (ekstabilite), kontraksiyon yeteneğinin bozulmaması gerekir. Bunun içinde, kalbi besleyen kan akımının devamı arttır. Kan akımındaki azalma veya durma kontraksiyonların bozulmasına (miyokard sersemlemesi; myocardial stunning), aritmilere ve MI gibi çeşitli istenmeyen önemli durumlara yol açar (31).

2.4. Kalpte İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Dokunun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için arteriyel akım ile yeterli oksijen ve besinin sağlanamadığı durumlarda iskemiden söz edilir. Doku hasarına yol açtığı için iskemi önemli bir durumdur. Oluşan hasarın miktarında, iskeminin ciddiyeti kadar süresi de önemli bir faktördür. Ciddi bir iskemide bile süre 40 dk'dan az ise hücresel ve fonksiyonel değişiklikler geri dönüşümlüdür ve tedaviye olanak vardır. İskemi süresi, 40-50 dk ise tam bir fonksiyon kaybı ve iskemi süresine bağlı ve ilerleyici olan geri dönüşsüz bir hasar meydana gelir (32). Eğer bu süre 50 dk'dan fazla ise reoksijenasyon ya da reperfüzyon hasarına benzeyen, fakat aynı olmayan mekanizmalar devreye girer.

İskemik doku en az üç fizyolojik anormallik gösterir (33):

- (a) Hipoksi; oksidatif metabolizma için yetersiz oksijen sunumu,
- (b) Aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya dönüşü ifade eden toksik metabolitlerin birikimi,
- (c) Uygun elektron akseptörü yokluğunda katabolik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen asidoz.

Deneyssel koşullarda, ana koroner arterdeki kan akımının ani kesilmesinde oluşan iskemideki metabolik değişiklikler; aerobik metabolizmanın durması, kreatin fosfatın (CP) azalması, anaerobik glikoliz başlaması, laktat ve alfa gliserol fosfat (GP) gibi glikolitik ürünler ile nükleotid yıkım ürünlerinin birikmesidir. Bunlarla bağlantılı olarak kontraksiyon durur, membran potansiyelleri düşer ve elektrokardiyografik değişiklikler meydana gelir. Miyokardiyumun yüksek enerjili fosfatlara olan ihtiyacı, yapılandan fazla olduğu için dokudaki net ATP miktarı azalmıştır. Ciddi bir iskemik hasarda tüketilen ATP'nin % 80'i anaerobik glikoliz kaynaklıdır. İskeminin ilk dönemlerinde varolan ATP kontraktıl fonksiyon

için kullanılmasına karşın, süre ilerledikçe artık kontraksiyon yapılamadığı için mitokondriyal ATPaz'lar tarafından, muhtemelen, bozulan durumların onarılması için harcanır. ATP'nin az bir kısmı da iyon transport ATPaz'ları tarafından tüketilir. İskemi süresi uzadıkça tüm bu bahsedilen metabolik olayların yavaşladığı görülmüştür.

Geri dönüşümsüz hasara maruz kalmış bir hücrede, ATP seviyelerinin aşırı düştüğü, anaerobik glikolizin durduğu, H^+ , AMP, inozin, laktat ve GP'nin arttığı, osmolar bir artış oldu, hücre zarı geçirgenliği, mitokondriyal membran ve amorf cisimciklerin oluştuğu tespit edilmiştir (34).

2.4.1. İskeminin Elektriksel Aktiviteye Etkileri

Yapılan elektrofizyolojik çalışmaların sonucunda normal ve iskemik miyokardiyumda önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. İskemik bölgede iskeminin erken safhasında kas hücrelerinde istirahat membran potansiyeli seviyesi artmakta ve oluşan aksiyon potansiyelinin amplitüd, hız ve süresi azalmaktadır. Bu safhadan sonra aksiyon potansiyeli süresi artmaya başlar. Bununla beraber, yine de bazı iskemik bölgelerde repolarizasyon-sonu refrakter periyod, repolarizasyon periyodundan daha uzun bir hale gelebilir. İskemik alandaki anormal repolarizasyon zamanları ve repolarizasyonun her yerde aynı olmaması, iskemik bölgeyi tek yönlü blok ve re-entran disritmilere uyarılabilir hale getirmektedir (35).

İskemiye ilk yanıt K^+ 'nin önce az miktarda dışarı çıkması sonra çok miktarda içeri giriştir. Bu K^+ hareketleri, istirahat membran potansiyelini deprese eder ve aritmilere neden olabilir. Fakat yine de bu durum (hipoksi, hipoglisemi ve asidozla beraber bile değerlendirilse), iskemideki tüm elektrofizyolojik anormalliklerden sorumlu tutulamaz. Birçok faktör bu oluşan anormalliklerin nedeni olabilir. Örneğin, membran fosfolipidlerinin iskemi sırasında oluşan katabolitlerinin, (lizofosfogliseridler ve uzun zincirli asil-karnitinler) letal iskemik aritmilerle ilişkili olabileceği ortaya çıkmıştır (36). Bazı araştırmacılar da aritmilerden membran potansiyel depresyonlarından dolayı Na^+ kanallarının anormal zamanlamayla açılıp kapanmasının sorumlu olduğunu inanmaktadır (37). Akut iskemi, intrasellüler kalsiyum seviyelerinde ve dağılımında anormalliklere de yol açar (38).

2.4.2. İskeminin Kontraktil Fonksiyona Etkileri

Kan akımı azalmasıyla birlikte kontraktil fonksiyonlar zayıflar. Bu duruma muhtemelen oksijen azlığı neden olmaktadır. Çünkü hipoksi, anaerobik metabolizmaya dönüşümüne neden

olarak ATP üretiminin azalmasına yol açarken; erken iskemik dönemde dokudaki yüksek enerjili fosfat miktarlarında önemli bir azalma saptanmamıştır. Kontraktil fonksiyonun daha erken bozulması hatta reperfüzyon yapıldığında (ATP üretimi düzelince) bile kontraksiyon anormalliğinin bir süre daha devam etmesi nedeniyle, ATP azalması, kontraksiyon bozulmasını tek başına açıklayamamaktadır (39).

iskeminin ilk dönemlerinde, Ca^{+2} 'nin hücreye girişinin azalması aksiyon potansiyeli anormalliklerine yol açmaktadır. Bu durum, sarkoplazmik retikuluma Ca^{+2} girişini de bozarak hücre-içi Ca^{+2} dengesizliğini bozar. Böylece hücre içinde miyoflamentlerin aktivasyonu için yetersiz Ca^{+2} bulunur ve kontraktil disfonksiyona yol açar. Ayrıca, asidoz da sarkoplazmik retikuluma Ca^{+2} giriş-çıkışını ve kontraktil elemanların Ca^{+2} 'ya hassasiyetini bozmaktadır (40).

Normalde mekanik aktivite, üretilen enerjinin %75'ini harcamaktadır. Bu nedenle kontraktilitede azalma, iskemik miyokardiyuma enerji yönünden avantaj sağlayabilir. Kontraktilite için kullanılmayan enerji, hasarın düzeltilmesi için harcanabilir. Gerçekten, reperfüzyonda bol miktarda yüksek enerjili fosfatlar üretilip kullanılmasına rağmen; kontraktilite iskemidekine göre fazla düzelmez; bu enerji öncelikle normal arterlere dönmek için harcanmaktadır (41). İskemik hasar geri dönüşsüz düzeye gelmeden önce reperfüzyon yapıldığında bazı değişiklikler birkaç saniye ya da dakika da geri dönerken, diğerleri günlerce normal duruma gelmez. Aerobik metabolizma birkaç dakika içinde çalınmaya başlar. Miyokard sersemlemesi, iki gün sonra düzelir. Adenin nükleotid havuzu dört gün sonra bile düzelememektedir. Böylelikle reperfüzyon, fonksiyonel ve yapısal özelliklerini farklı hızlarla normale döndürerek de olsa hasarlı miyokardiyumu kurtarmış olur (42).

2.5. Reperfüzyon Hasarının Mekanizmaları

İlk kez, Tennant ve Wiggers (41) iskemik miyokardiyumun reperfüzyonunun potansiyel olarak malign ventriküler aritmilerin oluşmasına neden olabileceğini açık olarak göstermişlerdir. Daha sonra Jolly ve ark. (42) iskemide oluşan serbest oksijen radikallerinin miyokardiyal reperfüzyon hasarında rol oynadıkları ve süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) uygulamasıyla bu hasarın azaltılabileceğini tespit etmişler. Daha sonraki çalışmalar, tam kan reperfüzyonundaki polimorfonükleer lökositlerin de bu hasarın oluşmasında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Hearse ve ark. (43) ise, izole sıçan kalbinde reperfüzyon ya da reoksijenasyonun ani ve masif bir enzim yıkımına, ultrastrüktürel hasara ve kontraktüre neden olduğunu bildirmişlerdir. Reoksijenasyonun ilk dakikalarında olan ve geri dönüşsüz doku

hasarını hızla artıran bu duruma oksijen paradoksu denilmektedir. Yapılan çalı maların sonuçları genellikle birbirini desteklemektedir. Kloner ve ark. (44) çalı malarında altı saatlik bir iskemiye takiben reperfüzyon yapıldı ında transmural nekroz olmu ve reperfüzyonun koruyucu bir etkisi görülmemi tir. Di er bazı ara tırmalarda ise iki saatlik iskemiden sonra yapılan reperfüzyonda transmural nekroz görüldü ü saptanmı tır (45-48). Buna kar ılık, Beyersdorf ve ark. (49), altı saatlik iskemi sonunda reperfüzyon yapılmadı ı takdirde hala nekroz olmadı ını göstermi lerdir.

Reperfüzyon hasarı kendini çe itli ekilde gösterebilmektedir (1, 50):

- a) aritmiler
- b) miyokard sersemlemesi
- c) reperfüzyonun henüz ba langıcında canlılı ını koruyan dokulara ölümcül hasar
- d) irreversibl hasarlı dokularda artmı nekroz hızı (oksijen paradoksu)
- e) no-reflow fenomeni
- f) kontraktıl fonksiyonlarda azalma

Uygun ko ullarda ve uygun zamanda yapılan reperfüzyon kurtarılan doku miktarını artırabilmek için çok önemlidir. Reperfüzyon hasarı alanının büyüklü üne, iskemi süresine ve iddetine, kollateral kan akımına, tutulan damar yata ına, dokudaki oksijen tüketim miktarına ve reperfüzyonun nasıl yapıldı ına ba lıdır. Reperfüzyonun yapılı ekli, tedavi edilebilirli in en önemli basama ıdır.

2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikal kavramı, bir veya birden daha fazla e le memi elektronlardan dolayı çok reaktif olan atom veya moleküllerdir. Oksijen radikalleri biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikallerdir. Mitokondriler, ksantin oksidaz enzimi, prostoglandin biyosentezi ve inflamatuvar cevapta rol oynayan fagositler (nötrofil ve monosit) süperoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksinin ve di er reaktif oksijen ürünlerinin kayna ı olarak bilinirler (51). Reaktif oksijen ürünleriyle reaksiyon veren maddeler (SOD, CAT, merkaptopropiyonil glisin gibi) veya inflamatuvar hücrelerin serbest radikal üretimini engelleyici ajanlar (ibuprofen, BW755C, nafazatrom, prostasiklin, iloprost ve allopurinol gibi) doku hasarını azaltırlar (52).

Reaktif metabolitlerin olu ma hızı, hücrenin oksidan strese kar ı savunma kapasitesini

arsa toksik etki olu maya ba lar. Hücrenin antioksidan mekanizmaları arasında SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon redüktaz vardır (53). Pentoz monofosfat yola ı da NADPH sa layarak redükte glutatyon olu umuna ve lipid peroksitlerin detoksifikasyonunda rol alan GSH-Px'e yardım eder. Ayrıca C ve E vitamini ve GSH-Px'in kofaktörü olan selenyumun da hücredeki antioksidan mekanizmalarda rolü vardır.

Yapılan çalı malarda, serbest radikallerin IR da mediyatör rol oynayabilece i gösterilmi tir. Biyolojik hedeflerle (lipid, katekolamin, DNA, protein karbonhidrat) direkt reaksiyona girerler ve sonuçta lipid peroksidasyonu, mitokondrial solunum zincirinin inhibisyonu, Na⁺ kanalları membran Na/K ATP az aktivitesinin inhibisyonu gibi IR patalojisinde rol oynayabilen olayları meydana getirebilirler (54). DNA hasarı olu turan radikaller hücrede nükleer bir enzim olan poli ADP-riboz sentazı (PARS) aktive ederler. PARS enzimi nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) substrat olarak kullanır. Sonuçta bu olay ATP tüketimine ve hücrelerin ölümüne yol açabilir. Antioksidan tedavi, PARS aktivitesini inhibe ederek IR hasarını önleyebilir (52).

Serbest radikaller hücre membranı ve hücre içi organelleri etkilemekle birlikte ekstrasellüler kompartmana da geçerler ve uzak etkileride olu tururlar. Burada serbest radikalın çözünürlü ü ve diffüzyon hızı önem kazanmaktadır. Serbest radikaller incelendi inde hidroksil radikali çok potent olmasına ra men, diffüzyon hızı yava tır. Bu yüzden ancak olu tu u yerde ya da yakınında etki gösterir. Buna kar ılıklı hidrojen peroksit (H₂O₂) daha az potent olmasına ra men plazma membranı ve mitokondrial membranları rahatlıkla geçerek uzak etki gösterebilir (55).

Ca⁺² sitotoksitesi

Hücre içinde artan Ca⁺² giri i ve azalan çıkı ı sellüler Ca⁺² homeostazını bozar. skemi esnasında hücrede enerji tükendi i için sitoplazma ve mitokondride a ırı miktarda Ca⁺² birikmekte ve Ca⁺²'nin toksik etki göstermesine neden olmaktadır. Fizyolojik durumlarda hücre içinde biriken fazla Ca⁺² dı arı atılarak ya da hücre içinde depolanarak tolere edilebilir. Ancak iskemi durumunda enerji eksikli i nedeniyle pompalar ve depolama mekanizmaları bozulur ve artan Ca⁺² düzeyi fosfolipazları, proteazları aktive ederek radikal ve ya asitleri olu umunu artırır ve sonuç olarak hücreyi ölümüne sürükleyebilirler (56).

Oksijen Paradoksu ve Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon ve reoksijenasyonda temel hasar doku yeniden oksijenle kar ılı tı ı durumda olmaktadır. Oksijen paradoksu, miyokardiyal kontraktür geli imi ve irreversibl hücre hasarı ile birlikte, kreatin kinaz gibi miyokardiyal enzimlerin salınımı ile karakterize

olan bir durumdur (45). Reoksijenasyon, miyokard hücrelerinde ani de i ikliklere, istirahat geriliminin artması ile birlikte kontraktıl fonksiyonun hızla azalmasına veya yok olmasına ve kontraktıl bant nekrozu ekinde ultrasütrüktürel de i ikliklere neden olmaktadır.

Reperfüzyonda oksijenle birlikte kandaki di er bazı faktörler de doku hasarına yol açar. Bunlar kan hücreleri ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi faktörlerdir. Reperfüzyon, reoksijenasyondan farklı olarak kompleman yoluyla olan hücre zarı bütünlü ünün kaybı ve zamana ba ımlı inflamatuvar bir reaksiyonu içeren bir fenomendir. Reperfüzyon hasarı kavramının temelide bu durumdur. Reperfüzyon hasarı, iskemik hücre ölümünden, mekanizma ve hücre ölümü tipi açısından ayrılmaktadır. Reperfüzyon nekrozu; hücre i mesi ve kontraksiyon bantları ile karakterize kontraktıl bant nekrozu ekinde görülürken (56); iskemik hücre ölümü koagülatif nekroz görünümünde olmaktadır (55).

2.5.2. Reperfüzyon Hasarında Nötrofil Aktivasyonunun Rolü

Reperfüzyon inflamatuvar hücrelerin toplandı ı ve inflamatuvar mediyatörlerin salındı ı hücrenel bir reaksiyondur (57). Bu durum, doku hasarının artmasına yol açmaktadır. Nötrofiller inflamatuvar cevabın en önemli bile enleridirler. Lökositlerin iskemik alanda toplanabilmeleri için, kemotaktik maddeler yardımıyla dokuya do ru çekilmeleri ve endotel ile temas ederek, birtakım aktifle tirici maddeler yardımıyla aktive edilmeleri gerekir. Lökositlerin dokuya geçi i için mutlaka endotel ile temas etmeleri gerekir. C5a ve süperoksit anyonunun bu adezyonu artırdıkları gösterilmi tir (58). nfiltrate olan aktive nötrofiller, reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar salgırlar. Hücre içi savunma mekanizmalarında kullanılan serbest radikal süpürücü SOD ve peroksit yıkıcı CAT ve GSH-Px enzimleri, lökositlerin salgıladıkları bu sitotoksik reaktif oksijen metabolitleri tarafından olu turulan hasarı azaltabilme kapasitesine sahiptir (55). Fakat bu radikal süpürücü ajanlar hücre içinde buldukları için, hücre-dı ı mekanizmalarla olan bir hasarı önlemede yetersiz kalabilecekleri dü ünülmektedir. Bu nedenle serbest radikal süpürücü ajanların dı arıdan vücuda verilmesi uygun bir tedavi seçene i olabilir (42).

C3a nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli olan kemotaktik ajanlardan birisidir. Hill ve Ward (59), iskemik miyokartda bir doku proteazının C3'ü aktive etti ini göstermi tir. Giclas ve ark.'nın (56) çalı masına göre de, insan kalp hücrelerinin subsellüler zarları, kompleman sistemini aktive etmektedir. Farklı birçok çalı mada miyokardiyal iskeminin kompleman sistemini aktive etti i ve nötrofillerin migrasyonuna neden oldu u gösterilmi tir (58). Aktive nötrofiller çe itli mediyatörler salarak (Serbest oksijen radikalleri, Platelet aktive

edici faktör (PAF), Tromboksan, Lökotrien gibi) direkt doku hasarı olu tururlar (59). Ayrıca iskemi sonrası dokuda lökosit ve trombosit toplanmasını artırır. Bu hücrelerin doku hasarı patogenezi katıldı nı gösteren farklı deneysel çalı malar, antinötrofil uygulamaları ile kardiyak I-R hasarının azaltılabilece ini göstermi lerdir (60).

No-Reflow Fenomeni: Bazen reperfüzyon sa lanmı olmasına ra men koroner arterler uniform miyokardiyal reperfüzyonu sa lamada yetersiz kalmaktadır. Bunun nedeni mikrovasküler seviyede önemli akım bozuklu u olu masıdır. Bu yüzden bu fenomene no-reflow ismi verilir. No-reflow'un ana belirleyicisi mikrovasküler seviyedeki nötrofil aktivasyonudur. Aktive nötrofiller sıkıca kapiller endoteline yapı ır ve bu yüzden akımı mekanik olarak bloke ederler. Kendileri mekanik blokaj yaptıkları gibi, salgıladıkları mediyatörler aracılı ıyla da vazokonstriksiyon yaparlar. Bu fenomenin olu ması, reperfüzyonun beklenen faydalı etkilerini kısıtlamakla beraber tekrarlayan miyokardiyal iskemik ataklar, aritmiler, nekroz olu umunda artı ve kontraktıl fonksiyonlarda azalmaya yol açabilir. Ayrıca azalmı olan kan akımına ba lı olarak kullanılan ilaçların yeterince o bölgeye gitmesine de engel te kil etmektedir (49, 61).

Ara idonik asit ürünleri ve lökotrien B₄ di er bilinen kemotaktik maddelerdir (62). Kompleman sisteminin elemanları, koagülasyon sistemiyle ilgili biyomoleküller, ara idonik asit türevleri ve lenfokinler, inflamatuvar hücrelere hem kemotaktik etki gösterir, hem de bu hücreleri aktive tirirler. Kompleman yolunun bir ara ürünü olan C5a'nın nötrofil agregasyonunu ve degranülasyonunu indükledi i gösterilmi tir (54). Di er kemotaktik ajanlar ise fibrinojen, fibrinopeptid B, plazminojen aktivatörü, kallikrein ve PAF'dır. PAF, dokuya gelen nötrofilleri aktive etmektedir. Ara idonik asit metabolizmasında olu an lökotrien B₄, potent bir nötrofil çekici ajandır. Nötrofillerde süperoksit üretimini stimüle eder, damar duvarına nötrofillerin yapı malarını artırır ve C5a gibi damar hassasiyetini ve kapiller geçirgenli ini de i tirir. Nötrofillerden salınan interlökin-1 de nötrofiller için kemotaktik bir ajandır ve akut faz reaksiyonlarının primer mediyatörüdür (55).

Nötrofillerin saldıkları maddelerle yol açtıkları hasarın yanısıra, aktive olmu nötrofillerin damar içinde olu turdukları hücre toplulukları, kısa bir iskemik periyottan sonra olu abilecek olan reperfüzyonu engelleyerek no-reflow fenomenine yol açarlar (63). Birçok ara tırmacı infarkt büyüklü ü ile nötrofil infiltrasyonu arasındaki ili kiyi incelemi tir (59). Nötrofillerin iskemi ba langıcından itibaren infiltre oldukları ve infarkt geli imiyle birlikte ilk 24 saatte sayısal olarak giderek arttıkları tespit edilmi tir (64). Miyokardiyal nekrozdan önceki erken post-iskemik dönemde de iskemik miyokartta toplandıkları saptanmı tir (62). skemi süresiyle reperfüzyondaki nötrofil infiltrasyon ve toplanması arasında direkt bir ili ki

vardır (64). Nötrofiller tarafından oluşturulan doku hasarının mekanizmalarından en önemlisi serbest oksijen radikallerinin üretimidir (65).

2.5.3.Reperfüzyon Hasarında Kompleman Sisteminin Rolü

Önceki çalışmalar toksik oksijen metabolitleri ve nötrofillerin reperfüzyon hasarındaki rolleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Daha sonraki yapılan çalışmalarda ise doku hasarında kompleman sisteminin çok önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmıştır; kompleman sisteminin reperfüzyonda direkt veya indirekt olarak doku hasarına ve hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (7). Kompleman sisteminin miyokardiyal iskemik hasarda etkili olduğunu gösteren diğer bir kanıt da, kobra venom faktörü ile kompleman sisteminin baskılanmasından sonra infarkt miktarında azalma saptanmasıdır (66). Kompleman birimlerinin dolaşımda azalması, iskemik dokuya nötrofil infiltrasyonunu ve doku hasarını azaltmaktadır (60).

İskemik ve reperfüzyondaki, kompleman nedeniyle oluşan damar duvarı hasarı, erken ve geç olarak iki safhaya ayrılabilir. Erken safhada dokuda kompleman aktivasyonu sonucu C3a, C4a ve C5a'nın (anafilatoksinler) aktif formleri oluşur. Anafilatoksinler, mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına neden olarak damar geçirgenliğini artırır. C5a ayrıca polimorfonükleer lökositleri (PMNL) dokuya doğru çekerek kası karışık olan inflamatuvar cevabı artırır. Kompleman aktivasyonu sonucu, C5b-9 kompleksi (membran atak kompleksi-MAK) meydana gelir. Bu kompleks aracılığıyla kompleman sistemi tek başına doku hasarı oluşturabilir. C8 safhasında hücre zarında porlar (delikler) oluşurken, C9 eklenmesiyle sitotoksik etki ön plana geçer. MAK içindeki C9 monomerlerinin sayısı, lezyon büyüklüğüne orantılı olduğu düşünülmektedir (54).

MAK, litik kompleman yolunun aktive olmasına yol açarak kas nekrozu gelişiminde rol alır. Kompleman reaksiyonunun ürünleri, iltihabi hücre infiltrasyonu ve nekrotik kas hücrelerinin fagositozunu uyarır (67). MAK, infarkt semptomlarından en az altı saat sonra görülür. Zar içine girdikten sonra membranda bir delik oluşturur; iyon ve makromoleküllere iki yönlü akım imkanı sağlayarak hücre şişmesi ve lizise sebep olur (68). Kompleman aktivasyonu doku hasarının direkt mediyatörü ve akut inflamasyon cevabının da önemli bir bileşicisidir (54). Fakat çoğu otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda doku hasarını önlediğinden, bu sistemin bir inhibitörü olduğu tahmin edilmektedir. C3 ve C5 aktivatörlerini bloke eden bu tip bir inhibitör, endojen düzenleyici proteinlerin arasında bulunur. Bu proteinlerden kompleman reseptörü-1 (CR1, CD35 de denilir) en fazla inhibitör özelliğine sahip olanıdır. Fakat çok kısıtlı sayıda hücre tipinde bulunması *in vivo* etkinliğini kısıtlamaktadır. Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen formda insan CR1'leri (sCR1) yapılmıştır. sCR1,

insan serumunda klasik ve alternatif kompleman yollarının aktivasyonunu bloke etmektedir. Sıçanlarda reperfüzyondaki infarkt miktarını %44 azalttı 1 bulunmu tur. Kardiyoprotektif rolü konusunda ba ka çalı malar da vardır. Dokudaki kompleman aktivasyonunu engelledi i dü ünülmektedir. sCR1, komplemana ba lı doku hasarının baskılanmasında önemli bir ajan olabilir. sCR1'le ilgili bulgular, kompleman sisteminin doku hasarındaki direkt rolünün delilidir (69).

2.6.Kardiyak Nekroz

Miyokard nfarktüsünün Fizyo-Patolojisi

Kalbin herhangi bir bölümüne olan kan akı ı olmadı ı zaman, kalp kasında geri dönü ümsüz de i ikliklere ve bunun sonucunda kas hücrelerinin ölümüne varan belirgin de i iklikler olur. Akut MI'da elektrokardiyografik de i ikliklere neden olan üç temel anormallik vardır. İlk de i iklik olan, K⁺ kanallarındaki hızlı açılma sonucunda infarktüse u ramı kas liflerinin bo alım sonrası anormal hızlı repolarizasyonu, deney hayvanlarında koroner arterin kapatılmasından sonraki birkaç dakikada ba lasa da sonlanmadan önce infarkte kas liflerinin dinlenim zar potansiyelleri, hücre içi K⁺un kaybı nedeniyle azalır. Bundan 30 dk kadar sonra infarkte olmu lifler etraflarındaki normal liflerden daha yava ekilde depolarize olmaya ba lar.

Tüm bu de i iklikler, infarkt alanı üzerindeki elektrotlarla kaydedilen derivasyonlarda ST segmentini yükselten akım akı ına neden olur. nfarktaki hızlı repolarizasyon nedeniyle bölgenin zar potansiyeli, repolarizasyonun daha sonraki evresinde, normal bölgede görülenden daha büyüktür ve bu da normal alanı infarkte alana göre negatif yapar. Bu nedenle akım hücre dı ı olarak, infarktöslü alandan normal bölgelere do ru akar. Hasarlanmı bölge üzerindeki elektrotlara do ru akan bu akım, EKG'de S ve T dalgaları arasında kalan bölümün pozitifli ini artırır. Benzer ekilde infarkte hücrelerin gecikmi depolarizasyonu, repolarizasyonun erken evrelerinde infarktöslü alanın sa lıklı dokuya göre pozitif olmasına neden olur ve bunun sonucu da yine ST bölümünün yükselmesidir. Geri kalan de i iklik olan diyastol sırasında dinlenim zar potansiyelindeki dü ü , ventrikül diyastolü sırasında infarktöslü alana yönelik bir akıma neden olur. Bu akım sonucunda EKG'de, QT segmentinde bir çökme görülür. Fakat elektrokardiyograflarda yapılmı elektronik düzenlemeye göre, bu tür bir QT segment çökü ü kendisini ST segmentinde bir yükselme olarak gösterir. Akut MI'yı gösteren bu i aret, infarkte alan üzerinden alınan derivasyonlarda ST segmentlerinde bir yükselme olmasıdır. Kalbin kar ı taraftaki derivasyonlarında ise ST segmentinde çökme görülür. Birkaç gün veya hafta sonra ST segmentindeki anormallik düzelir. Ölü kas ve nedbe

dokusu elektriksel olarak sessizdir. Sık rastlanan de i iklikler arasında, bazı derivasyonlarda daha önce görülmeyen bir Q dalgasının belirmesi ve di er bazı derivasyonlarda normal Q dalgasında büyüme gözlenmesidir (35).

Nekrozun Patolojik Özellikleri

Canlı dokularda hücre ölümü ile sonuçlanan pek çok morfolojik de i iklikleri içeren duruma nekroz denir. Ço u zaman geri dönü ümsüz, dı arıdan hasar neticesinde olu an makroskopik ve histolojik hücre ölümünü tanımlamak için kullanılır. En iyi tanımlanmış formu koagülasyon nekrozudur. Hücre i mesi, sitoplazmik proteinlerin denatürasyonu ve hücre sel organellerde hasar ile karakterizedir. Hücre nin enzimlerce sindirimi ve proteinlerin denatürasyonuna ba lı olarak nekrozun morfolojik görünümü sınıflandırılabilir. E er hidrolitik enzimler hücre nin kendisinden salgılanıp hücre ölümüne yol açıyorsa, otoliz ya da inflamatuvar hücrelerin lizozomlarından salgılanırsa heteroliz ismi verilir. Bu i lemlerin geli mesi için saatlere ihtiyaç vardır ve bu yüzden ani ölümlere neden olan MI, kısa zamanda tespit edilebilir de i iklik göstermez. Fakat ultrastrüktürel olan de i iklikler M sonrası 20-40 dk'da tespit edilebilir ve yalnızca koroner arter tıkanması gösterilebilir.

Hasarlanmış miyokardiyumdan enzim sızmasına ba lı olarak kandaki de i iklikler en erken iki saat sonra saptanabilmektedir. Nekrozun klasik histolojik özellikleri; geri dönü ümsüz hasardan sonra ancak 4-12 saat arasında görülür. Protein denatürasyonu hakim ise bu durumda koagülasyon nekrozundan bahsedilir. E er enzimatik sindirim baskın ise likefaksiyon, kazeifikasyon ve ya nekrozu görülmektedir. Nekroz, içeri do ru su ve ekstrasellüler iyonları alarak homeostazisi sürdürmek amacıyla hücrelerin yapı tı onarımına ba lamaktadır. ntrasellüler organlardan en çok mitokondri tutulur ve tüm hücre i tikten sonra en sonunda yırtılır. leri derecede plazma membranının yıkımından dolayı lizozomal enzimlerin de içinde bulundu u sitoplazmik içerik ekstrasellüler sıvıya akar. Böylece *in vivo* nekrotik hücre ölümü sıklıkla iddetli inflamatuvar bir cevabın içinde oldu u ileri hücre hasarıyla ili kilidir (70).

Koagülasyon nekrozu: skemik kalpte görülen majör nekroz formudur. Sadece yapısal proteinler de il beraberinde enzimatik proteinler de denatüre olur. MI'da asidofilik, koagüle ve çekirdeksiz hücreler haftalarca kalabilir. Nekrotik hücreler özellikle lökositler tarafından fagosite edilir ve parçalanırlar. Beyin hariç, tüm dokuların iskemik ölümlerinde koagülasyon nekrozu görülür.

Likefaksiyon nekrozu: Fokal bakteriyel ve bazan da fungal infeksiyonlara ba lı olarak geli ir. Özellikle santral sinir sisteminde görülen nekroz tipidir.

Kazeöz nekroz: Tüberküloz infeksiyonuna ba lı olarak meydana gelen nekrozun farklı bir çe itidir. Merkezi beyaz renkli nekrotik bir saha görünümü oldu u için bu isimle adlandırılmı tır. Mikroskopik olarak granüloamatöz inflamasyonla karakterizedir.

Ya nekrozu: Tipik olarak pankreas hasarını takiben olu an ya dokusundaki hasarıdır. Aktive olan pankreatik enzimlerin parankime veya peritoneal kaviteye etkilemesi sonucunda olu ur. Genellikle akut batın vakaları ile beraber görülür (71).

2.7. Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)

1. RAS, KVS'nin temel düzenleyici mekanizmasıdır. Kan basıncı, sıvı-elektrolit dengesi ve kan volümü üzerinde önemli bir rol oynadı ı için, RAS'daki anormal aktivasyonlar kardiyovasküler ve uç organ hasarıyla sonuçlanmaktadır (72). Bu görü ü desteklemek amacıyla hipertansif hastalarda ADE inhibitörleri ve AT₁ antagonistleri ile ilgili yapılan çalı malar, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında RAS'ın önemini göstermi lerdir (73). RAS'ın etkilerinin büyük ço unlu u Ang II üzerinden gerçekleşmektedir. Vücutta sistemik (klasik, hormonal) ve lokal (doku) RAS olarak anjiyotensin üreten iki sistem vardır (72, 73).

2.7.1. Sistemik RAS

Ang II; bir oktapeptid hormon olup; RAS'ın multifonksiyonel aktif bir üyesidir. Kan basıncı, aldosteron aracılı Na⁺ atılımı ile plazma volümü, sempatik sinir aktivitesi ve susama cevaplarında rol oynar. Potent bir vazokonstriktör olan Ang II'nin RAS'ın zararlı etkilerinden sorumlu oldu una inanılır (74). Ang II olu umunda bazı ara basamaklar vardır ki, nefronun jukstaglomeruler kısmında sentezlenen renin kana karı arak karaci er, kalp ve damar gibi dokulara ba lanır. Genel olarak iskemi, hipotansiyon gibi arteriyal basınç dü mesi, plazma Na⁺ konsantrasyonunda azalma, reseptörlere etkili katekolaminlerin artması ve çe itli ilaçlarla (genel anestezikler, diüretikler vb.) renin salınımının arttı ı kabul edilmektedir (75). nterstisyel aralı a diffüze olan renin, yüzey renin reseptörlerine ba lanır. Bu reseptör, renin ve onun inaktif prekürsörü olan prorenin arasında afinite için ayrıcalık göstermez. Bu reseptörlerden en iyi bilinenlerden birisi M6P/IGF II (mannose 6-fosfat/insulin-like growth faktör II)'dir (76). Yarı ömrü 15-30 dk'dır. Kısacası renin böbrekte sentezlenir ve di er dokularda depolanır (77). Proteolitik etkili renin, karaci erden dola ıma geçen

Anjiotensinojen (A_0)' e etki ederek bir dekapeptit olan Anjiyotensin I (Ang I)'i oluşturur. Bu enzimin aktivitesi Ang I oluşumu için hız sınırlayıcıdır. Bu Ang I dönüşüm olayı karaciğerde gerçekleşir (78). Aktif bir dekapeptid olan Ang I'e ADE (Kininaz II de denilir) etkisiyle Ang II oluşur. ADE aktivitesi başlıca akciğer vasküler endoteliumunda olmasına rağmen aynı zamanda diğer vasküler yataklarda ve miyokardiyum ve koroner arterler gibi diğer pek çok dokularda da oluşur (75). Non-renin hormonları olarak bilinen tonin ve katepsinler de Ang I oluşturabilirler (79). Ang I'den Ang II oluşumunda da non-ADE'ler olarak bilinen tripsin, kimaz, karboksipeptidaz ve katepsin D'nin de rolü olduğu bilinmektedir. Kimazların bu oluşuma katkısının %5-10 arasında olduğu kabul edilmektedir. Fakat ADE inhibisyonu gibi bradikinin ve VIP birikimine yol açmazlar (80, 77).

2.7.2. Lokal RAS

ADE inhibitörlerinin akut hipotansif etkileri kandaki Ang II'yi azaltmalarına başlı olarak görülmektedir. Buna rağmen kronik tedavi sırasında hipotansif etkilerinin devam etmesi, bu etkilerinde başka mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca düşük reninli hipertansiyon olgularında da ADE inhibitör tedavisinin etkili olduğu görülmüştür (81). Bu nedenle kan renin ve Ang II düzeyleri ile ADE inhibitörlerinin etkileri arasında uyumlu bir ilişki saptanamamıştır. Aynı zamanda ADE inhibitörlerinin kan seviyeleri ile hemodinamik etkileri arasında da bir paralellik yoktur. Bu bilgiler ışığında ADE inhibitörlerinin dokulara başlanarak etki yaptığı söylenebilir. RAS'ın bütün bileşenleri tüm damarlarda bulunmaktadır. Dokuda ADE aktivitesi akciğer, beyin, adrenal, böbrek, sempatik gangliyonlar, hipofiz, miyokard, uterus ve testislerde saptanmıştır (82). ADE, damar endotelinin lümenine bakan yüzünde bulunur. Lokal veya dolaşımdan kaynaklanan Ang I'i Ang II'ye dönüştürür. Kan damarları ve çevresinde üretilen Ang II vazokonstriksiyon meydana getirir. RAS'ın otokrin ve parakrin etkilerinden lokal Ang II sorumludur (83). RAS sisteminin damar ve kalpteki muhtemel etkileri; bölgesel damar tonusu ve kan damarlarının regülasyonu, damarlarda ve kalpte hipertrofi oluşumu, hasar ve inflamasyona damar cevabının gösterilmesi, düz kas proliferasyonunun uyarılması, koroner vazokonstriksiyon, miyokard kontraktilesinin artışı, MI ve reperfüzyon sırasında ventriküler aritmilere eğilim oluşması, RAS'ın farmakolojik inhibitörlerine yanıt vermesi gibi etkilerden bu sistem sorumlu tutulmaktadır (7).

Kallikrein-Kinin sistemi ve Bradikinin

Bradikinin, kininojene kallikrein enziminin etkisi ile oluşan vazodilatatör etkili bir maddedir. Kininazlarla (kininaz I ve II) inaktive edilir. ADE inhibitörlerinin, bradikinin

yıkımını azaltması ve lokal miktarının artmasına yol açması ile kalp hasarını koruduğu bilinmektedir. Ayrıca hipotansif etkilerden de sorumludur. Bradikinin, damar endotelinde yapılır ve kendi reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Kan akımı arttığında yapımı artar ve vazodilatasyona yol açarak kasa olan kan akımını artırır. Endotel hasarlandığında da doku faktörü XIIa, kallikrein oluşumunu artırarak bradikinin sentezini artırır. Bradikinin endotele etki ederek NO gibi damar koruyucu maddelerin ve prostasiklin (PGI_2) ve PGE_2 gibi vazodilatatör PG'lerin yapımını ve salınımını artırır. Böylelikle kardiyak IR hasarında kısmen de olsa koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir (7).

2.7.3. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE)

Vasküler endotelyumda bulunan (özellikle pulmoner damarlar, endokard ve beyin) ve aktif merkezinde Ang II ve ADE inhibitörlerinin reaksiyona girdiği çinko atomu olan bir metalloproteazdır (77). RAS'ı etkileyen ilaçların en önemlileri ADE'yi inhibe ederek Ang II'nin oluşumunu engelleyen ilaçlardır (84).

ADE'nin diğer önemli bir fonksiyonu; bir plazma kinini olan bradikinin'in C-ucundan iki amino asit (fenilalanin-arjinin) kopararak onu inaktive eder. Bundan dolayı kininaz II de denir. Bradikininin enzime affinitesi, Ang I'den daha fazladır. ADE inhibitörleri kullanıldığında bradikinin gibi kininlerin seviyesi artmaktadır (85).

ADE, Ang I ve bradikinin dışında P maddesi, enkefalinler, nörotensin ve lüteinize edici hormon salıverici (LHRH) gibi substratlara da etkilidir. Ayrıca insülin'in beta zincirini de hidrolize eder. ADE inhibitörleri, yapılarındaki karboksil ($-COOH$) ve sülfidril ($-SH$) gruplarıyla, ADE'nin aktif merkezindeki çinko atomuyla reaksiyona girerek etkilerini oluştururlar (86).

2.8. Anjiyotensin-Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri

Farmakolojisi

Böbrek kaynaklı renin'in plazmada oluşturduğu ve doku renin-anjiyotensin sisteminin (DRAS) damar duvarında oluşturduğu inaktif bir prekürsör olan Ang I'in etkin olan Ang II'ye dönüştürülmesi, damar endotelindeki ADE tarafından yapılır. Bu enzimin inhibisyonu plazma ve dokularda Ang II düzeyini azaltarak hem arteriyollerde hem de venüllerde

vazodilatasyona, total periferik damar rezistansının azalmasına ve böylece kan basıncında düşmeye neden olur. Diğer yandan, anjiyotensin'in yaptığı negatif feedback inhibisyonundan kurtulduğu için renin salgılanması da artar. ADE, vazodilatör bir kinin peptid olan bradikinin ve kallidin'i yıkar. Bu nedenle ADE inhibisyonu vazodilatör etkili kinin peptidlerinin düzeyini yükseltir. ADE inhibisyonuna bağlı olarak Ang I'deki artı vazodilatör olan anjiyotensin 1-7'ye dönüşümü ile sonuçlanabilir (87).

ADE inhibisyonu, böbrek kan akımını artırıp aldosteron salgılanmasını azalttığı için diüretik ve natriüretik etki yapar. Böbreğin üzerindeki aldosteron etkisinin azalması sonucunda da hiperkalemi gelişimi olur. Glomerüler filtrasyon hızında genellikle belirgin bir artma yapmazlar. Bunun nedeni efferent arteriyolu, afferent arteriyoldan daha fazla geni letmeleridir. Normal durumda glomerüler filtrasyonda hafif bir azalma yaparlar. Renovasküler hipertansiyonda, glomerüler filtrasyon anjiyotensin'in efferent arteriyolde yaptığı artırı büzülme ve artan intraglomerüler basınç sayesinde sağlandıktan, renal arter stenozlu böbrekte ADE inhibitörleri filtrasyonu fazla azaltarak durdurabilecekleri için bu nedenle iki taraflı renovasküler hipertansiyonlu hastalarda kontrendikedirler. Diğer taraftan, artmış olan intraglomerüler basıncın düşürülmesi diyabetik böbrek hastalığında (diyabetik nefropatide) yararlı olur.

Üstünlükleri

ADE inhibitörlerinin diüretiklere, beta-blokörlere ve diğer sempatotik ilaçlara göre, hemodinamik etkilerinin özelliği ve yan etkilerinin daha az olması bakımından üstünlükleri vardır. Kalp debisini düşürmezler ve kalp hızında belirgin bir değişim yapmazlar. ADE inhibitörleri; kalp, beyin ve böbrek kan akımını azaltmazlar aksine artırabilirler. Glomerüler filtrasyon hızını azaltmazlar. Kardiyovasküler hemodinamiğin düzenlenmesine katkıda bulunan lokal ve refleks mekanizmaları bozmazlar. Serebral kan akımının otoregülasyonunun alt sınırını daha düşük kan basıncı düzeyine kaydırırlar. Kan basıncının baroreseptör kontrol mekanizmasının duyarlılığını olumlu yönde etkilerler. Bu nedenle bu ilaçların yaptığı kan basıncı düşmesi, taşikardi ve plazma NE düzeyinde artma gibi refleks sempatoadrenal tonus artmasına bağlı semptomlara genellikle neden olmaz.

Diyabetik nefropatilerde ve deneysel diyabette gelişen proteinüriyi azaltırlar. Tedavi edilmeyen diyabetlide gelişen glomerüler filtrasyon azalmasının hızını yavaşlatırlar. 2000 yılı başında yayımlanan HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) çalışmasında koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter öyküsü bulunan 55 yaş üstündeki 3500'den fazla

diyabetli hastada 4.5 yıl uygulanan ramipril'in MI riskini ortalama %22, inme riskini %33, kardiyovasküler hastalıktan ölümü %37 ve belirgin nefropati riskini %24 oranında azalttı bulunmu tur. Bu ve benzeri çalı malar incelenen ADE inhibitörlerinin, özellikle diyabetli hastalarda damar ve böbrek koruyucu etkinli i oldu unu göstermektedir (88).

Yan etkileri

Yan etki sıklı ı bakımından di er antihipertansif ilaç gruplarına göre daha güvenilirler; hastanın ya am kalitesini pek bozmazlar. En sık görülen ortak yan etkileri öksürüktür. Bu ilaçlar ilk çıktıkları zaman bu yan etkinin seyrek görüldü ü bildirilmi se de; daha sonra kaptopril ve di er bazı ADE inhibitörleri ile yapılan incelemeler, bu ilaçları kullananların %5-13'ünde ve bir çalı mada da %25'inde öksürük ortaya çıktı nı bildirmi tir. E er öksürü e yol açan altta yatan ba ka bir durum varsa bu oran artabilir. Bu olayın hiç olmazsa kısmen, dokuda kinin ve P maddesi etkinli inin artmasına ve PG üretiminin artırılmasına ba lı oldu u sanılmaktadır. Öksürük erkeklere oranla kadınlarda daha yüksektir. Bu durum hastaların ilacı bırakmasına da neden olmaktadır. Seyrek görülen fakat yerine göre ciddi sonuçlara götürebilen önemli bir yan etkisi de anjiödemdir (89).

İlaçlar

ADE inhibitörleri, aktif kısımlarının kimyasal yapılarına göre;

- 1) sülfidril grubu içerenler (kaptopril, zofenopril),
- 2) karboksil grubu içerenler (enalapril ve di erleri),
- 3) fosforil grubu içerenler (fosinopril ve seranapril)

olarak üç grupta sınıflandırılabilirler (76). Fosinopril, trandolapril ve spirapril dı ndaki ADE inhibitörleri böbrek yoluyla atılırlar. Bu durumda renal fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda doz azaltılması gerekir.

Tedaviye ilk giren ADE inhibitörü kaptopril'dir. Bu ilacın sülfidril grubu içermesine ba lı özel yan tesirleri bulundu undan, ondan kısa bir süre sonra sülfidril grubu içermeyen enalapril uygulamaya girmi tir. Bu grup ilaçlar ba langıçta sadece renovasküler hipertansiyonun tedavisinde ve esansiyel hipertansiyonun üçüncü basamak tedavisinde kullanılmı lardır. Sonra güvenilirliklerinin belirlenmesi sonucu, esansiyel hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde monoterapi ekinde kullanılmalarına ba lanmı tır. Enalapril ve son sayılan ilaçlardan lizinopril hariç di erleri ön-ilaçlardır. A ız yolundan verilip barsaktan

absorbe edildikten sonra karaci erden geçerken aktif ekillerine (örne in silazaprilat, benazeprilat, perindoprilat ve ramiprilat gibi) dönü ürler. Ön-ilaç ekinde hazırlanmalarının nedeni, barsaktan absorpsiyon oranlarını artırmak ve birlikte besin alındı ında absorpsiyonun azalmasını önlemektir. Bu ilaçlardan sonra imidapril ve moeksipril kullanıma girmi tir. Kaptopril hariç di er ilaçların veya aktif ekillerinin eliminasyon yarılanma ömrü uzun oldu u için ADE inhibisyonu yakla ık 12–24 saat kadar veya daha uzun sürer ve günde bir veya iki doz kullanılırlar (83).

Kaptopril (D-3-merkpto-metilpropanolil-1-prolin)

Spesifik ADE inhibitörlerinden ilk tanımlanan ilaç olup, yapısında sülfidril grubu içerir. A.B.D.'de kullanılan tek sülfidril gruplu ADE inhibitörüdür. Bu özelli i nedeniyle antioksidan olarak da kullanılmı tir. Oral ADE inhibitörlerinin prototipidir (7, 90). Hayvan modellerinde yapılan çalı malar Ang I'in çok güçlü inhibitör etkisini ortaya koymu tur. Normal hayvan ve insanlarda arteriyel basıncı çok dü ürmezken; hipertansif hastalarda, özellikle a ırı renin sekresyonu oldu u durumlarda tansiyonu önemli ölçüde dü ürdü ü gösterilmi tir (91).

Kaptopril oral verilince çok hızlı bir ekinde absorbe olur ve hızlıca antihipertansif etkisini gösterir. Yakla ık %75 oranında biyoyararlanımı vardır. Plazmada pik konsantrasyonuna bir saat içerisinde ula ır ve hızlı bir klirensi vardır. Etki süresi yakla ık altı-sekiz saattir. Yarılanma ömrü yakla ık iki saattir. Yarı ömrü kısa oldu u için günde iki kez kullanılmalıdır (92). Yiyecekler oral biyoyararlanımını %25-30 arasında azalttı ı için yakla ık olarak yemeklerden bir saat önce alınması önerilmektedir. Karaci erde 2/3 oranında metabolize edilerek inaktive edilir. Di er ADE inhibitörleri arasında hipertansif hastalarda insülin duyarlılı ını artıran tek ilaç olup, muhtemelen bu etkisi yapısındaki sülfidril grubu bulundurmasından kaynaklanmaktadır (93). Atılımı böbrekler aracılı ıyla olur(87).

Yan etkilerinden en sık görüleni %10 oranında görülen döküntülerdir. Ayrıca öksürük, tat duyusu kaybı, hipotansiyon, nötropeni, anjiyoödem, hiperkalemi ve a ır proteinüriye yol açabilir. Genelde bu yan etkiler yapısında sülfidril grubu içermesine ba lı olmakla beraber; artan bradikinin ve P maddesi seviyeleri de sorumlu tutulmaktadır. Özellikle de yapısında sülfidril grubu ta ıyan penisilamin tedavisi sırasında bu yan etkiler sık görüldü ünden dikkat edilmelidir (88). Bununla beraber, K⁺ düzeyleri takip edilmeli ve K⁺ tutucu diüretiklerin (spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır (94).

Kontrendikasyonları

ADE inhibitörlerinin önemli bir kontrendikasyonu bilateral renal arter stenozudur. Bu durumda, stenoza bağlı olarak düşük glomerül içi basınç, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), eferent glomerüler arteriyollerde anjiyotensine bağımlı olarak gelişen vazokonstriksiyonla sürdürülür. Bunları genişleten ADE inhibitörleri, GFH'yı ileri derecede düşürerek akut böbrek yetmezliği yapar ve bu durum ilacı kesince düzelir.

ADE inhibitörlerinin teratojenik özelliği deney hayvanlarında kanıtlanmıştır. Gebelik sırasında bu ilaçları alan kadınlarda yapılan az sayıdaki incelemeler düşük, fetal ölüm, ölü doğum, büyüme geriliği ve neonatal ölüm sıklığının arttığını göstermiştir. Bundan dolayı özellikle gebelik ilk yarısında kontrendikedirler.

Hipertansiyonda kullanımı

ADE inhibitörleri hipertansif hastalarda sistolik ve diastolik basınçları azaltır. Kan basıncındaki akut değişikliklerin plazma renin-anjiyotensin (PRA) ve Ang II düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Weir ve ark. (95) ADE inhibitörlerinin beyaz ve siyah ırk üzerindeki etkinlik farklılığını plazmadaki ADE aktivitesine bağlamışlardır. ADE inhibitörlerinin etkinliğini azalttığı ADE aktivitesinin siyah ırkta, beyaz ırka göre daha yüksek olduğunu ve bu görüşe göre siyah ırka verilen ADE inhibitörü dozunun artırılması gerektiği bildirilmiştir (89).

ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO ve PGI₂ üretimini artırdıkları gösterilmiştir ki, bu olayın düzeyi artan bradikinin'in, NO ve PGI₂ sentezini uyarmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (88).

MI Sonrası Sol Ventrükül Disfonksiyonda Kullanımı

ADE inhibisyonunun deney hayvanlarında (96) ve insanlarda (97) MI'dan sonra gelişen olumsuzlukları düzeltebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (98). CONSENSUS II çalışmasında enalaprilat intravenöz (I.V.) olarak MI sonrası 24 saat içinde verildiğinde çalışmanın sonucunda; enalaprilat alan grupta enalaprilat ile yapılan çalışmaların aksine hayatta kalma süresinde bir düzelme meydana getirmemi ancak erken hipotansiyonda anlamlı bir artma olmuştur. Diğer taraftan MI sonrası 24 saat içinde zofenopril, kaptopril ve lizinopril ile tedaviye bağlanan SMILE (99), ISIS-4 (100) ve GISSI-3 (101), çalışmalarında bu ADE inhibitörlerinin mortaliteyi düşürdükleri görülmüştür.

Konjestif Kalp Yetmezli i ve Sol Ventriküler Disfonksiyonda Kullanımı

ADE inhibitörlerinin kalp hızında herhangi bir artı yapmaksızın kalp verimini artırdıkları ve sistolik disfonksiyonu olan hastalarda önemli ölçüde hemodinamik parametreleri de i tirdi i ve ayrıca preload ile afterloada ve sistolik duvar stresinde bir azalma yaptıkları görülmü tür. ADE inhibitörlerinin renal kan akımını artırarak, aldosteron ve antidiüretik hormon üretimini azaltarak tuz atılımını hızlandırdıkları da bildirilmi tir. 1987'den beri umut verici, randomize plasebo ve kontrolü olan büyük sayıda hasta gruplarında yapılan çalı malarda sistolik disfonksiyondan dolayı KKY olan hastalarda genel olarak mortalitede de bir dü ü e sebep oldukları gösterilmi tir. Spesifik AT₁ reseptör antagonistlerinin ortaya çıkmasından dolayı ADE inhibitörleri ile AT₁ reseptör antagonistlerinin kar ıla tırıldı ı pek çok sayıda çalı malar yapılmı tır (88). Bunlardan ilki Ya lılarda Losartanın De erlendirimi (Evaluation of Losartan in the Elderly) (ELITE) çalı masıdır. Bu çalı mada ya lı ve KKY olan hastalarda losartan ile kısa etkili kaptopril kar ıla tırılmı ancak losartan grubunda kaptoprile göre ani kalp ölümlerinde beklenmeyen bir azalma gözlenmi tir. Böbrek yetmezli inin insidansında losartan ile kaptopril arasında bir fark tesbit edilmemi tir (102). Daha sonraları AT₁ reseptör antagonistleri ile uzun etkili ADE inhibitörlerinin çok sayıda hastada kar ıla tırıldı ı ELITE II çalı ması yapılmı tır. ELITE II'nin önceki yapılandan farkı; hasta sayısı daha fazla, ya ortalaması daha dü ük, iskemik kalp hastalı ı frekansı yüksek, bazı hastaların ADE inhibitörleri aldı ına ili kin öykülerinin olması, adrenerjik-reseptör blokörleri kullananlar daha randomize ve daha fazla hasta NYHA sınıf III-IV kalp hastası seçilmi tir. Sonuç olarak; losartanın kaptoprilden ilk çalı manın aksine daha üstün çıkmadı ı bununla beraber kaptoprilin losartana göre mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalttı ı görülmü tür (103).

2.9. Ang II ve Reseptörleri

Ang II, RAS'ın asıl ve aktif mediyatörüdür. Kan volümü ve vasküler rezistansı düzenlemedeki önemli rolünden dolayı, kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Her ne kadar Ang II asıl mediatör ise de; A₀' den orjin alan Ang III (Ang 2-8), Ang IV (Ang 3-8) ve Ang 1-7'in de rolü oldu u bilinmektedir (136-138). Ang II'ye aminopeptidazların etkisi ile Ang III ve Ang IV olu urken, Ang 1-7; doku endopeptidazları denen nötral endopeptidaz (NEP) 24.11, NEP 24.15 ve NEP 24.26'ların Ang I'e etkisi ile olu maktadır (79).

Ang II' nin etkiledi i dokular; adrenaller, böbrekler, beyin, hipofiz bezi, damar düz kasları ve sempatik sinir sistemidir. Anjiotensin sadece kan kaynaklı dola ımda bulunan hormon olmayıp, aynı zamanda beyin, kalp, böbrek ve kan damarları gibi pek çok dokuda da üretilir. Ang II bu özelli inden dolayı hem parakrin hem de otokrin hormon görevi yapar. Hücre büyümesinde proliferasyon ve ekstrasellüler matriks olu umunu da kontrol eden önemli görevler üstlenmi tir. Di er peptid hormonlar gibi Ang II de hedef hücrelerin plazma membranlarında yerle ik bulunan reseptörler aracılı ı ile etki eder (100). 1980 yılından itibaren yapılan çalı malar, Ang II için AT₁ ve AT₂ isimli birbirinden farklı en az iki tane reseptör alt tipleri tanımlamı lardır. Daha sonraki çalı malar ise AT₃ ve AT₄ reseptörlerinin varlı ını göstermi olsa da yeterince klonlama çalı maları yapılmadı ı için bu reseptörlerin fonksiyonları hakkındaki bilgiler kısıtlıdır (104).

2.9.1. Ang II Tip 1 Reseptörü (AT₁)

AT₁ reseptörü

AT₁ reseptörü, Ang II için iyi tanımlanmı olan; kardiyovasküler, nöronal, endokrin, hepatik sistem, böbrekler ve di er organlardaki tüm fizyolojik etkilerden sorumludur. Bu etkiler; kan basıncı, elektrolit düzenlenmesi, su dengesi, hormon sekresyonu ve renal fonksiyonları kapsar. AT₁ reseptörü kalp, böbrek, vasküler düz kas hücreleri, beyin, adrenal bez, platelet, ya dokusu ve plasentada yerle mi tir (105). AT₁ reseptörü moleküler klonlama yöntemiyle tayin edilmi 7-transmembran domain reseptörleri olup, G protein ailesine ba lıdır. Ang II nin AT₁ reseptörüne ba lanması, reseptör molekülünde yapısal de i ikliklere yol açar ve çe itli membran efektör sistemlerini etkiler. Bunlar arasında fosfolipaz C, fosfolipaz D, fosfolipaz A₂ gibi enzimler, adenil siklaz ve L-tip, T-tip voltaj duyarlı Ca⁺² iyon kanalları sayılabilir. AT₁ reseptör klonlama çalı malarında sıçan, fare (105), ve insanda (106) AT_{1A} ve AT_{1B} olmak üzere iki alt tipin varlı ı gösterilmi tir. Sı ır, tav an, köpek, domuz ve hindi gibi bazı hayvanlar ise tek tip AT₁ reseptörü içermektedir. AT_{1A} ve AT_{1B}'nin her ikisinin de ligand ba lama ve aktivasyon özellikleri aynı olmasına ra men; doku da ılımları, kromozomal lokalizasyonları, genomik yapıları ve transkripsiyonel düzenlenmeleri farklıdır (105). Sıçanlarda AT_{1A}, AT_{1B} ve AT₂ reseptörleri sırasıyla 17, 2 ve X kromozomlarına lokalize olurlar (107). Samyn ve ark. (108) kardiyak AT₁ reseptör gen olu umunun fetal dönemde ve yenido an döneminde de i medi ini ancak AT₂ reseptör mRNA olu umunun fetal geli me evresinde arttı ı ve do umdan hemen sonra azaldı ını göstermi lerdir. Ang II bir sıçana uygulandı ında embriyo kültüründe ventriküler büyümede artı ve miyositlerde hipertrofi gözlenmi tir (109).

AT₁ reseptörlerinin aktivasyonu hücrenin kasılması için gerekli olan fosfolipaz C yi uyararak, inositoltrifosfat (IP₃) olu umuna ve yava Ca⁺² kanallarının açılarak endoplazmik retikulumda Ca⁺² saliverilmesine neden oldukları görülmü tür. Ayrıca fosfolipaz A₂ aktivasyonu ve adenilat siklaz inhibisyonu yaptı ı da belirtilmi tir (86). Spontan hipertansif sıçanlarda sol ventrikül hipertrofinin olu umu AT_{1A} ve AT_{1B} reseptörlerinin artı ı ile ili kili bulunmu tur (110).

Ang II kaynaklı AT₁ reseptörlerinin etkileri unlardır; vazokonstriksiyon, Na⁺ alımının artı ı, renin sekresyonunun baskılanması, endotelin seviyesinin artırılması, vazopressin salınımının artırılması, sempatik aktivasyon, miyositlerde hipertrofi, vasküler ve kardiyak fibrozis, miyokardiyal kasılmanın artırılması, aritmiler, plazminojen aktivatör inhibitör 1'in uyarılması, süperoksit olu umu ve apopitozisin tetiklenmesidir (111).

AT₁ Reseptörü ve Kalp:

Ang II kardiyak doku üzerinde her iki reseptöre etki etmek suretiyle, protein sentezini ve hücre büyümesini artırır. AT_{1A} reseptörleri *in vivo* olarak ba lıca kan basıncı düzenleyicisi ve kardiyomiyositlerde güçlü büyüme uyarandır. Ancak AT_{1B} reseptörleri AT_{1A} reseptörlerinin yoklu unda vasküler tonusun kontrolünü üstlenirler (112). Ang II'nin pozitif ve negatif inotropik etkileri direkt veya indirekt olarak AT₁ reseptörleri ve nöradrenerjik sinir uçlarından salınan NE salınımı ile olmaktadır (113). Genel olarak AT₁ reseptörleri pozitif kronotrop etkiye sahiptir ve bununla birlikte Ang II koroner arterleri AT₁ reseptörleri aracılı ıyla büzer (114).

Hayvan modellerinde yapılan çalı malar, AT₁ reseptör antagonistlerinin kardiyak hipertrofi geli imini önledi ini ve hipertansif insanlarda da regresyona yol açtı nı bildirmi lerdir. Bunlar AT₁ reseptörünün ventriküler hipertrofide rol oynadı ı fikrini do rulamaktadır. Yine sıçanlarda AT₁ antagonistlerinin MI sonrası geli en kardiyak remodelingle ili kili gen ekspresyonlarını baskılamak suretiyle ventriküler dilatasyonu da önledikleri de gösterilmi tir. Bununla beraber, bazı ADE inhibitörleri ve AT₁ reseptör antagonistlerinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki faydalı etkilerinin hiç olmazsa bir kısmından bradikinin aktivasyonu ve AT₂ reseptör ba ımlı yolların sorumlu oldu u belirtilmektedir (115).

AT₁ Reseptör Antagonistleri

1970 yılından itibaren yapılan çalı malar Ang II'nin kalp ve böbrekte önemli ölçüde zararlı etkilerini ortaya koymu tur. Özellikle de yüksek plazma renin aktivitesine sahip hastaların dü ük plazma renin aktivitesi gösterenlere oranla daha ileri derecede MI ve ok

riski ta idı ı kanıtlanmı tır. Daha sonraları, RAS'ı bloke eden ilaçların geli imi ile sistemik kan basıncı, hipertansiyon gibi hastalıklar, KKY ve kronik böbrek yetmezli i kontrol altına alınabilmir. Bu amaçla, RAS blokajı için Ang II'nin non-selektif peptid antagonisti olan saralazin ilk olarak kullanılmı tır (116). Bununla beraber, saralazin bir peptid oldu u için oral uygulaması olmadı ndan, I.V. uygulamak zorunlulu u do mu tur. Bu nedenle yeni bir giri im olarak, oral olarak aktif olabilen RAS inhibisyonu yapan ADE inhibitörleri geli tirilmir. (117). Yapılan seri çalı malar, ADE inhibitörlerinin hipertansif hastalarda kan basıncını kontrol etti ini ve KKY'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttı nı göstermi tir. Ayrıca diyabeti de içeren yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda KVS kaynaklı mortalite ve morbiditeyi de düzeltmi lerdir (114). Daha sonraları spesifik, non-peptid, oral olarak aktif olan AT₁ antagonisti losartan geli tirilmir (117).

AT₁ reseptör antagonistlerinin akut uygulanması hayvanlarda (116) ve kalp yetmezli i olan hastalarda (117) vasodilatör etkilerinden dolayı kalbin i yükünü azalttı ı görülmü tür. AT₁ reseptör antagonistleri ile kronik tedavi görmü köpeklerde (118) ya da domuzlarda kalp yetmezli inin geli imi esnasında hemodinamiyi düzeltebildi i ve MI'lı sıçanlarda sol ventriküler de i iminin yararlı yönde etkiledi i tesbit edilmi tir (119). Ancak bazı çalı malarda hayvanların sadece AT₁ reseptör antagonistleri ile tedavi edildiklerinde, AT₁ reseptör antagonistlerinin kardiyak fonksiyonlara (117, 118) ve sol ventriküler de i ime yararlı etkisinin olmadı ı da görülmü tür.

Losartan, ilk AT₁ reseptör antagonistidir. Eprosartan hariç di erleri; kandesartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, valsartan ve zolasartan losartanın prototip kimyasal yapısının modifikasyonundan olu maktadır (120). nsanlarda losartan, karaci erde aktif metaboliti olan E3174'e metabolize olur. E3174'ün AT₁ reseptörüne afinitesi yakla ık olarak 10 kat daha fazladır. Bu antagonistlerin ba lanma özelliklerine göre sıralaması a a ıda verilmi tir; (en yüksek afinite gösteren 1 puan alıyor).

Tablo 1. AT₁ reseptör antagonistleri ve reseptör ba lanma özellikleri (121).

AT ₁ reseptör antagonisti	Reseptör afinitesi	Antagonizma tipi
Losartan	50	Kompetitif
E3174	10	Non-kompetitif
Kandesartan	1	Non-kompetitif
Saprisartan	1	Non-kompetitif
Zolasartan	3	Non-kompetitif
Irbesartan	5	Non-kompetitif

Valsartan	10	Non-kompetitif
Telmisartan	10	Non-kompetitif
Eprosartan	100	Kompetitif
Tasosartan	20	Kompetitif
Kandesartan sileksetil	280	-

Ayrıca, non-kompetitif AT₁ reseptör antagonistlerinin, kompetitif antagonistlerle karşılaştırılınca antihipertansif etkide daha güçlü oldukları gösterilmiştir.

Ang II reseptör antagonistlerinin türlere, deney protokolüne ve var sayılan çeşitli mekanizmalara göre farklı etkinlik meydana getirdiği gibi AT₁ reseptör blokörleri ile yapılan çalışmalara baktığımızda kendi aralarında da etkinlik farkları olduğunu görüyoruz. Öyle ki, AT₁ reseptör antagonistleri aynı etki mekanizmalarını paylaşmakla beraber, etkide potansiyel farklılıktan sorumlu olabilecek farklı farmakokinetik profile sahip oldukları görülmüştür (114). Köpeklerde 20 dk koroner hipoperfüzyonu takiben AT₁ reseptör antagonisti olan kandesartanın (CV11974) koroner infüzyonunun, miyokardiyal laktat ekstraksiyon miktarını düşürdüğü tesbit edilmiştir (122). Diğer bir AT₁ reseptör antagonisti olan L-158338 sıçan kalbinde 20 dk iskemi esnasında asidozisin gelişimini azaltmıştır (123). Bu durum deneysel çalışmalarda, AT₁ reseptör blokajının hipoperfüzyonun şiddetini ve iskemiye bağlı metabolik değişiklikleri azalttığını gösterir. AT₁ reseptör antagonisti kandesartanın bir ön ilacı olan kandesartan sileksitil (TCV116), spontan hipertansif olan sıçanlarda 30 dk koroner arter oklüzyonu esnasındaki ventriküler taşikardi ve fibrilasyon insidanslarını da azaltmıştır (124). AT₁ reseptör antagonisti losartan (DuP753) izole kobay kalplerine uygulanan 15 dk global iskemi boyunca iskemiye bağlı aritmilerin insidansını azalttı ve transmural iletinin uzunluğunu kısalttı ve ayrıca iskemi takiben reperfüzyon esnasındaki ventriküler taşikardi süresini ve ventriküler ektojik atımlarının insidansını da düşürdüğü tesbit edilmiştir (125). AT₁ reseptör antagonisti L-158338 (123) ya da losartan (DuP753) (126) ile önceden tedavi görmüş sıçanlardan alınarak izole çalıştırılan kalplerde 20 dk iskemi takiben koroner kan akımı ve kardiyak debi düşmüştür. Buna zıt olarak, izole sıçan (127) ve kobay (128) kalplerinin perfüzyonlarına eklenen losartanın, global iskemi takiben oluşan ventriküler iyilemeye katkısının olmadığı görülmüştür. AT₁ reseptör antagonistleri ile ilgili terapötik çalışmalar genelde losartan kaynaklıdır (129, 130).

AT₁ Reseptör Antagonistlerinin Tolerabilitesi

Klinik olarak hemen hemen tüm AT₁ reseptör antagonistleri mükemmel tolerabilite profiline sahiptir ve yan etkilerinin insidansı kontrolden farklı görülmemektedir (131). Ang II

reseptör antagonistleri (132) ilk dozda hipotansif etki göstermezler. Ang II reseptör blokajı esnasında plazma Ang II seviyesi belirgin şekilde arttı. İndan ilaç terapisi aniden kesilirse hipertansiyon meydana gelmesine rağmen, losartanın ani kesilmesinin böyle bir hipertansiyon meydana getirmeye görülme türü (133). ADE inhibitörlerinin aksine Ang II reseptör antagonistleri öksürüğe neden olmamaktadır (133,134). Bazı anjiyoödem vakaları losartanın verildiği hastalarda görülme olmakla beraber (135) ancak anjiyoödem, bazı ilaçlar ve yiyecek ürünleri gibi pek çok maddelerden de meydana gelme olabilir. ADE inhibitörleri gibi tüm Ang II reseptör antagonistleri gebelikte kontrendikedir (129).

Ang II reseptör antagonistlerinin rutin laboratuvar parametreleri üzerine fazla etkisi yoktur. Losartanın üriner ürik asit atılımında bir artma yapıldığı görülme türü (114,136). Losartanın ürikozürük etkisi Ang II reseptör blokajından bağımsız meydana gelmektedir. Diğer Ang II reseptör antagonistlerinde ise bu durum tesbit edilmemiştir (137). ELITE çalışmasında losartan alan yaşlı grup ile kaptopril alanlar arasında renal disfonksiyon insidansında da bir değişim görülmemiştir (115).

Ang II reseptör antagonistleri verildiğinde bazen karaciğer enzimlerinde küçük ve geçici artmalar tesbit edilmiştir (102). İn vivo telmisartan, digoksin serum düzeyinde de bir artışa neden olmaktadır. Bu nedenle telmisartan, digoksin ile birlikte verildiğinde digoksin seviyesi izlenmelidir (114).

Losartan

Losartan ilk olarak oral kullanılan, non-peptid, selektif AT₁ reseptör antagonistidir. Pek çok klinik deneyimler bu özelliğine dayanmaktadır. Yüksek selektivitesinden dolayı AT₁ reseptör antagonistleri için prototip olmuştur. İn vitro yapılan çalışmalar losartanın Ang II ile AT₁ reseptörü için yarı ömrünü göstermiştir. Losartanın oral dozunun yaklaşık %14'ü losartandan daha potent 5-karboksilik asit metaboliti olan EXP 3174'dür ki, İ.V. uygulamalarıyla losartandan daha potent ve uzun etki süresi gösterilmiştir. Fakat losartana göre oral biyoyararlanımı daha düşüktür (138). Losartan ve EXP 3174'ün oral uygulama sonrası pik plazma konsantrasyonları 1-3 saattir. Losartanın GIS'ten emilimi iyidir. Renal yetmezlikte plazmadan temizlenmesi etkilenmezken, hepatic yetmezlikte değişir. Losartan, kalp yetmezlikli hastalarda ADE inhibitörleri ile karıştırdığında egzersiz toleransını korumada daha iyi tolere edilir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 2-2.5 saattir (139-145). ADE inhibitörleri ile karıştırdığında etkileri daha azdır. ADE inhibitörlerinin aksine, bradikininler veya nörokininler gibi vazodilatör kinin peptidlerle etkilemez. Bundan dolayı ADE inhibitörlerinin nispeten sık görülen öksürük yapıcı etkilerini göstermemesi beklenir. Ancak bu grup ilaçlardan bazıları ile seyrek de olsa anjiyoödem bildirilmiştir. Kanda renin ve

anjiotensin düzeyini belirgin şekilde yükseltir (146). Losartan ve onun metaboliti olan EXP3174 böbrek ve safrayla atılmaktadır (114).

Yapılan çalışmaların çoğunda losartanın intrinsik aktivitesinin olmadığı belirtilmiş olup, birkaç çalışma ise intrasellüler Ca^{+2} nın losartanın ağız dozlarına cevap olarak arttığını bildirmektedir. Yine losartanın tromboksanı antagonize ettiği ve prostaglandinlerin salınımını artırdığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Ayrıca, losartan Ang III baskılanmasını inhibe ederken, Ang IV'ü inhibe etmez. Ancak Ang IV ve Ang 1-7'nin bazı fonksiyonel düzeylerinin losartan tarafından ortadan kaldırıldığı da bildirilmiştir (147).

Balığa yan etkileri sersemlik, semptomatik hipotansiyon (özellikle tuz kısıtlaması ve diüretik kullanımına bağlı hipovolemi gelişen hastalarda) ve tat duyusunda bozulmadır. Losartan diğer anjiyotensin antagonistlerine göre daha seyrek de olsa hiperkalemi yapabilir. ADE inhibitörleri gibi bu ilaçlar da gebelikte ve renal arter stenozunda kontrendikedirler (148).

AT₁ Reseptör Blokerlerinin Terapotik Kullanımı

Pek çok çalışmada hafif, orta ve iddetli hipertansiyonlu hastalarda AT₁ reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmalar AT₁ antagonistlerinin ADE inhibitörleri, Ca^{+} kanal antagonistleri, β blokörler ve diüretiklerle karıştırmalarını da içermektedir. AT₁ reseptör antagonistlerinin etkinlik ve tolerabiliteleri çeşitli popülasyon ve yaş gruplarında da hem tek başına hem de diüretiklerle kombine olarak iyi tanımlanmıştır. Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermektedir ki, AT₁ reseptör antagonistleri ADE inhibitörleri, Ca^{+} kanal antagonistleri, β blokörler ve diüretikler gibi etkilidir. Monoterapide genç ve yaşlı hastalarda, erkek ve kadınlarda benzer şekilde kan basıncını düşürmektedir. Ancak ADE inhibitörleri gibi siyah ırkta daha az kan basıncını düşürmektedirler. Fakat diüretiklerle kombine edildiğinde bu etkinin ortadan kalktığının görülmesi, küçük dozda tiazid sınıfı diüretiklerin AT₁ reseptör antagonistlerine kombine edilmesini gündeme getirmiştir (149).

Hipertansiyon tedavisinde AT₁ reseptör antagonistlerinin önemini ortaya çıkarmaya yönelik, mortalite ve morbiditeye olan etkilerini açıklayıcı pek çok çalışma yapılmıştır. Sonuçlanmış bazı çalışmalar AT₁ reseptör antagonistlerinin hipertansiyon tedavisinde kullanılabilirliğini göstermektedir. Fakat ELITE II çalışmasında losartan, mortalite ve morbidite üzerine istatistiksel olarak anlam ifade edecek derecede etki etmemiştir. Val-Heft (Valsartan-Heart Failure Trial) ve CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality) mortalite çalışmaları AT₁ reseptör antagonistlerinin kalp yetmezliğindeki etkinliği ile ilgili olarak yeni görüşler ortaya koymuşlardır. Çeşitli pratik uygulamalar örnek olarak tek doz yerine günde iki kez, monoterapi yerine kombinasyon gibi

önerileri içermektedir. Ayrıca ADE inhibitörlerini tolere edemeyen ve diastolik disfonksiyonlu hasta gruplarında AT₁ reseptör antagonistleri de önerilmektedir. Bu çalı malara eklenen iki çalı ma grubu da OPTIMAAL (The Optimal Trial in Myocardial Ischemia with the Angiotensin Antagonist Losartan) ve VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Ischemia) çalı malarıdır. Her iki çalı mada losartan ve valsartan, kaptopril ile karşılaştırılmıştır. OPTIMAAL çalı masında losartan günde tek doz monoterapi olarak VALIANT çalı masında ise günde iki kez ADE inhibitörü ile kombine verilmiştir. Sonuç olarak optimum klinik tedavi için kombine tedavi en uygun seçenek bulunmuştur. Ancak ekonomik sonuçlar, bu kombinasyonu kısıtladığı için tek başına yüksek doz AT₁ reseptör antagonistleri ile de ADE inhibitörleri eklenmeden aynı sonucun alınabileceği belirtilmiştir.

2.9.2. Ang II Tip 2 Reseptörü (AT₂)

AT₂ Agonistleri

1. Peptid Yapılılar

CGP42112A

Parsiyel bir AT₂ agonisti olan CGP42112A Ciba-Geigy tarafından geliştirilen ilk bileşik olup yüksek bağlanma afinitesi ve düşük etkili ile bir peptittir (150). Bu peptiderjik ajan, nispeten düşük konsantrasyonlarda reseptöre bağlanıp ve görünüşte onun fonksiyonlarını bloke ederken, yüksek konsantrasyonlarda bir agonist gibi etki ederek onu stimüle eder. CGP42112A, düşük konsantrasyonlarda AT₂ reseptörü için yüksek derecede selektif bir liganttır. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda hem AT₁ hem de AT₂ reseptörlerine bağlanır (151). Agonist ve antagonist etkilerinin dönüm noktası açıkça tanımlanmadığı için bu bileşik ile ilgili elde edilen deneysel sonuçları yorumlamak oldukça zordur. CGP42112A uygun dozlarda herhangi bir ek kardiyovasküler etki göstermez. Bu yüzden Barber ve ark. (152) spontan hipertansif sıçanlar (SHS) üzerinde yaptıkları bir çalı mada, AT₁ antagonisti kandesartan'ın antihipertansif etkilerini araştırırken, CGP42112A'nın varlığının ve yokluğunun bu duruma olan katkısını araştırmış ve AT₂ reseptörlerinin kan basıncı üzerinde modülatör bir rolünün olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca, bu çalı mada AT₂ reseptörünün AT₁ reseptör antagonistlerinin terapötik etkilerinin potansiyel bir tamamlayıcısı olduğunu belirtmiştir.

Falcon ve ark. (153)'ün CGP42112A kullanarak AT₂ reseptörünün hücre göçü üzerine olan etkisini araştırdıkları çalı malarında ise, AT₂ reseptörünün hem ligand-bağımlı, hem de ligand-bağımsız durumda hücre göçü, protein lenmesi, intraselüler sinyalleme ve DNA

onarımı ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenlediği bildirilmiştir. AT₂ reseptörünün aktivasyonu kinin salınımını artırır. Zhu ve ark. (154)'ün yaptığı çalışmada AT₂ reseptörünün CGP42112A tarafından aktivasyonunun bradikinin salınımını artırdığı gösterilmiştir.

Novokinin

Novokinin (Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp) ovalbuminden üretilen, hipotansif bir peptid olan ovokinin (Arg-Ala-Asp-His-Pro-Phe) yapısı üzerine dizayn edilmiş potent biyoaktif bir peptiddir. AT₂ reseptörüne yüksek bir afinitesi vardır (K_i=7.35 uM). AII'nin, KVS'deki bilinen birçok etkisinin AT₁ reseptörleri aracılığıyla olduğu bir gerçektir. AT₂ reseptörleri ise hücre sel farklılaşmanın inhibisyonu ve apoptozis, (M) ve kardiyak hipertrofi gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (155-156). AT₁ reseptör antagonizması kalp yetmezliğinde, kardiyak fonksiyonları güçlendirir ve kalbin yeniden yapılandırılmasına katkı sağlar (157,158). AT₁ reseptör blokajı AT₂ reseptörlerini aktive eden AII düzeyini artırır. AT₂ reseptörünün aracılık ettiği bu etki direkt ya da kininler aracılığıyla kalbin korunması olarak ifade edilmiştir (159).

Kininler, plazma ve doku kallikreinleri tarafından yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı kininojenlerden salınan potent vazodilatör peptidlerdir (160). Yapılan araştırmada kalpte lokal bir kallikrein-kinin sisteminin varlığını göstermektedir (161-163). Kininlerin önemli bir kısmını oluşturan bradikininin B₁ ve B₂ olmak üzere iki reseptörleri vardır ve etkilerinin çoğunu B₂ reseptörleri aracılığıyla göstermektedirler. Bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (AM) sırasında kalpten kinin salınımının hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte Yang ve ark. (164)'ün yaptıkları çalışmada, Brown Norway Katholiek (BNK) sıçanlar (ki bu hayvanlarda, kininojen genindeki bir mutasyondan dolayı kinin bulunmamaktadır) ve B₂ kinin reseptörü knockout (B₂-KO) farelerin kontrol gruplarına göre kan basıncı ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon (M/R) hasarının şiddeti açısından herhangi bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu araştırma sonucunda AT₁ antagonistlerinin kardiyoprotektif etkilerinin ortaya çıkmasında AT₂ reseptörlerinin aracılık ettiği görülmüştür. AT₂ reseptörleri etkilerini (antifibroz, fonksiyon, geometri) kısmi olarak kininler vasıtasıyla gösterdiği önceki yapılan çalışmalarda açıkça tanımlanmıştır (165). Yamada ve ark. (166)'nın çalışmasında novokininin spontan hipertansif ratlarda (SHR) damar geveticisi etkisi gösterilmiştir. Aynı çalışmada 0.1 mg/kg oral yükleme dozundan sonra sistolik kan basıncının düşüğü belirtilmiştir. Bu çalışmada novokinin hem damar geveticisi hem de hipotansif etkilerinin AT₂ ve PGI₂ reseptör antagonistleri tarafından bloke edilebileceği belirtilmiştir.

2. Non-Peptid Yapılılar

Compound 21

Wan ve ark. (167) 2004 yılında ilk non-peptid selektif AT₂ agonisti compound 21 (C21)'i tanımlamışlardır. Bileşik, non-selektif AT₁ ve AT₂ reseptör agonisti L-162313'in bir dizi işlem sonrasında selektif AT₂ reseptör agonistine dönüştürülmesi ile elde edilmiştir (168). C21'in non-peptid doğasından dolayı sıçanlarda, yaklaşık olarak %20-30 kadar bir biyoyararlanımı ve 4 saatlik bir yarı ömrü vardır (169). Araştırmacılara in vitro ve in vivo çalışmalarda stimülasyon imkanı veren bu bileşik AT₂ reseptör çalışmaları için büyük bir ivme kazandırmıştır. C21'in (1) aksonların uzamalarını indüklediği, (2) mitojen aktive edici protein kinazları (MAPK) stimüle ettiği, (3) sıçanlarda duodenal mukus alkalizasyonunu artırdığı ve (4) SHR'de ortalama arteriyel kan basıncını azalttığı gösterilmiştir (171). Bir non-peptid AT₂ agonisti olan C21'e ait olan bu özellikler, daha önce peptid agonist CGP42112 ile yapılan çalışmaları da doğrulamaktadır (172-174).

AT₂ AGONİSTLERİLE İLGİLİ DENEYSSEL VERİLER

AT₂ Agonistleri ve Kalp

Kardiyomiyositler üzerinde hem AT₁ hem de AT₂ reseptörleri bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT₁ % 50 oranında da AT₂ reseptörü tespit edildiği belirtilmiştir; yakın zamanda tek hücre çalışmaları kullanılarak yapılan araştırmalar göstermiştir ki erişkin sıçan kalbinde % 50 oranında AT₁ ve % 10 oranında AT₂ reseptörü mevcut olup, geri kalan oranın büyük çoğunluğu ise skar dokusudur (154,174). Otoradyografik çalışmalar da sıçan kalbinde doğumdan sonra AT₁ reseptörünün 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (175). Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT₂ reseptör mRNA'sının fetal dönemlerde yüksek iken, doğumdan sonra hızla düştüğünü göstermiştir (48). Yine neonatal sıçan kardiyomiyositlerinden yapılan primer kültür çalışmaları fetal yaşama göre % 50 oranında AT₂ reseptöründe azalmadan bahsederken AT₁ reseptörlerinde de değişim olmadığını bildirmektedir (176).

Her ne kadar erişkin yaşlarda AT₂ reseptör yoğunluğu azalsa da, kardiyak hipertrofi, MI, kardiyomyopati (KMP) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır (177). İğnç olarak, end-stage insan kalbinde AT₂ reseptörleri total AII reseptörlerinin % 65'ini oluşturmaktadır. Belki de kalp yetmezliğinin şiddeti ile AT₂ reseptör yoğunluğu arasında bir korelasyon bulunmaktadır (178). Wharten ve ark. (179) son evre iskemik kalp hastalığı veya dilate KMP'li hastaların ventriküllerinin infarkte alanlarında, interstisyel ve endokardiyal bölgelerinde non-infarkte alanlara oranla

istatistiksel anlamlı yo unlukta AT₂ reseptörü ba lama alanlarını göstermi lerdir. Ayrıca Ohkubo ve ark. da (180) KMP'li hamsterların kalp yetmezli i esnasında hem AT₁ hem de AT₂ reseptör yapımında (sırasıyla % 72 ve % 153) artı rapor etmi lerdir. Dilate KMP'li hastalarda yapılan bir di er çalı mada ise AT₂ reseptör mRNA'sının akut veya iyi organize olmu MI vakasıyla kar ıla tırıldı nda üç kat daha fazla arttı ı buna kar ılık; AT₁ reseptör yapımında ise azalma oldu unu göstermi tir.

AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin post-MI remodelingteki rolleri birbirlerinden tam olarak ayrılamamı tir. Post-MI remodelingte AT₁ reseptörünün farmakolojik blokajı, AT₂ reseptörünün a ırılı sentezi ile e de erdedir. Knockout AT₁ reseptörlü canlılarda, AT₂ reseptör a ırılı sentezlenir ve kan basıncını dü ürücü etkiye yol açar (181). Jugdutt ve ark. (182) MI/R' de, AT₁ reseptör blokajının miyokardiyal hasarı korudu unu ve AT₂ reseptör upregülasyonuna neden oldu u gösterilmi tir. Oishi ve ark. (183)' da, AT₁ reseptörü blokajının erken MI evresinde meydana gelen sol ventrikül remodelingi üzerine olan etkilerini ve AT₁ reseptör blokajının faydalı etkilerinin bu blokajın kendisinden mi, yoksa AT₁ reseptör blokajından kaynaklanan AT₂ reseptör stimülasyonundan mı kaynaklandı ını ortaya çıkarmak için yaptıkları bir çalı mada, AT₂ reseptör knock-out ve wild-type farelerde MI modeli olu turularak her iki gruba sonrasında 2 hafta süre ile valsartan verilmi tir. MI, end-diyastolik ve end-sistolik sol ventrikül boyutlarını ve sol ventrikül/vücut a ırlı ı oranını önemli derecede artırmı tir. Valsartan, wild-type farelerde sol ventrikül boyutlarını ve sol ventrikül/vücut a ırlı ı oranını anlamlı bir ekilde azalttı mı tir. Bununla birlikte, AT₂ reseptör knock-out farelerde kullanılan valsartan incelenen yapılarıdaki boyutsal ve oransal artı ları inhibe etmekte ba arısız kalmı tir. Valsartanın post-infarkt remodelingin akut fazında meydana gelen olayların etkisini hafifletip, kalp yetmezli ini iyi yönde etkiledi i ve bu kardiyoprotektif etkilerinin büyük bir bölümünü AT₂ reseptörü aracılı ıyla gerçekle tirdi i bildirilmi tir.

Farelerdeki deneysel AMI modelinde, AT₂ reseptör eksikli inin kalp yetmezli i iddetini ve kısa dönemdeki ölüm oranlarını artırdı ı yapılan çalı malarla ortaya konulmu tur (184). Kaschina ve ark. (185)'nın post-MI kardiyak fonksiyonlar üzerine C21 ile direkt AT₂ reseptör stimülasyonunun etkilerini ara tırdıkları çalı mada, MI sonrası 24. saatte ba layan ve bir hafta süren C21 tedavisinin (0.03 veya 0.3 mg/kg i.p.) skar geni li inde anlamlı bir azalmaya yol açtı ı gösterilmi tir. Dopler ekokardiyografi ve intrakardiyak Millar kateteri gibi farklı parametrelerle yapılan ölçümlerde, skar geni li indeki azalma kendini düzelmi sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları ile göstermi tir. Oishi ve ark. (186)'nın yaptı ı bir di er çalı mada ise AT₂ reseptörlerinin, sol ventrikül dilatasyonunun erken safhasında

meydana gelen de i ikliklere kar ı koruyucu bir rolü oldu u ve bu sayede MI sonrasında erken mortalite oranını azalttı ı belirtilmi tir.

AT₂ Agonistleri ve Kan Basıncı

Çok uzun zamandan beri RAS üzerine yapılan ara tırmalar AII'nin bütün etkilerini bir tek reseptör üzerinden gerçekle tirdi i varsayımına dayanıyordu. 1989 yılında, iki farklı ara tırmacı grubu anjiyotensin reseptörlerinin AT₁ ve AT₂ reseptörleri olarak iki farklı alt tipi oldu unu kanıtladılar (187,188).

AT₂ reseptörünün sinyal mekanizmaları da iyi tanımlanmı de ildir. Bazı durumlarda Gi proteinlerle e le erek etki gösterirler. Nöronlarda ve muhtemelen di er dokularda da protein serin/treonin fosfataz PP2A aktivasyonu yaparak geç tip K⁺ kanal aktivasyonuna yol açarlar. İkinci bir sinyal mekanizması fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yapmasıdır. Bu olay, normal dokuların kontrolsüz ço almasını hızlı bir ekilde önleyerek büyümeye zıt etki gösterir. cGMP oluşumunu takiben, NO salınımı da intrasellüler di er önemli bir AT₂ reseptör etkisidir. Özellikle vasküler yapı ve böbrek dokusunda etkisi görülmektedir. Ayrıca T-tip Ca⁺² kanallarını da kapattı ı gösterilmi tir. Ayrıca bu reseptör aktivasyonunun protein tirozin fosfatazın inhibisyonu veya aktivasyonu ile ili kili oldu u, guanilat siklaz inhibisyonu yaptı ı ve hücre membranındaki K⁺ kanallarının kapanmasına yol açtı ı da belirtilmi tir (23).

Utsunomiya ve ark. (189)' nin yaptıkları çalı mada, damar endotel hücrelerinden ve rezistan arterlerin kas tabakasından eksprese edilen AT₂'nin sistemik kan basıncının düzenlenmesinde esas rol oynadı nı belirterek, AT₂ ilk olarak perivasküler sinir demetleri içinde gözlendi i için nöronal kan basıncı düzenlenmesinde de rol oynayabilece i ileri sürülmü tür. AT₂ reseptör geni silinmi farelerde yapılan çalı malar, kontrole göre yüksek kan basıncı göstermi tir. AT₂ reseptör geninin silinmesinin hafifte olsa hipertansiyon yapıcı etkisi, onun kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili oldu unu göstermektedir. Yani AT₂ reseptörünün vazodilatasyona yol açıcı etkisi vardır (170). Bu etkisini NO ve bradikinin aracılı ı ile yaptı ı dü ünülmektedir. AT₁ reseptör aktivasyonu; tirozin kinazın indükledi i protein fosforilasyonu, ara idonik asit metabolit üretimi, reaktif oksidan ürün aktivitelerinde de i me, intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonunda artma yaparken, AT₂ reseptör aktivasyonu, bradikinin, NO ve prostoglandin (PG) üretimine yol açar (189).

Kapasitans ve rezistans gösteren izole damar çalı malarında CGP42112A (190) ve C21 (191)' in damar gev etici etkileri ara tırmacılar tarafından ortaya konmu tur. Bununla birlikte, *in vivo* artlarda selektif AT₂ reseptör stimülasyonunun depressör etkileri AT₁ reseptörü aracılı vazokonstriksiyonun dominant özelli inden dolayı daha az fark edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada C21, aortik ve mezenterik damarlarda doz-ba ımlı damar gev etici etki olu turmu ve bu etkileri AT₂ reseptör antagonisti PD123319 tarafından bloke edilmi tir (192). Bosnyak ve ark. (190)'nın çalışmasında ise C21'in, 4 saatin üzerinde, 50' den 1000 (ng/kg)' e kadar sıralanan dozlarda, SHR ve normotansif Wistar Kyoto sıçanlarda tek ba ına kullanıldı ında kan basıncını azaltmadı ı gösterilmi tir. Bununla birlikte, AT₁ reseptör antagonisti kandesartan ile kombine kullanıldı ında, C21 (300 ng/kg/dk)'in sadece SHR' de kan basıncını dü ürdü ü bildirilmi tir. Devam eden analizlerde, C21 (50 ng/kg/dk)' in 6 kat dü ük dozunun da yeti kin SHRde, ^kandesartan ile kombine edildi inde kan basıncını yakla ık olarak 30 mmHg dü ürdü ü gösterilmi tir. Ayrıca C21'in depressör etkilerinin, AT₂ reseptör antagonisti PD123319 (2 saat için 50 µg/kg/dk) ko-infüzyonunda ortadan kalktı ı belirtilmi tir. Bu ara tırma sonuçları, daha önce CGP42112A ile belirlenen bilgilerle paraleldir (156).

Hipertansiyon tedavisinde AT₁ reseptör antagonistleri ve ADE inhibitörleri oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalp yetmezlikli hastalarda da ADE inhibitörlerinin kardiyak fonksiyonlarda ve remodelingte iyile me yapması ve beklenen ya am süresini uzatması iyi anla ılmı tir. AT₁ antagonistleri antihipertansif tedavide kullanıma girmi önemli ilaç sınıfını olu turmaktadır. Fakat AT₁ reseptör antagonistlerinin yararlı etkisinin tamamen AT₁ reseptörü üzerinden olmadı ı da yapılan çalış malar sonucunda ortaya konulmaktadır. Pek çok çalış mada AT₁ reseptörü blokajı ile ortaya çıkan faydalı etkilerin AT₂ reseptör antagonistlerince ortadan kalkması; hipertansiyon ve KVS hastalıklarında AT₂ reseptörünün önemini açıkça ortaya koymaktadır (169).

İlk selektif, non-peptid, in vivo ve oral olarak alındı ında aktif olan AT₂ reseptör agonistinin sentezi, AT₂ reseptör ara tırmalarında yeni bir dönemi ba latmı tir. Major farmakokinetik problemlerle kar ıla maksızın in vivo ve in vitro artlarda, AT₂ reseptörünün etkilerini çalış mak için, reseptörün direkt stimülasyonu mümkündür. AT₂ reseptör stimülasyonu peptid agonist CGP42112A kullanılarak da sa lanabilir. Bununla birlikte peptid agonist CGP42112A ve non-peptid agonist C21 arasındaki majör fark, C21'nin farmakokinetik özelliklerinin elveri li olmasından dolayı, bir ilaç adayı olarak geli tirilmeye daha müsait bir yapısının olmasıdır. Sonuç olarak, non-peptid AT₂ reseptör agonistlerinin yeni jenerasyonu, AT₂ reseptörü ile ilgili ara tırmaları kolayla tırıp, onun fonksiyonu ile ilgili cevaplanmamı soruları aydınlatmakla kalmayacak, ayrıca potansiyel bir yeni ilaç sınıfı olarak kullanıma girebilecek gibi görünmektedir (196).

AT₂ reseptör stimülasyonunun kullanım sahası sadece KVS ile sınırlı olmayıp, inme, böbrek yetmezli i, inflamatuvar hastalıklardaki rolleri ile ilgili de çalış malar yürütülmektedir.

Selektif inhibitörü olarak da tanımlanan C21, bir antitümör ajan olarak insan faz 1 klinik ara tırmalarına dahil edilmi tir (197).

2.9.3. Ang II Tip 4 Reseptörü (AT₄)

AT₄ reseptörü Ang IV olarak bilinen Ang II (3-8)'i ba lar. Bu reseptör özellikle beyinde yaygın olarak bulunur. Beynin i levlerinden kognitif, motor ve sensoryal fonksiyonlarda rol alır. Özellikle neokorteks, hipokampus, renal tubuler Na⁺ reabsorbsiyonunun inhibisyonu ve kardiyak hipertrofi ile ili kisi gösterilmi tir. Kan damarlarında geni leme yaptı ı da bildirilmi tir (198).

BÖLÜM 3

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Deneylere başlamadan önce, nözü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan onay raporu alındı. Deneylerde nözü Üniversitesi Deney Hayvanları Ara tırma Merkezince üretilen Wistar-Albino cinsi, 250-350 gr a ırlı nda 40 adet erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlara standart artlarda (12 saat gün ı ı ı, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısılı odalarda), özel kafeslerde bakıldı. Beslemede 8mm'lik standart sıçan pelet yemi kullanıldı.

Deney modeli her grupta sekiz hayvan olacak ekilde altı grup olarak planlandı; Kontrol (Grup 1), Kaptopril (Grup 2), CGP42112A (Grup 3), CGP42112A+Kaptopril (Grup 4), CGP42112A+losartan (Grup 5), losartan (Grup 6).

3.2. Cerrahi Uygulama

Denekler, 1.2-1.4g/kg üretanın intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezi edildi. Yapay solunum için trakea, ilaç uygulaması için de juguler ven kanülasyonu yapıldı. Karotid artere konulan bir kanül, trandüser ve bir kaydedici (Bipoca MP-100 Data system) yardımıyla kan basıncı, kalp hızı ve EKG kayıtları alındı.

Gö sün sol tarafına 1-1.5 cm uzunlu unda bir insizyon yapıldıktan sonra, ciltaltı dokuları ve gö üs kasları geçilerek, sternumun 2 mm solunda dördüncü kosta kesilerek sol torakotomi yapıldı. Toraks açıldı ı anda, içerdeki negatif basıncın ortadan kalkması nedeniyle, solunumun devamı ve normal pCO₂, pO₂ ve pH de erlerini korumak amacıyla, ventilasyon cihazıyla (Harvard Animal Rodent Ventilator) 1.5ml/100g'lık hacim ve 60 atım/dk'lık bir hızla oda havası verilerek pozitif basınçlı solunum uygulanmaya ba landı.

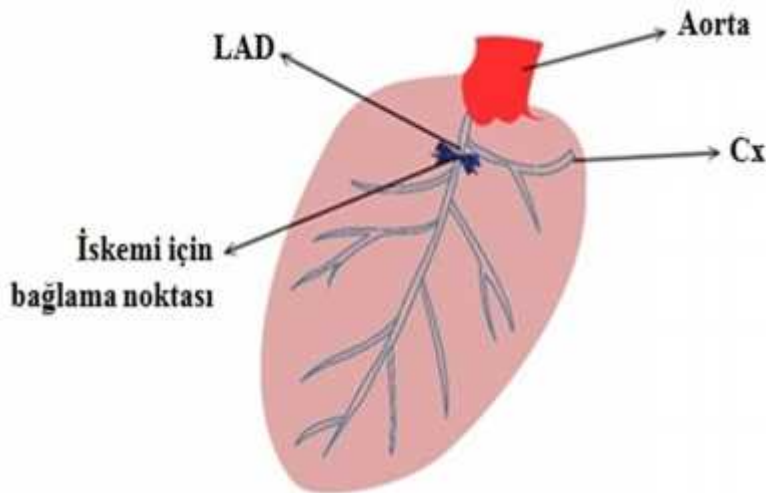
Perikardiyum yava ça sıyrılarak kalp serbestle tirildi. Daha sonra gö sün sa tarafına nazikçe basılarak kalp dı arı alındı. 10 mm'lik, yuvarlak uçlu i neyle 6/0 ipek sütür sol ana koroner arterin altından miyokard dokusunu da hafifçe içine alacak ekilde hızlıca geçildi. Daha sonra kalp yeniden gö üs içine yerle tirilerek 20 dk stabilizasyon için beklenildi. Lambeth Conventions'da (200) belirlenen de erlendirme kriterleri göz önüne alınarak bu i lemlere ba lı herhangi bir aritmi görülmesi ya da ortalama kan basıncının oklüzyon öncesi 70 mm Hg'nin altına dü mesi halinde denek çalı ma dı ı bırakıldı. Konulmu olan sütürün

uçları 1mm çap ve 1cm boyda ufak bir plastik tüp içinden geçirildi. 20 dk stabilizasyon periyodu sonunda damarın altından geçirilmiş olan ip, plastik tüp ve bir klemp yardımıyla sıkı tırılarak damarın kapatılması ile iskemi (oklüzyon), tekrar açılması ile de reperfüzyon sağlandı (Resim 1). Nekroz alanı ölçüm çalışmaları için 30 dk iskemi 120 dk reperfüzyon uygulandı (201). Deney sonunda hayvanın vena kava inferiorundan kan alınarak ötenazi yapıldı.

Resim 1: Reperfüzyon aşamasındaki bir deney görüntüsü



Resim 2: Sol koroner arterin bağlama yeri



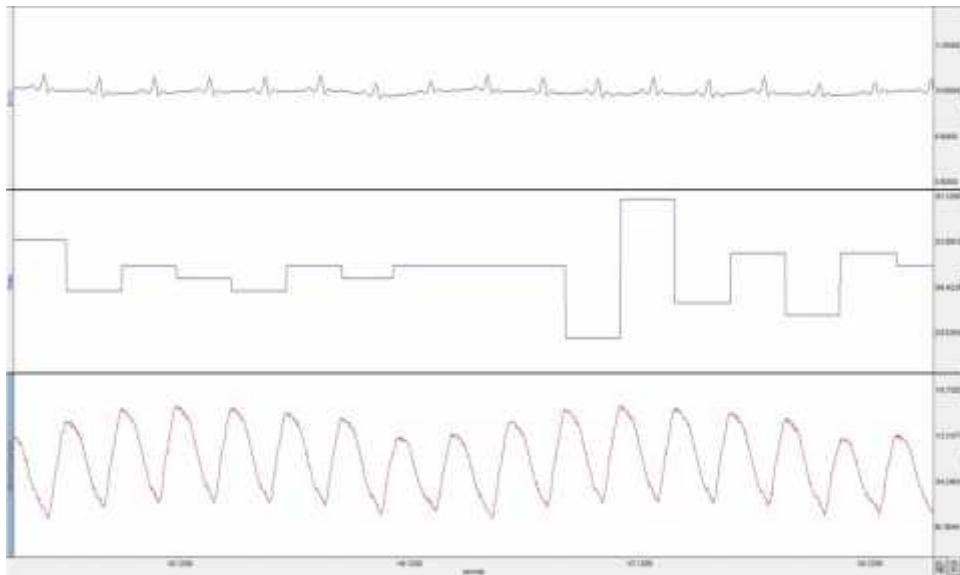
3.3. İlaç Uygulaması

Hayvanlar rastgele örnekleme metoduyla seçilerek deneylerde hem kontrol hem de ilaçlı gruplar (n=8) oluşturuldu. Kaptopril (Sigma,USA;CAS number: [62571-86-2]; 3 mg/kg), losartan (Merck,USA; L-158086-005H067; 2 mg/kg), CGP42112A (Sigma, USA P-186; 1µg/kg/dak), dozlarında infüzyon pompası (Infusion Pump May INF 9601, Commat Ltd. İstanbul, Ankara, Türkiye) aracılığıyla juguler veneden oklüzyondan 10 dak önce başlanıp tüm iskemi boyunca verildi. İlaç dozları konuyla ilgili temel literatürlerden seçildi (193, 194). Kontrol grubuna eşit hacimde serum fizyolojik (distile su içinde çözünmüş % 0.09'lük NaCl) verildi.

3.4.Hemodinamik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hazırlık sırasında ve oklüzyon-reperfüzyon dönemlerinde EKG, kan basıncı ve kalp hızı kaydedildi. Ayrıca ortalama arteriyel kan basıncı ve kalp hızları değerlendirildi (Resim 2). Ortalama kan basıncı hesaplaması sistolik kan basıncı değerlerinin % 40'ı, diastolik kan basıncı değerlerinin % 60'ı toplanarak yapıldı.

Resim 2: Kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızından bir örnek



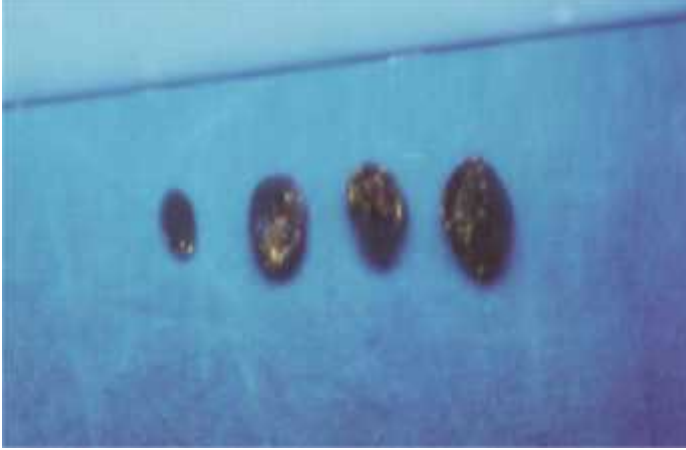
3.5.Nekroz Alanının Ölçülmesi

Her deneyin sonunda kalpler hızlıca yerlerinden çıkarılıp Langendorff düzene ine asıldı. Koroner arterlerin içerisinde kalan kanın yıkanması için serum fizyolojik ile perfüze edildi. Koroner arterin çevresinde bulunan ipek sütür yeniden sıkı tırıldı. 1-10 μmol 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 düzene inden alınıp tartılarak donduruldu. Daha sonra, 2 mm kalınlı ında dilimlendi ve %1'lik trifenil tetrazolyum klorid (TTC) içeren pH'sı 7.4 olan tamponda 37 °C'de 15 dk süreyle inkübe edildi. TTC; dokuda NADH, dehidrogenazlar ve diaforazlar bulundu unda formazan pigmentlerini indirger. Dokuda canlılı ını koruyan alanlar, bu enzimler ve kofaktörlerini içermelerinden dolayı koyu kırmızı renkte boyanırken, nekrotik bölge ise bunları içermediklerinden boyanmazlar (202). Boyamadan sonra kalp dilimleri birbirinden 2 mm uzaklı 1 olan iki cam levhanın arasına konuldu. Nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku) (Resim 3) ve risk zonu (ultraviyole ı ı ı altında floresan partikülleri tutmayan alan) (Resim 4) bir effaf asetat üzerine kopyalandı. nfarkt alanları ve risk zonu bilgisayar destekli Image Tool 2.0 programı kullanılarak ölçüldü. Alanların dilim kalınlıkları ile çarpılmasıyla hesaplanan hacimler, her bir kalp için tüm dilimlerin toplanmasıyla hesaplandı. nfarkt miktarı risk zonunun yüzdesi olarak ifade edildi.

Resim 3: Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın kontrol ve CGP42112A tedavi gruplarındaki kar ıla tırmalı görünümü



Resim 4: Floresan ışık altında risk alanının görünümü



3.6. statistik

Grup verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle yapıldı. Veriler ortalama (\pm standart sapma) ve ortanca (min-max) olarak özetlendi. Varyansları homojenitesi LEVENE testiyle yapıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için tek yönlü varyans analiziyle, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testiyle yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda ise varyansların homojen olduğu durumda Tukey, homojen olmadığı durumda ise Tamhane T2 testiyle, Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testiyle yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BÖLÜM 4

4. BULGULAR

4.1. Kullanılan ilaçların Kan basıncı Üzerine Etkileri

Ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) açısından, ilaç öncesi (İ.Ö.) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. İskemi başlangıcında yani, 0. Dk'da kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Reperfüzyonun 30. ve 60. dk'da kaptopril 3 mg/kg kontrole göre OAKB de azalmaya yol

açarken, di er gruplarda OAKB de erleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4, ekil 1).

skeminin 10. ve 20. dk'da kontrol grubu ile kaptopril, losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartan grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4, ekil 1).

Oklüzyondan sonra (reperfüzyon) 30, 60 ve 120. dk'da kontrol grubu ile kaptopril, losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartan grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 3, ekil 2).

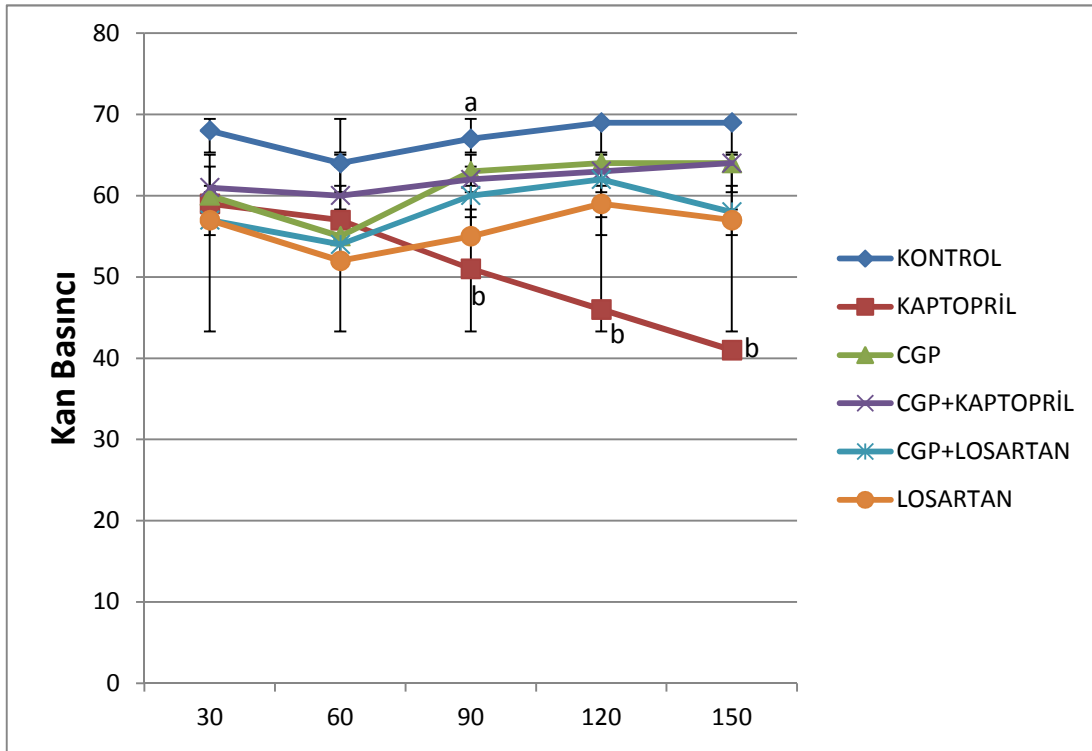
Ortalama Arteriyel Kan Basıncı (OAKB)

Tablo 3. Kaptopril, Losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartanın ortalama kan basıncına etkileri. .Ö.: laç öncesi

Gruplar			Iskemi			Reperfüzyon		
	i.Ö.	0.dk	10	20	30	30	60	120
Kontrol	73(70-88)	72(70-86)	69(66-85)	68(62-87)	64(54-84)	67(52-79) ^a	69(48-74) ^a	69(44-76)
Kaptopril	70(70-88)	70(70-86)	65(60-71)	59(48-68)	57(44-61)	51(40-52) ^b	46(41-58) ^b	41(32-57) ^b
CGP 42112A	70(70-74)	70(67-76)	66(61-68)	60(59-64)	55(54-62)	63(48-71)	64(48-69)	64(41-66)
CGP42112A+Kaptopril	70(70-80)	70(70-80)	66(63-78)	61(57-72)	60(55-76)	62(59-85)	63(57-81)	64(54-74)
CGP42112A+Losartan	70(70-88)	70(70-84)	62(61-74)	57(54-67)	54(51-64)	60(47-66)	62(46-67)	58(41-64)
Losartan	70(70-86)	70(70-86)	64(59-80)	57(52-80)	52(47-67)	55(46-65)	59(49-69)	57(39-62)
P	0,726	0,435	0,049	0,047	0,013	0,004	0,004	0,001
p1 vs 2			,017	,021		,003	,003	,006
p1 vs 3			,013	,005	,028	,094		,083
p1 vs 4			,061	,040				
p1 vs 5			,012	,017	,029	,040	,084	,047
p1 vs 6			,108	,029	,015	,034	,223	,035
P2 vs 3						,107	,005	,010
P2 vs 4			,220		,106	,002	,003	,003
P2 vs 5						,063	,015	,029
P2 vs 6						,013	,006	,021
P3 vs 4					,039			
p3 vs 5			,193				,140	,122
P3 vs 4				,300	,038			,083
P4 vs 5			,062		,063	,140	,123	,046
P4 vs 6				,222	,018	,025	,158	,025
P5 vs 6					,242			

a: Kaptoprilden istatistiksel olarak farklı (p<0.0033);

b: CGP42112A+kaptopril'den istatistiksel olarak farklı (p<0.0033)



ekil 3. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kan basıncına etkileri.

4.2.Kullanılan İlaçların Kalp Hızı Üzerine Etkileri

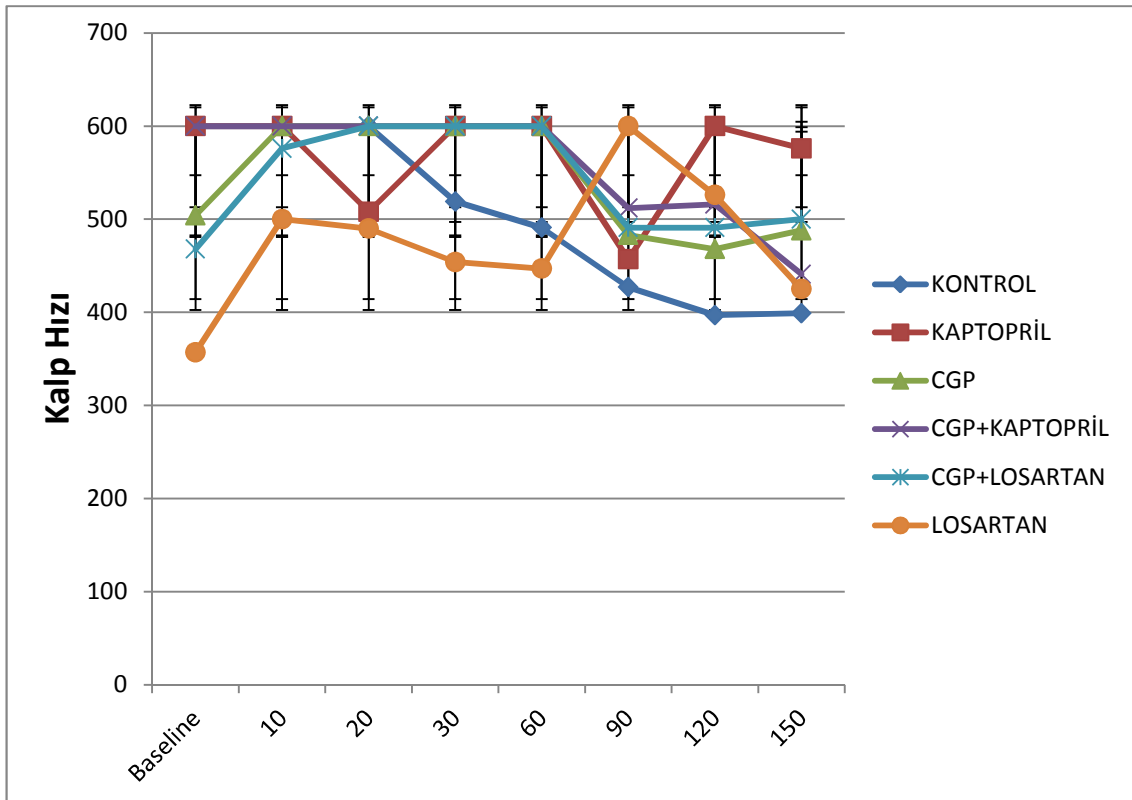
Ortalama kalp hızları (OKH) karşılaştırıldığında, ilaç öncesi (.Ö.) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Skemi başlangıcında yani, 0. dk'da kaptopril, losartan ve CGP42112A+losartan grupları; kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 5, ekil 2).

Skeminin 10, 20 ve 30. dk da tüm gruplar kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 4, ekil 3).

Ortalama Kalp Hızı (OKH)

Tablo 4. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kan basıncına etkileri .Ö.: ilaç öncesi.

Gruplar			skemi			Reperfüzyon		
	.Ö.	0.dk	10	20	30	30	60	120
Kontrol	600(366-600)	600(372-600)	600(391-600)	519(398-600)	491(410-551)	427(375-535)	397(371-501)	399(369-482)
Kaptopril	600(329-600)	600(417-600)	508(357-600)	600(384-600)	600(344-600)	451(379-600)	600(312-600)	576(283-600)
CGP 42112A	504(361-600)	600(400-600)	600(344-600)	600(371-600)	600(441-600)	483(361-600)	468(396-600)	488(344-600)
CGP42112A+ Kaptopril	600(600-600)	600(545-600)	600(394-600)	600(421-600)	600(371-600)	512(400-600)	516(391-600)	441(297-600)
CGP42112A+ Losartan	468(350-600)	576(340-600)	600(350-600)	600(319-600)	600(441-600)	491(454-600)	491(428-600)	500(430-600)
Losartan	357(283-600)	500(454-600)	490(361-600)	454(297-600)	447(275-600)	600(269-600)	526(410-600)	425(384-600)
p	0,54	0,41	0,859	0,498	0,530	0,458	0,152	0,253



ekil 4. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın ortalama kalp hızına etkileri.

4.3. Kullanılan İlaçların Nekroz/Risk Alanına Etkileri

Nekroz/Risk alanını kontrole göre (%64±6) kaptopril (%46±4, p<0.05), losartan (%43±2, p<0.05), CGP42112A (%41±4, p<0.05), CGP42112A+kaptopril (%38±7, p<0.05) CGP42112A+losartan (%44±3, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttı (Tablo 5, ekil 4).

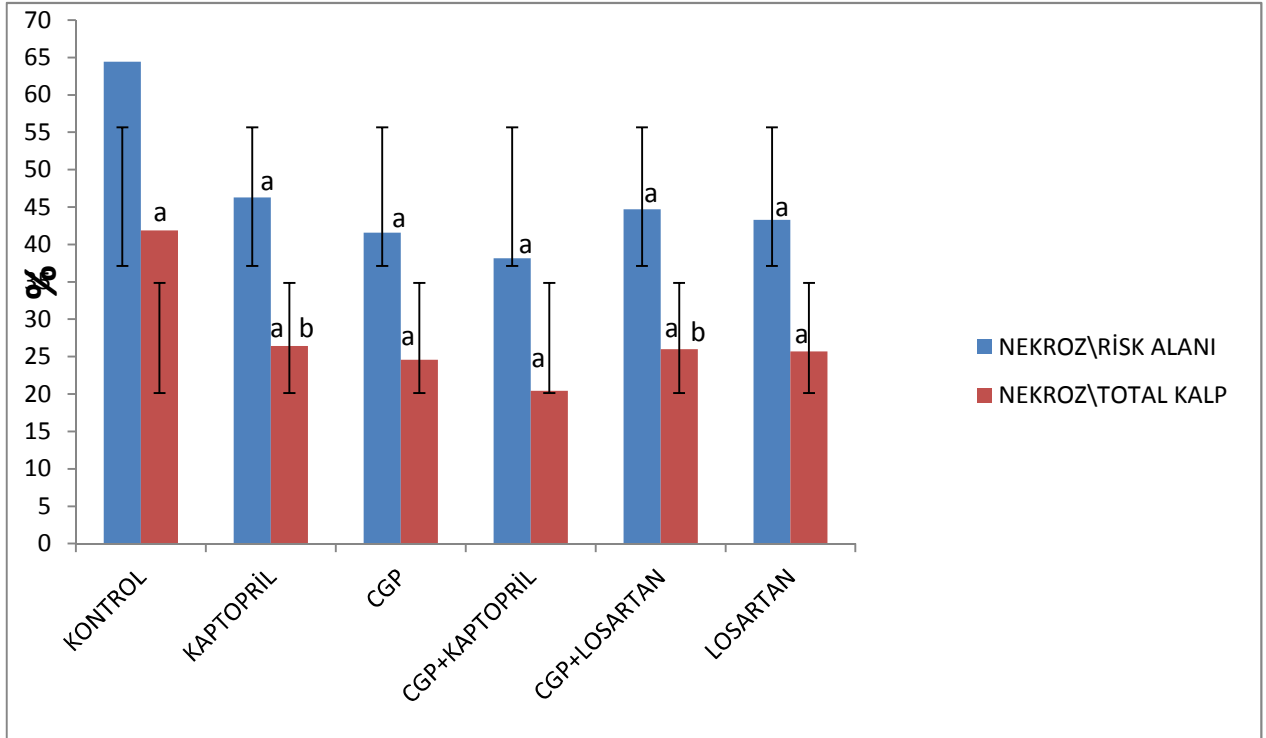
Gruplar arasında risk alanı açısından istatistiksel anlam bulunmadı (Tablo 6, ekil 3). Tek başına nekroz alanları karşılaştırıldığında ise CGP42112A+kaptoprile göre kaptopril ve losartan grubu anlamlı bulundu.

Tablo 5. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın nekroz/risk (N/R) alanına etkileri.

Gruplar	Risk alanı cm ²	Nekroz alanı cm ²	Total kalp	Nekroz/risk alanı (%)	Nekroz\total kalp alanı (%)	Vücut Ağırlığı	Kalp Ağırlığı
Kontrol	0,43±0,06	0,2786±0,04	0,66±0,05	64,4286±6	41,86±4	345(320-385)	1,13(1,03-1,20)
Kaptopril 3 mg/kg	0,45±0,06 ^b	0,2114±0,04 ^{a,b}	0,79±0,09	46,2857±4 ^a	26,43±3 ^{a,b}	315(300-370)	1,15(1,09-1,35)
CGP42112A 1µg/kg/dk	0,44±0,04 ^b	0,1857±0,02 ^a	0,75±0,08	41,5714±4 ^a	24,57±3 ^a	330(280-350)	1,15(1,05-1,25)
CGP42112A+ Kaptopril	0,3614±0,02	0,1386±0,02 ^a	0,66±0,04	38,1429±7 ^a	20,43±3 ^a	360(330-400)	1,15(1,05-1,35)
CGP42112A+ Losartan	0,3900±0,05	0,1786±0,02 ^a	0,68±0,09	44,7143±3 ^a	26,00±2 ^{a,b}	330(330-350)	1,10(1,02-1,25)
Losartan 2 mg/kg	0,4557±0,03 ^b	0,1986±0,01 ^{a,b}	0,77±0,07	43,2857±2 ^a	25,71±2 ^a	340(310-380)	1,14(1,04-1,20)
P	0,003	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	0,195	0,69

a: Kontrol'den istatistiksel olarak farklı (p<0.0033)

b: CGP42112A+Kaptopril'den istatistiksel olarak farklı (p<0.0033)



a: Kontrol'den istatistiksel olarak farklı ($p < 0.0033$)

b: CGP42112A+Kaptopril'den istatistiksel olarak farklı ($p < 0.0033$)

ekil 5. Kaptopril, CGP42112A, CGP42112A+losartan ve losartanın *in vivo* sıçan modelinde iskemi ve reperfüzyon esnasında gözlenen nekroz/risk (N/R) alanına etkileri.

BÖLÜM 5

5. TARTI MA

KVS hastalıklarına ba lı ölümler, halen dünyada ve ülkemizde görülen en sık mortalite sebebidir. (2). Bununla beraber, en sık kar ıla ılan durum; miyokardı besleyen kan akımının klinik ve patolojik belirti verecek kadar azalması ile karakterize koroner aterosklerotik kalp hastalı ıdır (4).

RAS, KVS'nin temel düzenleyicisidir. Potent bir vazokonstriktör olan Ang II'nin RAS'ın zararlı etkilerine aracılık etti ine inanılır (78). Ang II'nin olu umunu bloke eden ve bradikininin yıkımını önleyen ADE inhibitörleri KKY ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan önemli ajanlardandır. Bununla birlikte ADE inhibitörlerinin endotelial fonksiyonları düzeltti i de tespit edilmi tir (22). ADE inhibitörlerinin, diüretiklere, beta-blokörlere ve di er sempatolitik ilaçlara göre, hemodinamik etkilerinin özelli i ve yan tesirlerinin daha az olu u bakımından üstünlükleri vardır. ADE inhibitörlerinin, özellikle diyabetli hastalarda damar ve böbrek koruyucu etkinli i oldu u da gösterilmi tir (91). ADE inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO ve PGI₂ üretimini artırdıkları da gösterilmi tir ki, bu mekanizmada düzeyi artan bradikinin'in NO ve PGI₂ sentezini uyarması sorumlu tutulmaktadır (91). ADE'nin anjiotensin reseptörleri aracılı ıyla hiç etki etmeyi i ADE inhibitörlerinden daha az yan etkiye sahip ve daha spesifik etkili Ang II reseptör blokörleri geli tirme ihtiyacını do urmu tur. Bu amaçla spesifik, non-peptid, oral olarak aktif olan AT₁ reseptör antagonisti losartan geli tirilmi tir (127).

Ang II'nin KVS'de pek çok etkisinin AT₁ reseptörü üzerinden gerçekleşti i bildirilmi olup, AT₂ reseptörünün katkısı ise çok fazla bilinmemektedir. Yapılan çalı malar AT₂ reseptörünün, AT₁'e antagonistik etkisinin oldu unu göstermektedir (28). Miyokardiyumdaki AT₂ reseptörünün fonksiyonu çok iyi tanımlanmamı olmakla beraber, yakın zamandaki yapılan hücre kültürü çalı maları AT₂ reseptör uyarımının neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde ve fibroblastlarda AT₁ reseptör ba ımlı büyüme i inhibe etti ini göstermi tir (152). Liu ve ark. da (179) LVEDV, LVESV ve EF azalması, interstisyel kollajen azalması ve kardiyomiyosit çapında olan düzelmelerin AT₁ reseptör blokajının neticesinde olarak ve bu düzelmelerde AT₂ reseptörünün katkısı oldu unu ve AT₂ antagonistlerinin ise bu faydalı etkiyi ortadan kaldırdıklarını göstermi lerdir. Yine domuzlarda yapılan bir koroner arter iskemi modelinde de AT₂ reseptör antagonistleri hemodinamik parametreler üzerine AT₁ reseptör antagonistlerinin yararlı etkisini önlemi tir (172). Sonuç olarak AT₁ blokajı sonucunda artan Ang II, AT₂ reseptör uyarımı yapar ve böylelikle AT₁ reseptörüne

antagonistik etkiler olur. Her ne kadar erkin ya da AT₂ reseptör yoğunluğu da, kardiyak hipertrofi, MI, kardiyomyopati, KKY gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır (173). Yapılan çalışmalarda end-stage insan kalbinde AT₂ reseptörleri total Ang II reseptörlerinin %65'ini oluşturmaktadır. Belki de kalp yetmezliğinin iddeti ile AT₂ reseptör yoğunluğu arasında bir korelasyon bulunmaktadır (174). AT₂ reseptörü silinmiş farelerde yapılan çalışmalar, kontrole göre yüksek kan basıncı değerleri göstermiştir. Yani AT₂ reseptörünün vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır. Bu etkisini NO ve bradikinin aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada AT₁ reseptörü blokajı ile ortaya çıkan faydalı etkilerin AT₂ reseptör antagonistlerince ortadan kalkması; hipertansiyon ve KVS hastalarının tedavi stratejilerinde AT₂ reseptörlerinin hakkında ileri çalışmaları ve tanımlamaları ihtiyaç doğurmuştur.

AT₁ blokörleri, hipertansiyonun tedavisinde etkili olup iyi tolere edilmektedir. ADE inhibitörlerine bağlı olarak gelişen öksürük görülmemektedir. Yine yapılan çalışmalar AT₁ blokörlerinin metabolik ve renal yan etkilerinin olmadığını ve bu nedenle dislipidemili, diabetes mellituslu ya da nefropatili hastalarda antihipertansif ilaç olarak rahatlıkla kullanılabilirliğini göstermektedir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir kaç çalışmada AT₁ blokörlerinin yararlı vazodilatatör, hemodinamik ve nörohormonal etkileri tespit edilmiştir. Hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda AT₁ blokörlerinin uzun süreli kalp koruyucu ya da renal yararlı etkileri ve ayrıca mortalite ve morbidite üzerine etkileri halen araştırılmaktadır. Çok sayıda hastada planlanan, uzun süreli ve randomize klinik çalışmalar AT₁ blokörlerinin kardiyovasküler tedavideki yerini açığa çıkarmak için yapılmaktadır (29). Bununla beraber AT₁ blokörlerinin bu faydalı etkilerinin sadece AT₁ reseptörlerinin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak suretiyle değil, blokaj neticesinde Ang II'nin AT₂ reseptörüne bağlanması ile bu reseptörün faydalı etkilerinin de olaya katıldığı tahmin edilmektedir (30). Çünkü AT₁ reseptör blokajı neticesinde plazmada renin ve Ang II artar. Artmış olan Ang II, AT₂ reseptörü üzerinden etkilerini sürdürecektir. Böylelikle sadece zararlı etkilerden sorumlu olan AT₁ blokajı değil, beraberinde de AT₂ reseptörünün faydalı etkileri de olaya etkili olacaktır. Bu nedenle, bu deneysel çalışmamızı planlarken amacımız *in vivo* olarak sıçanlarda oluşturulan MI/R modelinde; ADE inhibitörlerinden kaptopril, AT₁ selektif reseptör blokörü losartan ve AT₂ selektif reseptör agonisti CGP42112A'un hem hemodinamik parametrelere hem de infarkt alanına etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyerek olayın fizyopatolojik mekanizmaları ile ilgili parametreleri incelemek olacaktır.

Bu çalı mada, hemodinamik parametrelerden OAKB de erlendirmeleri sonucunda ilaç öncesi (.Ö.) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 4, ekil 1).

skeminin **10.**, **20.**, 30 dk da kontrol grubu ile di er grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Tablo 4, ekil 1).

Oklüzyondan sonra (reperfüzyon) **30**, **60** ve **120**. dk da kontrol grubu ile kaptopril, losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartan grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmadı (Tablo 4, ekil 1).

OKH kar ıla tırıldı nda, ilaç öncesi (.Ö.) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Gruplar Nekroz/Risk alanını kontrole göre (%64±6) kaptopril (%46±4, p<0.05) ve losartan (%43±2, p<0.05) CGP42112A(%41±4, p<0.05), CGP42112A+kaptopril(%38±7, p<0.05) CGP42112A+losartan (%44±3, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttı (Tablo 6, ekil 3).

Gruplar arasında risk alanı açısından istatistiksel anlam bulunmadı (Tablo 6, ekil 3).

Tek ba ına nekroz alanları kar ıla tırıldı nda ise CGP42112A+kaptopril göre kaptopril ve losartan grubu anlamlı bulundu.

Ayrıca kaptoprilin M /R' in neden oldu u hasarı azaltmasında bu grup ilaçların bradikinin yıkımına engel olması da rol oynamı olabilir. Çünkü, ADE vazodilatatör bir kinin peptid olan bradikinin ve kallidin'i yıkar; Bu nedenle ADE inhibisyonu vazodilatatör etkili kinin peptidlerinin düzeyini yükseltir. ADE inhibisyonuna ba lı olarak Ang I deki artı vazodilatatör özellikli anjiyotensin 1-7'ye dönü ümü tetikler ve olu an bu anjiyotensin 1-7Ede AT₂ ve MAS reseptörleri ile antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik etkisini göstermektedir (91-92,203). Kaptoprilin bu özelli i bizim deneysel çalı mamızdaki iskemiye dü ük basınçla girme sonucunu da desteklemektedir. Konuyla ilgili olarak Birincioglu ve ark. (23)'nın yaptı ı di er bir çalı mada da kaptoprilin M /R hasarı üzerine olan iyile tirici etkisi bu ilacın PG sentezini uyarması ve bradikinin yıkımına engel olmasına ba lanmı tır. Ozer MK ve ark. (27)'nin yaptı ı in-vivo sıçan nekroz modeli çalı masında da 3 mg/kg kaptopril kontrole göre anlamlı olarak nekroz/risk alanını azaltırken, 2 mg/kg losartan istatistiksel anlamı ula amamı tır. Bizim çalı mamızda ise hem 3 mg/kg kaptopril hem de 2 mg/kg losartan kontrole göre anlamlı düzeyde nekroz/risk alanını azaltmı tır. Yine bir çalı mada da Ang II tip I_A geni silinmi farelerde koroner oklüzyon ve ardından

reperfüzyon uygulandı nda, anjiyotensin reseptörü olmayan farelerde herhangi bir i lem yapılmamı farelere oranla MI hasarının büyüklü ünde bir de i iklik olmadı ı görülmü tür (204). Bu farklılık muhtemelen, bizim deney protokolümüzdeki tüm grup ilaçların 40 dk boyunca yani iskemiden 10 dk önce ba layıp tüm iskemi boyunca infüzyon pompası ile ilaç vermemizden kaynaklanmı olabilir, ya da kullanılan hayvan türü veya mevsimsel farklılıklardan etkilenmi olabilir. Bununla beraber, AT₁ reseptör antagonistleri ile kronik tedavi görmü köpeklerde ya da domuzlarda kalp yetmezli inin geli imi esnasında hemodinamiyi düzeltebildi i ve MI'lı sıçanlarda sol ventriküler de i imi yararlı yönde etkiledi i de literatürde yer almaktadır.

Bizim çalı mamızda losartanın nekroz/risk alanını azaltmasında, I/R de artmı olan Ang II'nin zararlı etkilerini AT₁ reseptörlerini kapatarak engelleme olması yani Ang II'nin AT₂ reseptörüne ba lanması ile ili kili görülmektedir. Bununla ilgili olarak, AT₂ reseptörünün pek çok çalı mada kalp fonksiyonları üzerine faydalı etkisi gösterilmi tir (205, 206). Yine bu faydalı etkiyi de bradikinin, PG ve NO aracılı ıyla gösterdi ine inanılmaktadır. Domuzlarda yapılan bu çalı malardan birinde losartanın infarkt sahasını azalttı ı ve bu iyile menin PD123319 HOE 140 (bradikinin antagonisti) ve indometazin ile ortadan kalktı ı görülmü . Sonuç olarak losartanın kalp üzerindeki iyile tirici etkisi AT₂ reseptör aktivasyonu yaparak, bradikinin ve PG'lerin faydalı etkisine ba lanmı tir.

Bu çalı mamız göstermi tir ki, I/R'ın neden oldu u kalp hasarının önlenmesinde ADE inhibitörlerinden kaptopril, AT₁ blokörü losartan ve AT₂ agonisti CGP42112A faydalı etkiye sahiptir. Bu faydalı etki AT₁ reseptör aktivasyonunun azalması ve AT₂ reseptör aktivasyonun artı na dayanmaktadır. E er nekroz/risk alanını azaltan olay iskemiye giri teki kan basıncının kontrole göre dü ük olması ile ili kili de ilse ki, tüm gruplar bizim çalı mamızda böyle bulunmu tur (27); koruyucu etki, bradikinin ile olmaktadır. Çünkü kaptopril verilmesiyle bradikinin yıkımı engellenip losartanla ve CGP42112A ile AT₂ reseptörü aracılı ıyla etkinli i artacaktır. Bradikininin iskemi esnasında kalpten salındı ı ve kardiyoprotektif rolü oldu u bilinmektedir. Fakat ADE inhibitörlerini de içeren kalpte bulunan çe itli enzimlerce hızlıca lokal olarak inaktive edilmektedir. Bununla beraber kalpte bradikinin M/R'deki koruyucu rolünün mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamı tir. Muhtemel mekanizmalar arasında; koroner perfüzyonda artı yapması, yüksek enerjili fosfatların korunması, glukoz uptake'ni artırarak kardiyak metabolizmada de i iklikler yapması, yine NE salınımını azaltarak ventriküler kontraktiliteyi koruması da sayılabilir (207). Yakın zamanda yapılan bir çalı mada iskemik kalpte intrasellüler asidozis ve Ca⁺²

overload'ı oldu u, miyosit plazma membranında da pH ve Ca^{+2} düzenleyici proteinlerin mevcudiyetinden bahsedilerek bu düzenlemede bradikinin'in de rol oynadı ı belirtilmi tir (208).

Bradikinin'in koruyucu etkisine yönelik yapılan çe itli hayvan M /R modellerinde bradikinin'in koruyucu etkisinde NO üretimini ve cGMP sentezini artırarak miyosit kontraktilitesini düzenlemekle beraber, protein kinaz C (PKC) aracılı ı ile de ATP duyarlı K^{+} kanallarının açılmasına aracılık etmesinin aracılık etti i belirtilmi tir (209).

Hem ADE inhibitörlerinin hem de AT_1 antagonistlerinin kalp yetmezlikli hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttı nı gösterilmi tir (210). Yakın zamanda spontan hipertansif sıçanlarda yapılan bir çalı mada hem ADE inhibitörü olan delaprilin hem de AT_1 antagonisti kandesartanın ekokardiyografik olarak tespit edilen kardiyak hipertrofiyi azalttı ı bildirilmi tir (211). Yine AT_1 antagonistlerinin hem kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemek açısından hem de sol ventriküler hipertrofi hipertansif hastalarda tolerabilite açısından β blokerlere üstünlü ü bilinmektedir (212). Ayrıca MI sonrası AT_1 blokajının sadece sol ventrikül remodelinginde azalma de il beraberinde anjiogenezisi de azaltarak mikrodamar yo unlu unu dü ürmesi (213) AT_1 antagonistlerine bir ilgi uyandırmı tır. Ancak, MI sonrası sol ventriküler bozukluk geli mi hastalarda kaptopril ve losartanın etkisini kar ıla tıran ilk büyük çalı ma olan OPTIMAAL'da e er tolere edilebilirse, akut MI komplikasyonu geli mi hastalarda kaptopril, losartana göre mortaliteyi daha fazla azaltaca ı için tercih edilmelidir denilmektedir (214). Bu görü lere ek olarak; Nakamura ve ark. (215) sıçanlarda olu turdukları MI modelinde ADE inhibitörü olan temokapril ile AT_1 antagonisti CS-866'ın kombine uygulanmasının tek ba ına verilmesinden daha fazla kardiyak fonksiyonları korudu unu bildirdiler. Yine Shimizu ve ark. (216)'da dilate KMP'li hastalarda kombine tedavinin mortaliteyi daha da dü ürece ine dikkat çekmektedirler.

Utsunomiya ve ark. (61)'nin yaptıkları çalı mada ise, damar endotel hücrelerinden rezistan arterlerin kas tabakasından eksprese edilen AT_2 'nin sistemik kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadı nı belirterek, AT_2 ilk olarak perivasküler sinir demetleri içinde gözlendi i için nöronal kan basıncı düzenlenmesinde de rol oynayabilece i ileri sürülmü tür.

AT_2 reseptör geni silinmi farelerde yapılan çalı malar, kontrole göre yüksek kan basıncı göstermi tir. AT_2 reseptör geninin silinmesinin hafifte olsa hipertansiyon yapıcı etkisi, onun kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili oldu unu göstermektedir. Yani AT_2 reseptörünün vazodilatasyona yol açıcı etkisi görülmektedir (48). Bu etkisini NO ve bradikinin aracılı ı ile yaptı ı dü ünülmektedir. AT_1 reseptör aktivasyonu; tirozin kinazın indükledi i protein

fosforilasyonu, ara idonik asit metabolit üretimi, reaktif oksidan ürün aktivitelerinde de i me, intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonunda artma yaparken, AT_2 reseptör aktivasyonu, bradikinin, NO ve prostoglandin üretimine yol açar (62).

Sonuç olarak, bu deneysel çalı mamızda *in-vivo* sıçan modelinde M /R'in neden oldu u nekroz/risk alanı üzerine ADE inhibisyonu, AT_1 reseptör blokajı ve AT_2 reseptör agonistinin koruyucu etkileri gösterilmi tir. AT_2 reseptör agonisti CGP42112A ve kaptopril kombinasyonunun akut MI olaylarında daha etkili olaca ı, MI sonrası kronik dönemde etkinli inin tespit edilebilmesi için M /R uygulanmı hayvanın gerekli cerrahi kapatmalar ve operasyon sonrası uygun bakım neticesinde ya atılması ve bu kombinasyonların uzun süre kullanılıp etkinli inin tespit edilmesi gereklili i görü ündeyiz. Bununla beraber; AT_2 reseptör agonistleriyle birlikte melatonin gibi antioksidanların, beta blokörlerin, diüretiklerin, kalsiyum kanal blokörlerinin, renin sentez inhibitörlerinin ve MAS reseptör agonistlerinin (AVE 0991 gibi) kombine uygulamaları M /R'in neden oldu u nekroz/risk alanının azaltılması amacıyla ara tırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNER LER

1. Kan Basıncı

Ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) açısından, ilaç öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. skemi ba langıcında yani, 0. dk da kontrol grubu ile di er gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

skeminin 10. ve 20. dk da kontrol grubu ile kaptopril, losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartan grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Oklüzyondan sonra (reperfüzyon) 30, 60 ve 120. dk da kontrol grubu ile kaptopril, losartan, CGP42112A ve CGP42112A+losartan grupları arasında OAKB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

2. Kalp Hızı

Ortalama kalp hızları (OKH) kar ıla tırıldı nda, ilaç öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. skemi ba langıcında yani, 0. dk da kaptopril, losartan ve CGP42112A+losartan grupları kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. skeminin 10, 20 ve 30. dk da tüm gruplar kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

60 ve 120. tüm gruplar kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. CGP42112A uygulanan grupla di er gruplar arasında bir fark olmadı ı gözlendi.

3. Nekroz/Risk alan oranı

Nekroz/Risk alanını kontrole göre (%64±6) kaptopril (%46±4, p<0.05), losartan (%43±2, p<0.05), CGP42112A (%41±4, p<0.05), CGP42112A+kaptopril (%38±7, p<0.05) ve CGP42112A +losartan (%44±3, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttı. Gruplar arasında risk alanı açısından istatistiksel anlam bulunmadı.

4. Öneriler

Bu deneysel çalı mamız göstermi tir ki, *in-vivo* sıçanda M /R'in neden oldu u nekroz alanı üzerine hem ADE inhibisyonunun hem de AT₁ reseptör blokajının dolayısıyla da AT₂ reseptörünün koruyucu etkisi vardır. Zaten AT₂ reseptörünün koruyucu etkisi uygulanan AT₂ reseptör agonisti (CGP42112A) ile de ortaya konulmu tur. Bu kardiyoprotektif etkiye katkıda bulundu u dü ünülen mekanizmalar arasında yer alan bradikinin, PG ve NO'nun direkt etkisinin belirlenmesi için HOE 140 (bradikinin antagonisti), indometazin (PG inhibitörü) ve L-NAME (NO inhibitörü) eklenerek yeni gruplar olu turulabilir.

Ayrıca, deney sonunda sıçanlardan alınan kan örneklerinden, olu an hasarda oksidan-antioksidan sistemin katkısını ortaya çıkarmak için enzim tayini yapılmasına ihtiyaç vardır.

Nekroz alan ölçümlerinde hassasiyeti artırmak için, her deney sonunda kalp dilimleri dijital foto raf makinasıyla görüntülenip daha sonra bilgisayar ortamında ölçüm yapılmalıdır. Yine, risk alanı tayini için kullanılan floresan partikülün temin zorlu u ile beraber mor 1 1 a ihtiyaç duyulması ve ölçüm ve foto raflamanın güçlü ü gibi nedenlerden dolayı ile Evans mavisi, Metilen mavisi gibi normal ı ıkta görülebilen boya yöntemlerinin denenerek uygun konsantrasyonlardaki dozları saptanabilir. Ayrıca ısının sabit tutulması amaçlı termoregülatörlü sıvı giri -çıkı ı olan cerrahi yatak kullanılabilir.

7.ÖZET

N V VO SIÇANDA M YOKARD YAL SKEM -REPERFÜZYON NEKROZUNDA LOSARTAN, KAPTOPR L VE ANJ OTENS N II T P 2 RESEPTÖR AGON ST N N (CGP42112A) ETK LER

AMAÇ: Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (MI-R); trombolizis, anjioplasti ve koroner bypass cerrahisi ile ilgili klinik bir problemdir. Anjiotensin II (Ang II), iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarını da içeren çeşitli fizyopatolojik etkilere aracılık eder. Kalbi korumaya yönelik stratejiler I/R'da Ang II üretimi ve reseptör uyarımlarını azaltmanın etkisini incelemeye yönelmiştir. Bu çalışmanın amacı; ADE inhibitörü kaptopril, AT₁ reseptör blokörü losartan ve AT₂ reseptör agonisti CGP42112A'nın *in vivo* sıçan modelinde I/R'ın tetiklediği miyokardiyal infarkt alanı üzerine etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Nekroz oluşturmak için sol koroner arterin inen dalına 30 dk iskemi-iki saat reperfüzyon uygulandı. EKG defansları, kan basıncı ve kalp hızı deney boyunca kaydedildi. Kaptopril (3mg/kg), losartan (2mg/kg) ve CGP42112A (1µg/kg/dk) iskemiden 10 dk önce I.V. olarak uygulanıp tüm iskemi boyunca devam edildi. Nekrotik doku, Trifenil Tetrazolyum Klorid (TTC) boyası ile tayin edildi. Nekroz ve risk sahasının hacmi Image Tool 2.0 programı ile hesaplandı.

BULGULAR: Nekroz/Risk alanını kontrole göre (%64±6) kaptopril (%46±4, p<0.05) ve losartan (%43±2, p<0.05) CGP42112A (%41±4, p<0.05), CGP42112A+kaptopril (%38±7, p<0.05) CGP42112A +losartan (%44±3, p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttı. Gruplar arasında risk alanı açısından istatistiksel fark bulunmadı.

SONUÇ: Bu sonuçlar, Ang II'nin MI/R hasarında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Kaptopril ile Ang II yapımının blokajı, AT₁ reseptörünün losartan ile kapatılması ve AT₂ reseptör agonisti CGP42112A; I/R hasarı üzerine kalbi koruyucu bir etki gösterdi. Bu ilaçların terapötik başarısı, bunların hem plazma hem de dokudaki Ang II konsantrasyonunu azaltmakla beraber, Ang II'nin zararlı etkilerini AT₁ reseptörü aracılığıyla bloke etmesine veya AT₂ reseptör aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber, bu ilaçların kalbi koruyucu etkisinde AT₂ reseptör aktivasyonunu içeren bradikinin ve prostaglandin sinyal kaskadını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin II, kaptopril, losartan, AT₂ reseptörü, CGP42112A, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon, nekroz.

8. SUMMARY

EFFECTS OF LOSARTAN, CAPTOPRIL AND ANGIOTENSIN II TYPE 2 RECEPTOR AGONIST (CGP42112A) ON MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION NECROSIS IN *IN VIVO* RAT

BACKGROUND: Myocardial ischemia–reperfusion (MI/R) represents a clinically relevant problem associated with thrombolysis, angioplasty and coronary bypass surgery. Angiotensin II (Ang II) elicits several pathophysiological effects that exacerbate ischemia-reperfusion (I/R) injury. The cardioprotective efficacy of strategies that decrease Ang II production and receptor's stimulation has been investigated in models of I/R injury. The aim of this study was to examine the effects of ACE inhibitor captopril, AT₁ receptor blocker losartan and AT₂ receptor agonist CGP42112A, on ischemia-reperfusion-induced myocardial infarct size in an *in vivo* rat model.

MATERIAL AND METHODS: To produce necrosis, a branch of the descending left coronary artery was occluded for 30 min followed by two hours reperfusion. ECG changes, blood pressure and heart rate were measured during all experiment. Captopril (3mg/kg), losartan (2mg/kg) and CGP42112A (1µg/kg/min) were given I.V. 10 min before ischemia and continued during ischemia. Infarction was measured triphenyl tetrazolium staining. The volume of infarct and the risk zone was calculated by Image Tool 2.0 program.

RESULTS: Compared to the control group (%64±6) captopril (%46±4, p<0.05), losartan (%43±2, p<0.05), CGP42112A (%41±4, p<0.05), CGP42112A+captopril (%38±7, p<0.05) and CGP42112A+losartan (%44±3, p<0.05). There was no statistical difference among the risk zone.

CONCLUSION: Our results indicate that, blockage of Ang II produce by captopril or AT₁ receptor antagonist losartan and AT₂ receptor agonist CGP42112A exert cardioprotective activity after I/R injury. The therapeutic success of these drugs is related to their unique involving both a reduction of plasma and tissue Ang II concentrations and blockage of Ang II harmful effects by AT₁ receptor or AT₂ receptor activation. Also, the infarct size reduction by losartan was abolished with blockade of the AT₂ receptor, suggesting a

cardioprotective action of losartan through a signal cascade of AT₂ receptor activation, bradykinin and prostaglandins.

Key Words: Angiotensin II, captopril, losartan, AT₂ receptor, CGP42112A, myocardial ischemia-reperfusion, necrosis.

KAYNAKLAR

1. A.L. Moens, M.J. Claeys, J.P. Timmermans, C.J. Vrints. Myocardial ischemia / reperfusion - injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International Journal of Cardiology* 2005;100: 179–190.
2. Bertan M, Güler Ç. Halk sa lı ı. Güne kitabevi. 1995: 70.
3. Kayaalp S O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık. 2012; cilt 2:1489-1501.
4. Lai ZF. The relationship between intracellular chloride concentration and ischemia reperfusion-induced arrhythmias in myocardial cells. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002; 24(2): 190-196.
5. [Kikuchi K](#), [Tancharoen S](#), [Takeshige N](#), [Yoshitomi M](#), [Morioka M](#), [Murai Y](#), [Tanaka E](#). The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 4;14(7):13909-30. doi: 10.3390/ijms140713909
6. Birincio lu M. skemi-reperfüzyon aritmilerine ACE inhibitörleri, Glutation ve indometazin etkileri. Uzmanlık Tezi. 1996.
7. Korean Red Ginseng Induced Cardioprotection against Myocardial Ischemia in Guinea Pig *Korean J Physiol Pharmacol* 2013 Aug; 17(4): 283-289
8. Ischemic postconditioning decreases matrix metalloproteinase-2 expression during ischemia-reperfusion of myocardium in a rabbit model: A preliminary report *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring; 18(2): e99–e101.
9. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol*. 2013 Spring;18(2):e88-91
10. Molecular basis of cardioprotective effect of antioxidant vitamins in myocardial infarction *Biomed Res Int*. 2013;2013:437613. doi: 10.1155/2013/437613. Epub 2013 Jul 14.
11. Effects of ischemic preconditioning and iloprost on myocardial ischemia-reperfusion damage in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2013 Aug 1;6(7):516-23. Print 2013.
12. A.L. Moens, M.J. Claeys, J.P. Timmermans, C.J. Vrints. Myocardial ischemia / reperfusion - injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International Journal of Cardiology* 2005;100: 179–190.
13. Comparison of the protective effects of ferulic acid and its drug-containing plasma on primary cultured neonatal rat cardiomyocytes with hypoxia/reoxygenation injury. *Pharmacogn Mag*. 2013 Jul;9(35):202-9. doi: 10.4103/0973-1296.113264
14. Roland E. Schmieder. Mechanisms for the Clinical Benefits of Angiotensin II Receptor Blockers *Am J Hypertens* 2005;18:720–730
15. Cardioprotection and myocardial reperfusion: pitfalls to clinical application. *Circ Res*. 2013 Aug 2;113(4):464-77. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300765
16. Pitt B, Konstam MA. Overview of angiotensin II-receptor antagonist. *Am J Cardiology* 1998; 82: 19.
17. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright W, Unger TH. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415–472.
18. Jones A, Dhamrait SS, Payne JR, Hawe E, Li P, Toor IS, Luong L, Wootton PT, Miller GJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetic Variants of Angiotensin II Receptors and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Hypertension* 2003; 42:500-506.
19. Gerald B. Appel and Alice S. Appel. Angiotensin II Receptor Antagonists: Role in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renoprotection *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004: 47(2): 105-115.
20. [Blume A](#), [Kaschina E](#), [Unger T](#). Angiotensin II type 2 receptors: signalling and pathophysiological role. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Mar;10(2):239-46.
21. Sa lam M. Genel histoloji. *Geni letilmi* 6. Baskı. 2001: 243-246.
22. Tekelio lu M. Özel Histoloji nce yapı ve Geli me. *Antıp A. yayınları* 2002: 24-26.
23. Gartner PL, Hiatt JL, Strum JM. *Histology*. Third Edition 2007: 107-109.
24. Young B, Heath JW. *Functional Histology*. Fourth edition. 2000: 145.
25. Arıncı Kaplan, Elhan Alaittin. *Anatomi*. 2. Cilt. 2. Baskı. 2001: 3-11.
26. Bray JP, Cragg PA, Macknight ADC, Milsi RG. *Human physiology*. Fourt edition, Blackwell Science 1999; 13: 323-324.
27. Yıldırım Mehmet. *nsan Anatomisi*, stanbul, Beta Basım Yayım Da ıtım,7. Baskı 2012: 97.
28. Guyton AC, Hall JE. Rhytmical excitation of the heart. In: *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia WB Saunders 2006:107-113.

29. Vander A, Sherman J, Luciano D. Human Physiology. *Circulation*. 2001; 14: 389.
30. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji, Çeviri. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 23. Baskı Nobel Tıp Kitapevi. 2011: 528-541.
31. Birincioğlu M. İskemi-reperfüzyon aritmilerine ACE inhibitörleri, Glutathion ve indometazin etkileri. Uzmanlık Tezi. 1996.
32. Eng C, Cho S, Factor SM, Kirk ES. A nonflow basis for the vulnerability of the subendocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 3747-3779.
33. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Company. 6th Edition. 2001; 2: 1161-1199.
34. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991; 42: 225-246.
35. Corr PB, Sobel BE. The role of biochemical factors in ventricular dysrhythmia accompanying ischemia. *Adv Cardiol* 1980; 27: 346-360.
36. Heathers GP, Yamada KA, Kanter EM, et al. Long chain acyl-carnitines mediate the hypoxia induced increase in α 1-adrenergic receptors on adult canine myocytes *Circ Res* 1987; 61: 735-746.
37. Alasady M, Shipp NJ, Brooks AG, Lim HS, Lau DH, Barlow D, Kuklik P, Worthley MI, Roberts-Thomson KC, Saint DA, Abhayaratna W, Sanders P. Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation: Importance of Atrial Ischemia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jul 19.
38. Ambrosio G, Jacobus WE, Mitchel MC, et al. Effects of ATP precursors on ATP and free ADP content and functional recovery of post ischemic hearts. *Am J Physiol* 1989; 256: H560-H566.
39. Katz AM. Physiology of the heart. New York, Raven Press. 1977: 419-433.
40. Lee KS, Ladinsky H, Struckey JH. Decreased Ca^{+2} uptake by sarcoplasmic reticulum after coronary artery occlusion for 60 and 90 minutes. *Circ Res* 1967; 21: 439-444.
41. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112: 351-361
42. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams GD, Lucchesi BR. Canine myocardial reperfusion injury: Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res* 1984; 54: 277.
43. Hearse DJ, Humprey SM, Bullock GR. The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 611-668.
44. Kloner RA, Ellis SG, Carlson NV, Braunwald E. Coronary reperfusion for the treatment of acute myocardial infarction: post ischemic ventricular dysfunction. *Cardiology* 1983; 70: 233-246.
45. Bush LR, Buja LM, Samowitz W, Rude RE, Wathen M, Tilton GD, Willerson JT. Recovery of left ventricular segmental function after long term reperfusion following temporary coronary occlusion in conscious dogs: comparison of 2 and 4 hour occlusions. *Circ Res* 1983; 53: 248-263.
46. Hearse DJ. Ischemia reperfusion, and the determinants of tissue injury. *Card Drugs Ther* 1990; 4: 767-776.
47. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Ann Rev Physiol* 1990; 52: 561-576.
48. Şahna E. Melatoninin fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonlarının miyokardiyal iskemi-reperfüzyona bağlı aritmiler ve nekroz üzerine etkisi. Doktora Tezi. 2001.
49. Jennings RB, Ganote GB, Kloner RA, Whalen DA, Hamilton DG. Explosive swelling of myocardial cells irreversibly injured by transient ischemia. In: *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Vol 6: Pathophysiology and Morphology of Myocardial Cell Alteration. Baltimore, Md: University Park Press. 1975: 405-413.
50. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53(1): 135-159.
51. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47(5): 412-426.
52. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986; 314: 1670-1676.
53. Lucchesi BR, Mullane KM. Leucocytes and ischemia-induced myocardial injury. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 201-224.
54. Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF, Yamada O, Jacob HS. Granulocyte aggregation as a manifestation of membrane interactions with complement: possible role of leukocyte margination, microvascular occlusion, and endothelial damage. *Semin Hematol* 1979; 16: 140-147.

55. Giclas PC, Pincard RN, Olson MS. In vitro activation of complement by isolated heart subcellular membranes. *J Immunol* 1979; 122: 146-151.
56. Pincard RN, O'Rourke RA, Crawford MH, Grover FS, McManus LM, Ghidoni JJ, Storrs SB, Olson MS. Complement localization and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. *J Clin Invest* 1980; 66: 1050-1056.
57. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1872-1885.
58. Simpson PJ, Mitsos S, Ventura A, et al. Prostacyclin protects ischemic-reperfused myocardium in the dog by inhibition of neutrophil activation. *J Am Heart* 1987; 113: 129-137.
59. Perez HD, Golstein JM. Generation of a chemotactic lipid from arachidonic acid by exposure to a superoxide generating system. *Fed Proc* 1980; 39: 1170.
60. Engler RL, Dahlgren MD, Peterson MA, Dobbs A, Schmid Schonbein GW. Accumulation of polymorphonuclear leucocytes during 3-hour experimental myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1986; 251: H93-H100.
61. Mallory GK, White PD, Salcedo SJ. The speed of healing myocardial infarction: a study of pathologic anatomy in seventy-two cases. *J Am Heart* 1939; 18: 647-671.
62. Go Lo, Murry Ce, Richard VJ, Weischedel GR, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial neutrophil accumulation during reperfusion and reversible or irreversible ischemic injury. *Am J Physiol* 1988; 255: H1188-H1198.
63. Babior BM. Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction. *Blood* 1984; 4: 959-966.
64. Maroko PR, Carpenter JB, Chiariello M, Fishbein MC, Radvany Pknotsman JD, Hale SL. Reduction by cobra venom factor of myocardial necrosis after coronary artery occlusion. *J Clin Invest* 1978; 61: 661-670.
65. Engel AG, Biesecker G. Complement activation in muscle fiber, necrosis: demonstration of the membrane attack complex of complement in necrotic fibers. *Ann Neurol* 1982; 12: 289-296.
66. Mathey DG, Schafer HJ, Kruger W, Talakouro K, Langes K, Bhakdi S. Deposition of terminal C5b-9 complement complex in infarcted areas of human myocardium. *Circulation* 1986; 74: 372.
67. Jalowy A, Schulz R, Heusch G. AT1 receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion. 1998; 93: 85-91.
68. Homeister JW, Satoh PS, Kilgore KS, Lucchesi BR. Soluble human CR1 prevents human complement mediated damage in the rabbit perfused isolated rat heart. *J Immunol* 1993; 150(3): 1055-1064.
69. Mannheim B. Apoptosis and cell proliferation 2nd edition. *Biochemica*. 1998: 2-5.
70. Kumar V, Cotran R, Robbins S L. *Basic Pathology*. Sixth Edition. WB. Saunders Company. Philadelphia London New York 1997.
71. Laragh JH, Selay JE. The renin-angiotensin- aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar constriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Raven Pres, New York, 1990 pp 1329-1348.
72. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
73. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal Transduction Mechanisms Mediating the Physiological and Pathophysiological Actions of Angiotensin II in Vascular Smooth Muscle Cells. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 641.
74. Brunner HP. Recent insight into therapy of converting heart failure: Focus on ACE inhibition and angiotensin II antagonism. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: S0735-1097.
75. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use. 1994; 1-22.
76. Neri Sernerri GG, Boddi M, Poggesi L, Simonetti I, Coppo M, Papa ML, Lisi GF, Maccherini M, Becherini R, Boncompagni A, Toscano T, Modesti PA. Activation of cardiac renin angiotensin system in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 49-55.
77. Dostal DE, Rothblum KC, Chernin MI, Cooper GR, Baker KM. Intracardiac detection of angiotensinogen and renin: a localized renin-angiotensin system in neonatal rat heart. *Am J Physiol* 1992; 263: C838-C850.
78. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
79. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348-22357.

80. Urat H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-1281.
81. MacFayden RJ, Less KR, Reit JL. Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 1-13.
82. Sourbrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, et al. Two putative active centers human angiotensin I converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 9386-9390.
83. Baumgarten CR, Linz WL, Kunkel G, Scholkens BA, Weimer G. Ramiprilat increases bradykinin outflow from isolated hearts of rat. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 293-295.
84. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-444.
85. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 1998; 97(14): 1411-1420.
86. Woo KS, Nicholls MG. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 141-144.
87. Veterans Administration Co-operative Study Group of Antihypertensive Agents. Radical differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition hydrochlorothiazide. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 97S-101S.
88. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. Fourth edition. Edinburgh London New York Philadelphia Sydney Toronto. 1999: 291.
89. White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 588-599.
90. Dal Ponte DB, Fogt DL, Jacob S, Henriksen EJ. Interactions of captopril and verapamil on glucose tolerance and insulin action in an animal model of insulin resistance. *Metabolism* 1998; 47: 982-987.
91. Uehara M, Kishikawa H, Isami S, et al. Effect on insulin sensitivity of angiotensin converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. *Diabetologia* 1994; 37: 300-307.
92. Weir MR, Gray JM, Paster R, Saunders E. Differing mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme inhibition in black and white hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 26: 124-130.
93. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95.
94. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of the captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-86.
95. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: result of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
96. Gruppo Italiano Per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio. GISSI-3: effect of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
97. Pfeffer MA, Braunwald EA, Moya LA, Basta L, Brown EJJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
98. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE) *Lancet* 1997; 349: 747-752.
99. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger 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: 1582-1587.
100. Wright JW, Krebs LT, Stobb JW, Harding JW. The Angiotensin IV system: Functional implications. *Front Neuroendocrinol* 1995; 16: 23-52.
101. Hanesworth JM, Sardinia MF, Krebs LT, Hall KL, Harding JW. Elucidation of a specific binding site for angiotensin II (3-8), Angiotensin IV, in mammalian heart membranes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266(2): 1036-1053.
102. Benter LF, Ferrario CM, Morris M, Diz DL. Chronic intravenous angiotensin (1-7) infusions activate antihypertensive mechanisms in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 1994; 7(4): H22.

103. Gasparo MD, Catt KJ, Inagami JW, Wright JW, Unger TH. International union of pharmacology. XXIII. The Angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-472.
104. Brunner HR, Kirsman DJ, Sealey JE, et al. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971; 174: 1344-1346.
105. Gavras H, Brunner HR, Vaughan ED Jr, et al. Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science* 1973; 180: 1369-1372.
106. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar-Ala-anigotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973; 2: 1045-1048.
107. Inagami T, Guo DF, Kitami Y. Molecular biology of angiotensin II receptors: an overview. *J Hypertens* 1994; 12: S83-S94.
108. Samyn ME, Petershak JA, Bedell KA, Mathews MS, Segar JL. Ontogeny and regulation of cardiac angiotensin type 1 and 2 receptors during fetal life in sheep. *Pediatr Res* 1998; 44: 323-329.
109. Ijima K, Geshi E, Nomizo A, Arata Y, Katagiri T. Alteration in sarcoplasmic reticulum and angiotensin II type 1 receptor gene expression after myocardial infarction in rats. *J Jpn Circ* 1998; 62: 449-454.
110. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83: 1182-1192.
111. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, Anversa P. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes *in vitro*. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-870.
112. Tamura M, Wanaka Y, Landon EJ, Inagami T. Intracellular sodium modulates the expression of angiotensin II subtype 2 receptor in PC12W cells. *Hypertension* 1999; 33: 626-632.
113. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation* 2001; 103: 904-912
114. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Direct positive chronotropic effects of angiotensin II and angiotensin III in pithed rats and in rat isolated atria. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1653-1658.
115. Muller DN, Fischli W, Clozel JP, Hilgers KF, Bohlender J, Ménard J, Busjahn A, Ganten D, Luft FC. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake. *Circ Res* 1998; 82: 13-20.
116. Turini GA, Brunner HR, Ferguson RK, et al. Congestive heart failure in normotensive man: hemodynamics, renin and angiotensin II blockade. *Br J Heart* 1978; 40: 1134-1142.
117. Faxon DP, Creager MA, Halperin JL, et al. Central and peripheral hemodynamic effect of angiotensin inhibition in patients with refractory congestive heart failure. *Circulation* 1980; 61: 925-931.
118. Murakami M, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Kageyama Y, Tsujimoto G, Saruta T. Blockade of the renin-angiotensin system in heart failure in conscious dogs. *J Hypert* 1995; 13: 1405-1412.
119. Crozier I, Ikram H, Awan N, et al. Losartan in heart failure hemodynamic effect and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691-697.
120. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF, Francis GS, Hauer K, Hunter DW, Parish T, Stillman A, Cohn JN. Relative effects of α -adrenoceptor blockade converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034-3046.
121. Spinale FG, de Gasparo M, Whitebread S, Hebbard L, Clair MJ, Melton DM, Krombach RS, Mukherjee R, Iannini JP, O SJ. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure. I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997; 96: 2385-2396.
122. Seyedi N, Xu XB, Nasjletti A, Hinze TH. Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation. *Hypertension* 1995; 26: 164-170.
123. Wexler PC, Price WA, Chiu AT, et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists XI. Pharmacology of EXP3174: An active metabolite of Dup 753, and orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 211-217.
124. Timmermans PB. Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists. *Can J Cardiol* 1999; 15: 26F-28F.
125. Kitakaze M, Minamino T, Node K, Komamura K, Shinozaki Y, Mori H, Kosaka H, Inoue M, Hori M, Kamada T. Beneficial effects of inhibition of angiotensin-converting enzyme on ischemic myocardium during coronary hypoperfusion in dogs. *Circulation* 1995; 92: 950-961.
126. Wermann JG, Cohen SM. Comparison of effects angiotensin-converting enzyme inhibition with those of angiotensin II receptor antagonism on functional and metabolic recovery in postischemic working rat heart as studied by (31P) nuclear magnetic resonance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 573-586.
127. Kohya T, Yokoshiki H, Tohse N, Kanno M, Nakaya H, Saito H, Kitabatake A. Regression of left ventricular hypertrophy prevents ischemia-induced lethal arrhythmias. Beneficial effect of angiotensin II blockade. *Circ Res* 1995; 76: 892-899.

128. Thomas GP, Ferrier GR, Howlett SE. Losartan exerts antiarrhythmic activity independent of angiotensin II receptor blockade in simulated ventricular ischemia and reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1090-1097.
129. Werrmann JG, Cohen SM. Use of Losartan to examine the role of the cardiac renin-angiotensin system in myocardial dysfunction during ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 177-182.
130. Ford WR, Clanachan AS, Jugdutt BI. Opposite effects of angiotensin AT1 and AT2 receptor antagonists on recovery of mechanical function after ischemia-reperfusion in isolated working rat hearts. *Circulation* 1996; 94: 3087-3089.
131. Massoudy P, Becker BF, Gerlach E. Bradykinin accounts for improved post-ischemic function and decreased glutathione release of guinea pig heart treated with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramiprilat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 632-639.
132. MacFadyen RJ, Reid JL. Angiotensin receptor antagonists as treatment for hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1333-1338.
133. Csajka C, Buclin T, Brunner HR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 1-29.
134. Oparil S, Dyke S, Harris F, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of essential hypertension. *Clin Ther* 1996; 18: 797-810.
135. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety* 1999; 21: 23-33.
136. Lacourciere Y, Brunner HR, Irwin R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-1393.
137. Bao G, Gohlke P, Quadri P, et al. Chronic kinin receptor blockade attenuates the antihypertensive effect of ramipril. *Hypertension* 1992; 20: 74-79.
138. Van Rijinsover EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arc Intern Med* 1998; 158: 2063-2065.
139. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al. Pilot study of the uricosuric effect of DuP 753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 333-335.
140. Burnier M, Rutschman B, Nussberger J, et al. Salt-dependent renal effects of angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22: 339-347.
141. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonist. *Pharm Rev* 1993; 45: 205-251.
142. Lang RM, Elkoyam U, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, Ney DE, Makris L, Chang PI. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The losartan pilot exercise study investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 983-991.
143. Bökesoy T, Çakıcı , Melli M. *Farmakoloji. Gazi Kitabevi* 2000: 406.
144. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, Blaufarb I, Bijoou R, Patel R, Jondeau G, Olivari MT, Thomas S, Le Jeutel TH. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin converting enzyme inhibition improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 990-992.
145. Timmermans PB, Inagami T, Saavedra JM, Ardaillou R, Rosenfeld CR. Angiotensin Receptor Subtypes and Their Pharmacology. *IUPHAR' 94 Montreal Symposium*. 1994: 38-58.
146. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji. 2. cilt 9. baskı. Hacettepe Ta Kitapçılık*. 2000: 448.
147. Hebert LA, Falkenheim ME, Nahman NS, et al. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 1-6.
148. Lazard D, Briendsutren MM, Villageois P, Mattei MG, Strosberg AD, Nahmias C. Molecular characterization and chromosome localization of a human angiotensin II AT2 receptor gene highly expressed in fetal tissues. *Receptors Channels* 1994; 2: 271-280.
149. Gunter W. The road not taken: role of angiotensin II type receptor in pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 195-198.
150. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 415-72.
151. Macari D, Bottari S, Whitbread S, DeGasparo M, and Levens N. Renal actions of the selective angiotensin AT2 receptor ligands CGP 42112B and PD 123319 in the sodium-depleted rat. *Eur J Pharmacol* 1993; 249: 85-93.
152. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT2 Receptor Stimulation Enhances Antihypertensive Effect of AT1 Receptor Antagonist in Hypertensive Rats. *Hypertension* 1999; 34: 1112-6.

153. Falcón BL, Veerasingham SJ, Sumners C, Raizada MK. Angiotensin II Type 2 Receptor Mediated Gene Expression Profiling in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Hypertension* 2005; 45: 692-7.
154. Zhu L, Carretero OA, Liao TD, Harding P, Li H, Sumners C, Yang XP. Role of prolylcarboxypeptidase in angiotensin II type 2 receptormediated bradykinin release in mouse coronary artery endothelial cells. *Hypertension* 2010; 56(3): 384-90.
155. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95: 46-54.
156. Suzuki J, Matsubara H, Urakami M, Inada M. Rat angiotensin II (type 1A) receptor mRNA regulation and subtype expression in myocardial growth and hypertrophy. *Circ Res* 1993; 73: 439-47.
157. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954-62.
158. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
159. Kim S, Yoshiyama M, Izumi Y, et al. Effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001; 103: 148-54.
160. Liu Y-H, Yang X-P, Sharov VG, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure: role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926-35.
161. Carretero OA, Scicli AG. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Physiology, Diagnosis, and Management*. New York, NY: Raven Press, 1995: 983-99.
162. Minshall RD, Nakamura F, Becker RP, Rabito SF. Characterization of bradykinin B2 receptors in adult myocardium and neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1995; 76: 773-80.
163. Nolly H, Carhini LA, Scicli G, Carretero OA, Scicli AG. A local kallikrein-kinin system is present in rat hearts. *Hypertension* 1994; 23: 919-23.
164. Yang X-P, Liu Y-H, Scicli GM, Webb CR, Carretero OA. Role of kinins in the cardioprotective effect of preconditioning. Study of myocardial ischemia/reperfusion injury in B2 kinin receptor knockout mice and kininogen-deficient rats. *Hypertension* 1997; 30: 735-40.
165. Liu YH, Yang XP, Shesely EG, Sankey SS, Carretero OA. Role of Angiotensin II Type 2 Receptors and Kinins in the Cardioprotective Effect of Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists in Rats With Heart Failure. *JACC* 2004; 43(8): 1473-80.
166. Yamada Y, Yamauchi D, Yokoo M, Ohinata K, Usui H, Yoshikawa M. A Potent Hypotensive Peptide, Novokinin, Induces Relaxation by AT₂- and IP-Receptor-Dependent Mechanism in the Mesenteric Artery from SHR. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 257-9.
167. Wan YQ, Wallinder C, Plouffe B, Beaudry H, Mahalingam AK, Wu XY et al. Design, synthesis, and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT(2) receptor agonist. *J Med Chem* 2004; 47: 5995-6008.
168. Wan Y, Wallinder C, Johansson B, Holm M, Mahalingam AK, Wu X et al. First reported nonpeptide AT1 receptor agonist (L-162,313) acts as an AT2 receptor agonist in vivo. *J Med Chem* 2004; 47: 1536-1546.
169. Blankley CJ, Hodges JC, Klutchko SR, Himmelsbach RJ, Chucholowski A, Connolly CJ, Neergaard SJ, Van Nieuwenhze MS, Sebastian A, Quin J, Essenburg AD, Cohen DM. Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem* 1991; 34: 3248-60.
170. Gendron L, Laflamme L, Rivard N, Asselin C, Payet MD, Gallo-Payet N. Signals from the AT2 (angiotensin type 2) receptor of angiotensin II inhibit p21ras and activate MAPK(mitogen-activated protein kinase) to induce morphological neuronal differentiation in NG108-15 cells. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 1615-26.
171. Laflamme L, de Gasparo M, Gallo JM, Payet MD, Gallo- Payet N. Angiotensin II induction of neurite outgrowth by AT2 receptors in NG108-15 cells. Effect counteracted by the AT1 receptors. *J Biol Chem* 1996; 271: 22729-35.
172. Gendron L, Cote F, Payet MD, Gallo-Payet N. Nitric oxide and cyclic GMP are involved in angiotensin II AT(2) receptor effects on neurite outgrowth in NG108-15 cells. *Neuroendocrinology* 2002; 75: 70-81.
173. Busche S, Gallinat S, Bohle RM, Reinecke A, Seebeck J, Franke F, Fink L, Zhu M, Summers C, Unger T. Expression of AT1 and AT2 receptors in adult rat cardiomyocytes after myocardial infarction: a single-cell RT-PCR study. *Am J Pathol* 2000; 157: 605-11.

174. Sechi LA, Griffin CA, Grady EF, Kalinyak JE, Schambelan M. Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat heart. *Circ Res* 1992; 71: 1482-9.
175. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review* 1999; 33: 613-21.
176. Matsubara H, Kanasaki M, Murasawa S, Tsukaguchi Y, Nio Y, Inada M. Differential gene expression and regulation of angiotensin II receptor subtypes in rat cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in culture. *J Clin Invest* 1994; 93: 1592-601.
177. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens* 1999; 17: 1775-86.
178. Rogg H, de Gasparo M, Graedel E, Stulz P, Burkart F, Eberhard M, Erne P. Angiotensin II receptor subtypes in human atria and evidence for alterations in patients with cardiac dysfunction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1112-20.
179. Wharton J, Morgan K, Rutherford RA, Catravas JD, Chester A, Whitehead BF, De Leval MR, Yacoub MH, Polak JM. Differential distribution of angiotensin AT2 receptors in normal and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 323-36.
180. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, Mori Y, Murasawa S, Kijima K, Maruyama K, Masaki H, Tsutsumi Y, Shibasaki Y, Iwasaka T, Inada M. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954-62.
181. Voros S, Yang Z, Bove CM, Gilson WD, Epstein FH, French BA, Berr SS, Bishop SP, Conaway MR, Matsubara H, Carey RM, Kramer CM. Interaction between AT1 and AT2 receptors during postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: 1004-10.
182. Jugdutt BI, Menon V. AT1 Receptor blockade limits myocardial injury and upregulates AT2 receptors during reperfused myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2004; 260: 111-8.
183. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci* 2006; 80: 82-88.
184. Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Kawakami R, Nakanishi M, Nakagawa Y, Tanimoto K, Saitoh Y, Yasuno S, Usami S, Iwai M, Horiuchi M, Nakao K. Angiotensin II Type 2 Receptor Deficiency Exacerbates Heart Failure and Reduces Survival After Acute Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 2003; 107: 2406-8.
185. Kaschina E, Grzesiak A, Li J, Foryst-Ludwig A, Timm M, Rompe F, Sommerfeld M, Kemnitz UR, Curato C, Namsolleck P et al. AT2- receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocardial infarction? *Circulation* 2008; 118: 2523-32.
186. Oishi Y, Ozono R, Yano Y, Teranishi Y, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T, Kambe M. Cardioprotective Role of AT2 Receptor in Postinfarction Left Ventricular Remodeling. *Hypertension* 2003; 41: 814-8.
187. Chiu AT, Herblin WF, Mc Call DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, Pease LJ, Wong PC, Wexler RR, Johnson AL et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 196-203.
188. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: 2337-65.
189. Henrion D, Kubis N, Levy BI. Physiological and pathophysiological functions of the AT(2) subtype receptor of angiotensin II: from large arteries to the microcirculation. *Hypertension* 2001; 38: 1150-7.
190. Bosnyak S, Welungoda I, Hallberg A, Alterman M, Widdop RE, Jones ES. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist, compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 709-16.
191. Steckelings UM, Larhed M, Hallberg A, Widdop RE, Jones ES, Wallinder C, Namsolleck P, Dahlof B, Unger T. Non-peptide AT2-receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 11: 1-6.
192. Smith IM, Hoshi N. ATP Competitive Protein Kinase C Inhibitors Demonstrate Distinct State-Dependent Inhibition. *PLoS ONE* 2001; 6(10): 26338.
193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1017>.
194. Misra RN, Xiao HY, Kim KS, Lu S, Han WC, Barbosa SA, Hunt JT, Rawlins DB, Shan W, Ahmed SZ, Qian L, Chen BC, Zhao R, Bednarz MS, Kellar KA, Mulheron JG, Batorsky R, Roongta U, Kamath A, Marathe P, Ranadive SA, Sack JS, Tokarski JS, Pavletich NP, Lee FY, Webster KR, Kimball SD. N-(cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole inhibitors of cyclin-dependent kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a highly efficacious and selective antitumor agent. *J Med Chem* 2004; 47(7): 1719-28.

195. Moeller I, Small DH, Reed G, Harding JW, Mendelsohn FA, Chai SY. Angiotensin IV inhibits neurite outgrowth in cultured embryonic chicken sympathetic neurones. *Brain Res* 1996; 726: 61-66.
196. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, et al. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:2337-2365.
197. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22 (7): 447-455.
198. Özer MK. ADE inhibitörü ve AT1 reseptör blokörünün iskemi-reperfüzyon aritmilerine ve nekroza etkilerinin karılaştırılması. Doktora Tezi. 2001.
199. Schuijt MP, Basdew M, Van Veghel R, De Vries R, Saxena PR, Schoemaker RG, Jan Danser AH. AT2 receptor-mediated vasodilation in the heart: effect of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H2590-H2596.
200. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC, Corday E, Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: Validation of the triphenyltetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981; 101: 593-600.
201. Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A. Protective effects 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: 398-396.
202. Birincioglu M, Olmez E, Aksoy T, Acet A. The role of prostaglandin synthesis stimulation in the protective effects of captopril on ischemia-reperfusion arrhythmias in rats in vivo. *Pharmacol Res* 1997; 36: 299-304.
203. [Suski M](#), [Olszanecki R](#), [Stachowicz A](#), [Madej J](#), [Bujak-Givcka B](#), [Oko K](#), [Korbut R](#). [Biochim Biophys Acta](#). The influence of angiotensin-(1-7) Mas receptor agonist (AVE 0991) on mitochondrial proteome in kidneys of apoE knockout mice. 2013 Aug 27;1834(12):2463-2469. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.08.008.
204. Yuichiro AMS, Yoshihiko SMD, Ichiro Kishimoto MD, et al. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation* 2003; 107: 2407-2408.
205. Kuizinga MC, Smits JF, Arends JW, Daemen MJAP. AT₂ receptor blockade reduces interstitial cell DNA synthesis and cardiac function after rat myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 425-434.
206. Seyedi N, Xu XB, Nasjletti A, Hinze TH. Coronary kinin generation mediates nitric oxide release after angiotensin receptor stimulation. *Hypertension* 1995; 26: 164-170.
207. Schriefer JA, Broudy EP, Hassen AH. Inhibitors of bradykinin-inactivating enzyme decrease myocardial ischemia/reperfusion injury following 3 and 7 days of reperfusion. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 298: 970-975.
208. Sandmanna S, Kaschina E, Blumea A, Kruseb ML, Ungera T. Bradykinin B1 and B2 receptors differentially regulate cardiac Na⁺-H⁺ exchanger, Na⁺-Ca²⁺ exchanger and Na⁺-HCO₃⁻ symporter. *European Journal of Pharmacology* 2003; 458: 3- 16.
209. Hui-Lin P, Shao-Rui C, Gloria MS, Oscar AC. Cardiac interstitial bradykinin release during ischemia is enhanced by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Circ Physiol* 2000; 279: H116-H121.
210. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, Ma M, Inoue M, Saito Y, Wahed MI, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi T. Comparative effects of angiotensin II receptor blockade (candesartan) with angiotensin-converting enzyme inhibitor (quinapril) in rats with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 41 1: S93-97.
211. Shikata C, Takeda A, Takeda N. Effect of an ACE inhibitor and an AT1 receptor antagonist on cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biochem*. 2003; 248 (1-2): 197-202.
212. Matsuoka H. Clinical application of ARB and ACEI. *Nippon Rinsho* 2002; 60(10):1981-1986.
213. de Boer RA, Pinto YM, Suurmeijer AJ, Pokharel S, Scholtens E, Humler M, Saavedra JM, Boomsma F, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Increased expression of cardiac angiotensin II type 1 (AT(1)) receptors decreases myocardial microvessel density after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003; 57(2): 434-442.
214. Doggrel SA. ACE inhibitors or AT-1 antagonists-which is OPTIMAAL after acute myocardial infarction? *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 407-409.

215. Nakamura Y, Yoshiyama M, Omura T, Yoshida K, Izumi Y, Takeuchi K, Kim S, Iwao H, Yoshikawa J. Beneficial effects of combination of ACE inhibitor and angiotensin II type 1 receptor blocker on cardiac remodeling in rat myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2003; 57(1): 48-54.
216. Shimizu T, Okamoto H, Chiba S, Matsui Y, Sugawara T, Onozuka H, Mikami T, Kumamoto H, Kitabatake A. Long-term combined therapy with an angiotensin type I receptor blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor prolongs survival in dilated cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 2002; 43(5): 531-543.