

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN

**İSOPROTERENOL İLE MİYOKART İNFARKTÜSÜ
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA L-ARGİNİNİN LİPİT,
LİPOROTEİN VE MALONDİALDEHİD DÜZEYLERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Ebru GÖNCÜ

Destekleyen Kurum:

Tez No:

EDİRNE-2010

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleri ile yanımda olan değerli danışman hocam Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Biyokimya AD Başkanı Prof. Dr. Erol ÇAKIR'a, Biyokimya AD öğretim üyeleri Doç. Dr. Sevgi ESKİOCAK'a ve Doç. Dr. Hakan ERBAŐ'a, Vet. Hek. Ziya ÇUKUR'a, Patoloji AD öğretim üyesi Doç. Dr. Ufuk USTA'ya, doktora Öğrencileri Selda ŐENTÜRK ile Gülben SAYILAN'a, yüksek lisans öğrencisi Özgür Doğa ÖZSOY'a ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ	3
İSOPROTERENOL.....	11
MALONDİALDEHİD	12
ARGİNİN	12
LİPİTLER.....	15
LİPOPROTEİNLER.....	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ MODELİNİN OLUŞTURULMASI.....	25
KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	26
SAKRİFİKASYON VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	26
ANALİZLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	27
ANALİZLERDE KULLANILAN CAM VE LABORATUAR MALZEMELERİ	27
CK-MB ÖLÇÜMÜ.....	28
TRİGLİSERİT ÖLÇÜMÜ.....	28
HDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ.....	28
TOTAL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ	28
LDL VE VLDL KOLESTEROL HESAPLANMASI.....	28
MALONDİALDEHİD TAYİNİ.....	28
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR.....	56
ÖZET	60
SUMMARY	63
KAYNAKLAR.....	66
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	78
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACAT	: Açıl-KoA: kolesterol açıltransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CK	: Kreatin kinaz
EKG	: Elektrokardiyogram
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HMG-KoA	: 3-Hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A
ISO	: İsoproterenol
LCAT	: Lesitin kolesterol açıltransferaz
LD	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	: Malondialdehid
MI	: Miyokart infarktüsü
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
TnC	: Troponin C
TnI	: Troponin I
TnT	: Troponin T
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokardın belli alanını besleyen koroner kan akımının ani kesilmesi sonucu oluşan iskemiye bağlı miyokart nekrozuna miyokart infarktüsü (MI) denir (1,2). Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir (3-5). Afrika'nın Sahra-altı bölgesi dışında dünyanın tüm bölgelerinde kalp damar hastalıkları, mortalitenin en önde gelen nedenidir (3).

Guanidinyum grubu içeren L-Arginin, yarı esansiyel bir amino asid olup, nitrik oksit sentaz aracılığı ile nitrik oksit (NO) sentezi için substrat olarak görev yapar (6). L-Argininin, radikalleri toplayarak oksijen aracılıklı miyokardiyal hasara karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (7). Endotelde L-arginin'den kaynaklanan nitrik oksidin de kalbi koruyucu bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (8).

İsoproterenol (ISO), yüksek dozlarda akut miyokart infarktüsü oluşturan bir β -adrenerjik agonisttir. ISO ile uyarılmış lezyon, miyokardiyal nekroz olarak tanımlanır ve hipoksik/iskemik kalp hastalığında görülen özellikleri gösterir (9,10).

ISO ile uyarılan miyokardiyal nekroz miyokardiyal membran bütünlüğü ve fonksiyon kaybı ile karakterize değişiklikleri içerir. Lipit metabolizmasında değişikliklerin ortaya çıkması da ISO'nun karakteristik etkilerinden biridir (11,12).

ISO'nun trigliserit, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol düzeylerinde artışa, oysa yüksek dansiteli protein (HDL) kolesterol düzeylerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (12,13). ISO aynı zamanda serbest radikal oluşumunu ve lipit peroksidasyonunu da uyarır, bu da miyokardiyal membranların geri dönüşümsüz hasarına neden olur (11,14).

İnsanlarda miyokart infarktüsü sonrası özellikle HDL-kolesterol düzeylerinde bir azalma, trigliserit, LDL, VLDL ve total kolesterol düzeylerinde ise bir artma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (15,16).

Serbest oksijen reaktifleri ortaklanmamış bir elektron içeren reaktif moleküllerdir. Antioksidanlar serbest oksijen radikallerinin hedef dokulardaki etkilerini önleyen veya meydana gelen hasarın onarılmasında görev alan maddelerdir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin aterosklerozda arttığı bildirilmiştir. Ortamda serbest radikallerin artması, lipid peroksidasyonunun artmasına neden olur (17). Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun en önemli göstergelerindendir (18).

Naringin ve rutin gibi bazı antioksidan flavanoidlerin ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisini inceleyen birkaç çalışma bulunmasına rağmen (12,19), literatürde bazik bir aminoasit olan L-argininin lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, sıçanlarda isoproterenol ile oluşturulan miyokart infarktüsünde L-argininin serum lipid peroksidasyonunu ve lipid ve lipoprotein profili üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla ISO ile deneysel olarak oluşturulan miyokart infarktüs modelinde 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında L-arginin uygulamasının total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehid düzeylerine etkisi incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ

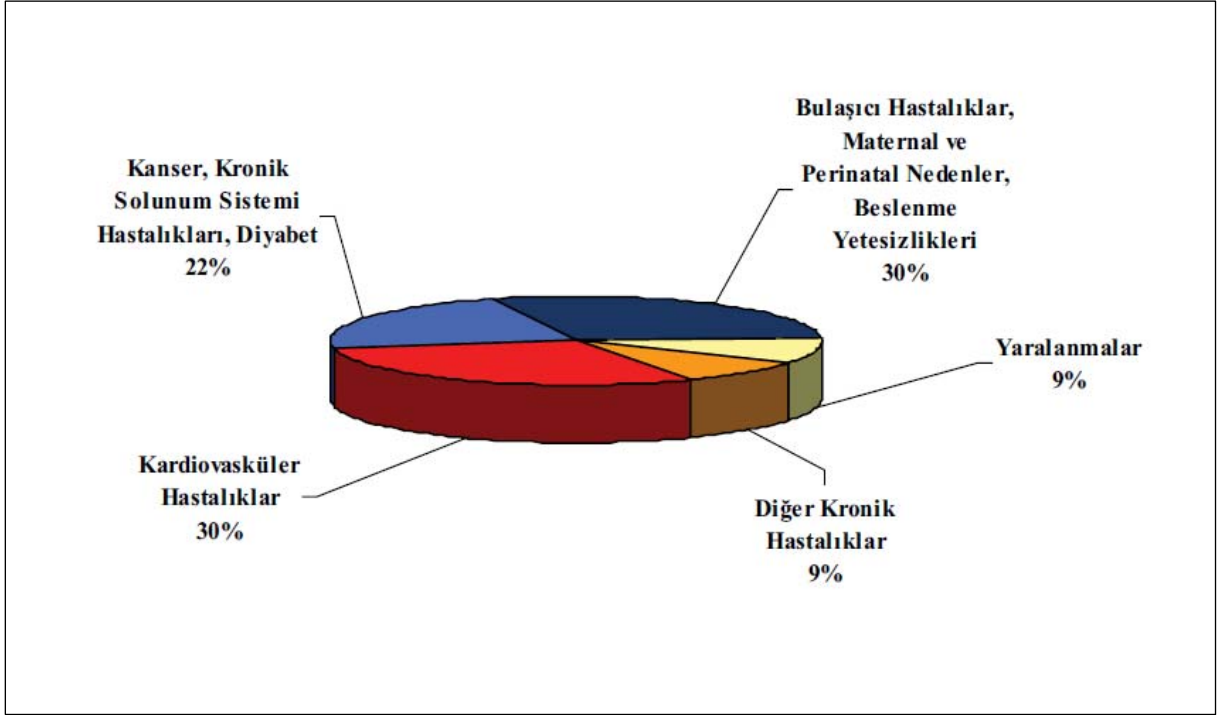
Tanım

Miyokardın belli alanını besleyen koroner kan akımının ani kesilmesi sonucu oluşan iskemiye bağlı miyokart nekrozuna miyokart infarktüsü denir (1,2). Miyokart dokusunun ani kaybı ventriküler disfonksiyona neden olabilir. Kardiyak oksijen dengesi, koroner arter çapına ve oksijen gereksinimi belirleyicileri olan kalp hızı, kan basıncı ve miyokardiyal kontraktiliteye bağlıdır (2).

Epidemiyoloji

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite ve morbidite nedenlerindedir (3,4,5). Afrika'nın Sahra-altı bölgesi dışında dünyanın tüm bölgelerinde, kalp damar hastalıkları mortalitenin en önde gelen nedenidir (3). Uzun bir süre daha en önemli ölüm sebebi olarak devam edeceği tahmin edilmektedir (3,5). Akut MI geçiren ve hayatta kalan bir hastanın mortalite ve morbiditesi genel popülasyona göre 1,5-15 kat yüksektir (3).

2005 yılında dünyada yaklaşık 17,5 milyon insan kalp ve damar hastalıkları nedeniyle ölmüştür ve bu küresel ölümlerin %30'unu teşkil etmektedir. Bu ölümlerin 7,6 milyonu kalp krizlerine, 5,7 milyonu ise inmelere bağlıdır (Şekil 1) (4).

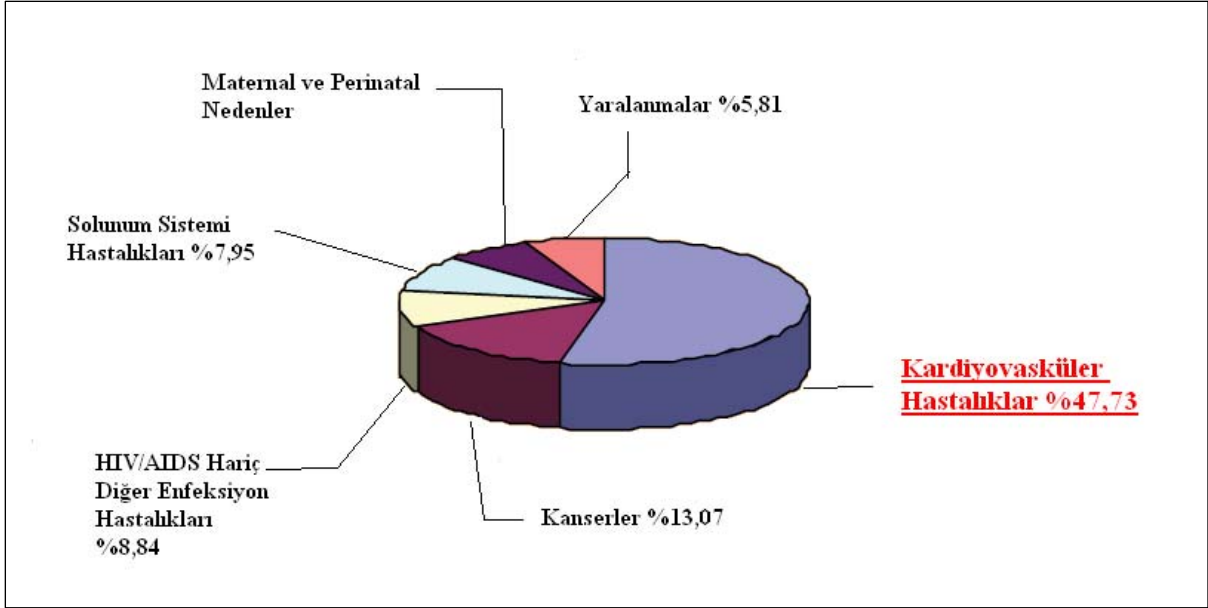


Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılı küresel ölüm nedenleri dağılımı (4).

Ülkemizde 2000 yılında yapılan hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışmasında, ölümlle sonuçlanan nedenler temel hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde, kardiyovasküler hastalıklar % 47,73 ile en önemli yeri tutar (Şekil 2)(4).

Kardiyovasküler mortalitenin Türkiye'deki oranları konusundaki tahminler, Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri çalışması sonuçlarına dayanmaktadır. Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, koroner kalp hastalığı mortalitesinin 45-74 yaş grubunda erkeklerde % 0,82, kadınlarda % 0,43 olduğunu göstermiştir. Diğer Avrupa ülkeleriyle kıyasladığında, ülkemizde koroner mortalite erkeklerde üç Baltık ülkesi dışında en yüksek, kadınlarda ise birinci olarak hesaplanmıştır. Bu rakamların kardiyovasküler değil, koroner mortaliteyi yansıttığı hatırlanırsa, ülkemizde genel kardiyovasküler mortalitenin 45-74 yaş grubunda % 0,75 civarında olduğu tahmin edilebilir (20,21).

Ülkemizde 1990-2005 yılları arasında koroner kalp hastalığı görülme sıklığı yılda % 5-6 oranında artış göstermiştir. Bu oranın 2005-2015 döneminde % 7'ye çıkacağı öngörülmektedir. Gözlem ve öngörüler ışığında, ülkemizde kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili koruyucu önlemlerin çok daha etkin biçime getirilmesi mutlak bir zorunluluk haline gelmiştir (4).



Şekil 2. Ulusal düzeyde ölüm nedenlerinin temel hastalık gruplarına göre dağılımı (3).

Etiyoloji ve Patogenez

Akut MI hastalarının % 90'ından fazlasında hasar gören alanı besleyen ve daha önceden aterosklerotik plak tarafından kısmen tıkanmış olan koroner arter, bu plağın yırtılması sonucunda akut trombüs oluşmasıyla tamamen tıkanır. Bu tıkanma sonucunda MI gelişir (1,2,22). Semptomlar genellikle arteriyel daralma derecesi ile koreledir. Ancak stenoz sürecinin hızı tahmin edilemez. Ateromatöz plakta rüptür olup hemen arkasındanda hızla vasküler tıkanıklık ve MI gelişebilir. Hastaların 2/3'de spontan tromboliz gelişir. Ancak trombolitik tıkanma hastaların sadece % 30'unda görülür. Akut MI'da lezyon ne kadar miyokardın proksimalinde ise, risk o kadar büyüktür. Damardaki daralma süreci ne kadar hızlıysa oluşabilecek koleteral koroner akış o kadar az olur ve koleteral akım ne kadar fazla ise infarktın boyutu o derece azdır (2).

MI seyrek olarak arteriyel embolizasyondan (örnek olarak mitral ya da aort darlığı, infektif endokardit, marantik endokardit) kaynaklanabilir. Koroner spazmı bulunan hastalarda da MI görülebilir. Kokain koroner spazmına neden olduğundan kullananlarda MI görülebilir (1).

MI öncelikle sol ventrikülü tutmakla birlikte sağ ventrikül ya da atriuma yayılabilir. Sağ ventrikül infarktı genellikle sağ koroner arterin ya da dominant sol sirküfleks arterin tıkanması sonucu oluşur. Oluşan tıkanıklığa yüksek sağ ventrikül doluş basıncı ile birlikte sıklıkla ağır triküspit yetersizliği ve daha düşük kalp debisi eşlik eder. İnferior-posterior

infarktöslü hastaların % 50'ye yakın kısmında sağ ventrikölde işlev bozuklukları ortaya çıkar ve % 10-15'inde hemodinamik bozukluğa yol açar (1,2).

Kalbin pompa işlevini sürdürebilmesi doğrudan miyokart hasarının boyutu ile ilişkilidir. Anterior infarktlar genellikle inferior-posterior infarktlardan daha geniş olur ve prognozu daha kötüdür. Anterior infarktlar genellikle sol koroner arter dallarındaki özellikle inen anterior arterdeki tıkanma sonucu oluşur. İnferior-posterior infarktlar ise sağ koroner arter ya da dominant sol sirkumfleks arter tıkanmalarını yansıtır (1).

The national cholesterol education program's adult treatment panel III kriterlerine göre koroner arter hastalığı risk faktörleri Tablo 1'de görölmektedir (2).

Tablo 1. Koroner arter risk faktörleri (2)

RİSK FAKTÖRLERİ		
Lipit Risk Faktörleri	Non-Lipit Risk Faktörleri	
<ul style="list-style-type: none">-LDL kolesterol yüksekliği-Trigliseritler-Non-HDL kolesterol düşüklüğü-Aterojenik dislipidemi	Modifiye edilebilen risk faktörleri	Modifiye edilemeyen risk faktörleri
	<ul style="list-style-type: none">-Hipertansiyon-Sigara-Diyabetes mellitus-Obezite-Fiziksel inaktivite-Aterojenik diyetTrombojenik durum	<ul style="list-style-type: none">-Yaş-Cinsiyet (erkek)-Aile öyküsü

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein.

Tanı

MI'da ilk semptom genellikle ağrı ya da bası şeklinde tanımlanan, sıklıkla sırta çeneye ve kollara yansıyan sternum altında viseral ağrıdır. MI'ların % 20' si sessiz seyrederek veya hasta tarafından hastalık olarak algılanmaz. Özellikle inferior MI'da bulantı ve kusma

görülebilmek (1,2). Tipik MI'da tanı öykü ile konur, elektrokardiyografi (EKG) ile kesinleştirilir ve seri enzim değişiklikleri ile desteklenir (1). EKG, miyokart iskemisi için bir takip aracıdır. Biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak EKG, miyokart iskemisi ile tutarlı olarak semptomların başlamasının hemen ardından bozuklukları gösterir. Ancak EKG'nin MI tanısındaki spesifikliğı % 90'ı, duyarlılığı % 60'ı geçmez (23). Bu nedenle EKG'nin kardiyak belirteçlerle desteklenmesi gerekmektedir (1).

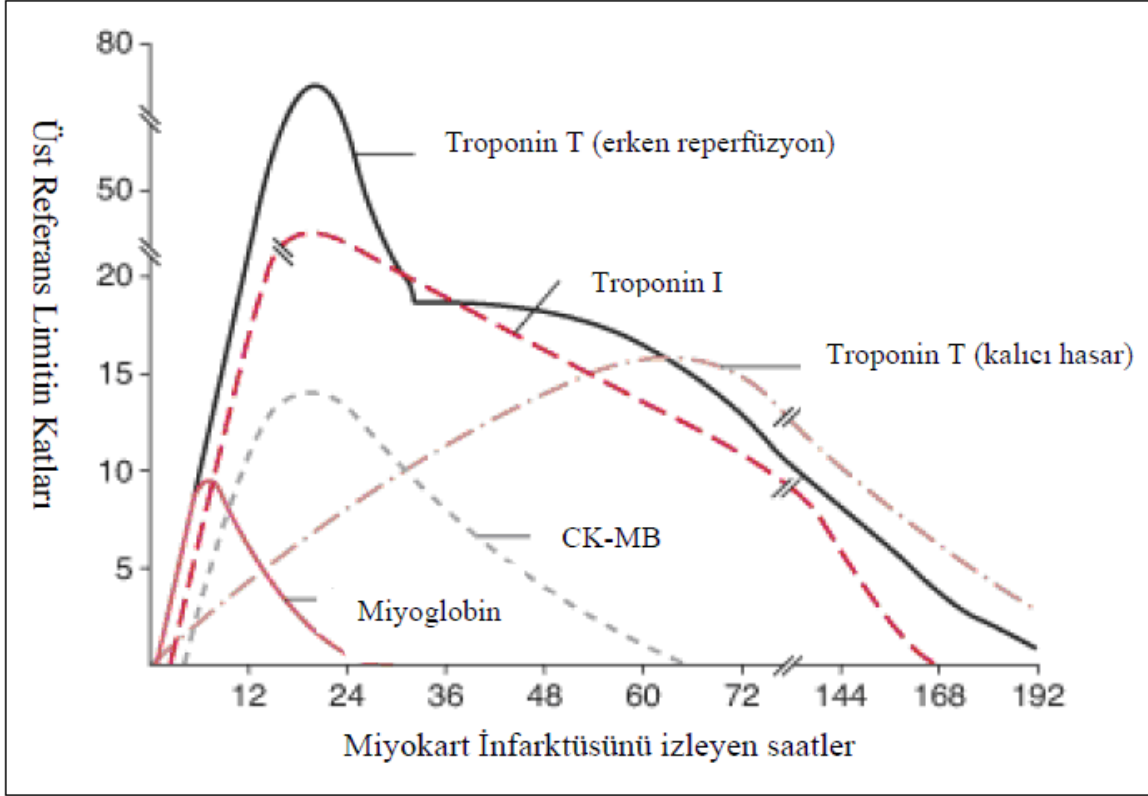
Akut miyokart infarktüsü geçiren hasta grubunun tipik şikayetleri ve fizik muayene bulguları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Akut miyokart infarktüsünün tipik özellikleri (2)

AKUT MİYOKART İNFARTÜSÜNÜN TİPİK ÖZELLİKLERİ	
Primer Semptom	Mandibuler bölgeye, sol kola, sağ kola ya da her iki kola, skapulalar arası göğüs veya abdomene yansıyan akut göğüs rahatsızlığı.
Demografi	55 yaşın üzerindeki erkekler, 65 yaşın üzerindeki kadınlar.
Eşlik Eden Semptomlar	Anksiyete, kusma ile birlikte veya tek başına bulantı, dispne, terleme.
Fizik muayene	Normal veya düşük kan basıncı, normal veya azalmış kalp sesleri, soğuk ve nemli cilt.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre akut miyokart infarktüsünün tanısında iskemi ile uyumlu klinik semptomlar, EKG bozuklukları ve miyokart hasarı için tipik olan enzimlerde iki kat artış belirtilerinin iki tanesini gösteren hastaya akut miyokart infarktüsü tanısı konulabilmesine karşın bazı karmaşık klinik durumlarda kardiyak enzimlerdeki yükseklik tek karşılaşılan bozukluktur (2,22). Kardiyak belirteçler, akut miyokart infarktüsünün veya minör miyokardiyal hasarın saptanmasında faydalı olan klinik laboratuvar testleridir. Miyokart hücrelerinde membran hasarı sonucunda, dolaşıma belirli miyokart enzimleri salınır ve bunlar infarktüsün laboratuvar desteğini oluştururlar. Bu enzimlerin plazmadaki konsantrasyonu, miyokart nekrozunun yaygınlığına ve bu enzimlerin dolaşıma salınmasına bağlıdır (24,25). Bu enzim ve proteinlerden en sık kullanılanları; kreatin kinaz (CK) izoenzimleri, laktat dehidrogenaz (LD), miyogloblin, troponin I (TnI) ve troponin T

(TnT)'dir (Tablo 3). Kardiyak belirteçler, miyosit içindeki yerleşimleri, hasar sonrası salınımları ve serum klirensleri açısından farklılık gösterirler (Şekil 3)(22,26).



Şekil 3. Akut miyokart infarktüsünde kardiyak belirteçlerin salınma zamanları (22)

Kreatin kinaz: Uzun yıllar ön planda kullanılan aktivite testidir. Kardiyak hasarı gösteren spesifik izoenzimlerin ölçümüne başlanması ile önemini yitirmiştir. Kreatin kinazın üç izoenzimi ve bir mitokondriyal formu vardır. Üç izoenzim M veya B zincirlerinden oluşur. Birçok dokuda CK-MM izoenzimi bulunur. CK-BB izoenzimi daha çok beyin ve gastrointestinal sistemde bulunur. CK-MB izoenzimi kalp için oldukça spesifik olmakla birlikte iskelet kası hasarına bağlı olarak da yükselir. CK-MB'nin ölçümü uzun yıllar boyunca altın standart olarak kullanılmıştır (2). Kandaki artışı 6 saat sonra başlar. Pik değerleri 24 saatte oluşur ve 36-72 saat sonra normal değerlerine geri döner. Bu nedenle 8-12 saatte kan örneği alınması önerilir. Herhangi bir nedene bağlı miyokardiyal hücre ölümü CK-MB düzeyinde artışa neden olur. Kalp CK-MB oranı çok yüksek tek organ olduğu için (total CK'nin % 15'i kandaki total CK oranına göre daha yüksek CK-MB oranının iskelet kasından değil de kalp kasından geldiğini gösterir. İskelet kası ile birlikte oluşan kalp kası hasarında oranın yükselmesi gerçek hasarın saptanmasını zorlaştırır. Yalancı pozitifliğin yüksek olduğu diğer durumlar arasında hipotiroidizm ve böbrek yetmezliği de gösterilebilir (2,22,25).

Tablo 3. Serum kardiyak belirteçleri (26)

BELİRTEÇ	MOLEKÜL AĞIRLIĞI	ÜST REFERANS SINIRI AŞTIĞI ZAMAN (SAAT)	TEPE KONSANTRASYONA ULAŞMASI İÇİN GEÇEN ZAMAN (SAAT)	REFERANS ARALIK DÜZEYİNE İNMESİ İÇİN GEÇEN ZAMAN (GÜN)
CK	86000	3-8	10-24	3-4
CK-MB	86000	3-8	10-24	2-3
LD, LD-1	135000	8-12	72-144	8-14
MİYOGLOBİN	18000	1-3	6-9	1
Tn I, TnT	23000(I) 42000(T)	3-8	24-48 (İlk tepe) 72-100 (sadece T)	3-5 (I) 5-10 (T)

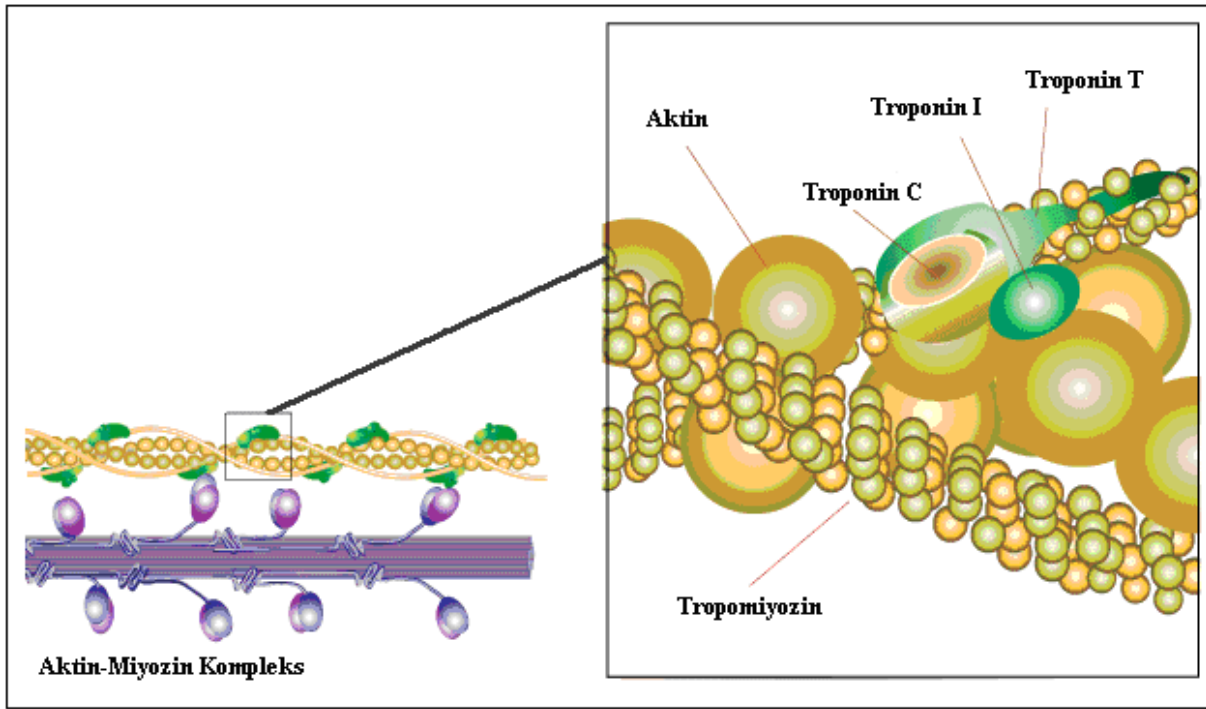
CK: Kreatin kinaz; **CK-MB:** Kreatin kinaz-MB; **LD:** Laktat dehidrogenaz; **LD-1:** Laktat dehidrogenaz-1; **TnI:** Troponin I; **TnT:** Troponin T.

Miyogloblin: İskelet ve kalp kasında bol olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Miyokart infarktüsüne duyarlı bir belirteçtir fakat özgüllüğü yoktur. Miyokarttan hızla salınır. Miyokart infarktüsünde; ilk 1-2 saat içinde yükselmeye başlar, 6-10 saat içinde en yüksek düzeyine ulaşır ve yaklaşık 24 saatte normal düzeye döner. Miyokart infarktüsü için ilk 2 saat özgüllüğü % 95 ve doğruluğu % 37 olarak bulunmuştur. Miyogloblinin akut bir olayın başlangıcından sonra hızla salınması nedeniyle kardiyak hasarın erken saptanması veya dışlanması açısından güvenilirdir. Miyogloblinde 4-6 saatlik süre içinde veya 6 saatten sonra artış olmadığında kardiyak hasar dışlanabilir. Hastaların hızla yönlendirilmesi gereken acil bölümünde önemli olabilecek belirteç olmakla birlikte sürekli olmayan salınımı nedeniyle dikkat edilmelidir (2).

Laktat dehidrogenaz: Piruvat'tan laktat'ın oluşumunu katalizler. Birçok dokuda bulunur ve 5 izoenzimi vardır. MI tanısında LD-1 ve LD-2 izoenzimleri kullanılır. LD-1/ LD-2 oranı 1'den büyükse miyokart nekrozunu gösterir. LD-2 eritrositlerde, LD-4 ve LD-5 ise karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur (27). LD-1, serumda 8-12. saatten sonra yükselmeye başlar, 1-3 günde pik yapar ve yüksek kan düzeyi 7-10 gün devam eder. Göğüs ağrısı başladıktan sonra geç kalan hastalarda (>48 saat) faydalı diagnostik testtir. Dokuya özgü bir enzim olmadığı için kalp hastalığından başka, hemoliz durumunda kan hastalıklarında,

akciğer infarktüsünde ve çeşitli karaciğer hastalıklarında yükselmesi nedeniyle günümüzde kliniğe başvuran hastalara laktat dehidrogenaz kullanılması önerilmez (2).

Troponinler: Saptanan izoformlar kardiyak hasar için tamamı ile spesifiktir. Üç farklı kardiyak troponin vardır. Troponin I (24kDa), Troponin C (18 kDa) ve Troponin T (37 kDa) (21). Troponin C, kalsiyumu bağlar ve kontraksiyonu başlatır; troponin I, aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. TnT ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar. Düz kas hücrelerinde kontraksiyonu düzenleyen bir troponin kompleksi ise yoktur. Bu hücrelerde kontraksiyon miyozin hafif zinciri-2'nin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir (Şekil 4)(28,29).



Şekil 4. Troponin alt grupları (29).

TnI, kalp dışında hiçbir dokuda bulunmaz. Bu nedenle kandaki yüksek düzeyler kalpten salıverildiğini göstermektedir. TnT'nin multipl fetal izoformu vardır. İskelet kası hasarında kana salınan izoform günümüzde kullanılan monoklonal antikolarla saptanamadığından özgüllüğü TnI ile aynıdır. TnC neonatal dönemde iskelet kasında da bulunur. İselet kası hasarlarında kanda artış gösterir (2).

Troponinler iki havuzda bulunurlar. 'Sitozolik' olarak isimlendirilen 'erken salınım havuzu' ve kontraktıl aparat içindeki 'troponin havuzu' (30). TnI ve TnT akut miyokart infarktüsü sonrası erken dönemde ilk 4-8 saat içinde üst referans limitini aşar. Salınım kinetiği ve erken salınım havuzu büyüklüğü CK-MB'ye benzemekle birlikte TnI ve TnT düzeyleri

daha yüksektir ve bu durum troponinlerin duyarlılığının daha yüksek olduğu anlamına gelir. Yüksek duyarlılığa ek olarak kardiyak hasar sonrası kontraktıl aparat içindeki troponinler daha yavaş salınırlar. Hasar sonrası yükseklik uzun süre devam eder (2).

TnT, infarktüs başlangıcıyla birlikte 4-6 saat içinde artar ve 11. saatte en yüksek seviyesine ulaşır (10-24 saat), 2-5 günde sonlanan bir plato görülür ve azalarak normal değerlerine 7. günde döner. Miyokart infarktüsünün ilk 6 saati içinde TnT, CK-MB ya da miyoglobine göre bir üstünlük sağlamasa da, TnT'nin duyarlılığı 10.saat ile 5 gün arası % 100'dür. Tanısal etkinliği ise 6 güne kadar % 98'dir. TnT, kalp kası hasarının ayırıcı tanısında kullanılır (25).

İSOPROTERENOL

Sistemik adı 4-(1-hidroksi-2-[(metiletil)amino]etil)-1,2-benzendiol hidroklorit ($C_{11}H_{17}NO_3.HCl$) ve molekül ağırlığı 242.72 g olan isoproterenol, β_1 ve β_2 reseptörleri uyaran sentetik bir sempatomimetik amin (katekolamin)'dir. Adrenalin vücutta doğal olarak sentezlenen katekolamindir. İsooproterenol, yapısal olarak adrenaline benzemekle birlikte adrenalin, α reseptörlerini uyarırken, ISO etkilemez. ISO vazodilatör etkiye sahiptir. Barsakta inaktive edildiğinden ağız yolu ile alınamaz. Kalp bloğunda kalp hızını arttırmak amacıyla ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler rezistansı azaltmak amacıyla kullanılır. Aerosol şeklinde alındığında inhalasyon yoluyla, astım tedavisi için bronkodilatördür. İskemik koroner hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (31,32).

İsooproterenol ratlarda miyokart infarktüsü oluşturmak için yaygın olarak kullanılan bir katekolamindir (9,10). İsooproterenol kalp kasında infarktüs benzeri nekroz oluşturarak membran geçirgenliğinin değişmesine neden olur. Membran geçirgenliğinin bozulmasındaki değişim miyokart membran bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozar. ISO ile oluşturulmuş miyokart infarktüsü sonrası patofizyolojik değişiklikler ile insanlarda gelişen miyokart infarktüsü sonrası değişimler benzerdir (9,10,33,34). ISO ile uyarılan miyokart infarktüsün mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerindeki artış, intrasellüler kalsiyum artışı ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi gibi çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (35,36). Ayrıca katekolaminlerin oksidatif metabolizmasından kaynaklanan serbest radikallerin aşırı üretimi de olası mekanizmalar arasındadır (37).

MALONDİALDEHİD

Serbest oksijen reaktifleri ortaklanmamış bir elektron taşıyan kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu reaktifler organizmanın normal homeostaz sürecinde meydana geldiği gibi çeşitli dış etkenler ile de oluşabilir. Oksijen radikallerinin yarı ömrü çok kısadır. Normal fizyolojik şartlarda intrasellüler ve ekstrasellüler savunma mekanizmalarıyla kontrol altında tutulur (38). Serbest oksijen radikallerinin artışı membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin yıkılmasına (lipit peroksidasyonuna) veya protein, karbonhidrat ve nükleik asitleri de oksidasyona uğratarak oksidatif strese neden olur. Membrandaki poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonu sonucu oluşan malondialdehit lipit peroksidasyonunun en önemli göstergelerindendir (17). MDA yalnızca lipit peroksidasyonu ile oluşur ve konsantrasyonu lipit oksidasyonu değişikliklerini yansıtır (17,18).

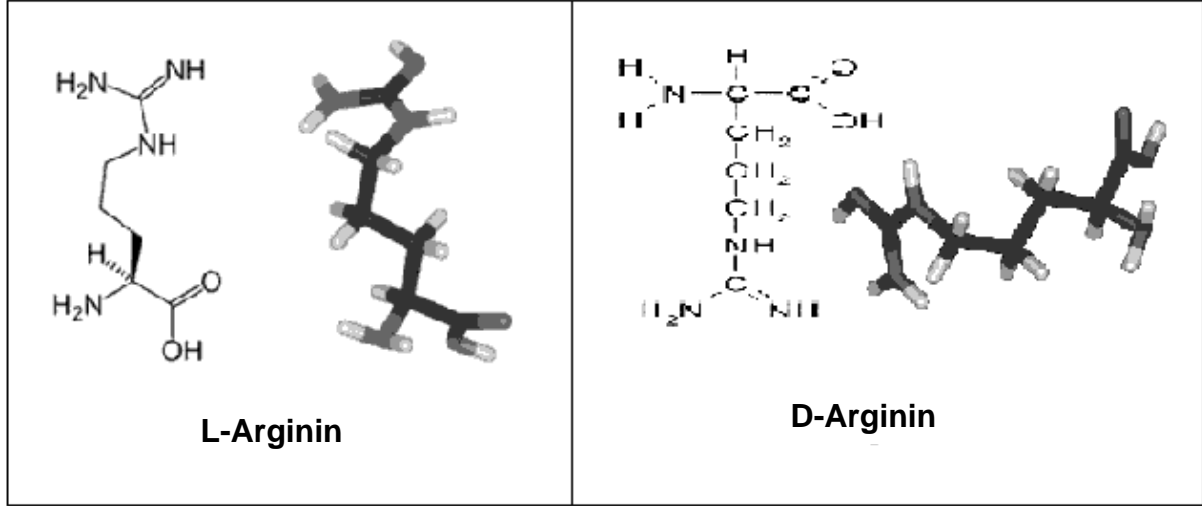
İn vivo ortamda MDA oluşumunu açıklayan çeşitli hipotezler vardır. Okside lipitlerin dekompozisyon ürünü olarak MDA üretebildikleri ileri sürülmüştür. Mekanizma, iki ya da daha fazla çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asidlerinden prostaglandin benzeri endoperoksitlerin oluşumu ile ilişkilidir. Diğer bir mekanizma, birbirini izleyen hidroperoksit oluşumu ve çoklu doymamış yağ asidlerinin β -yarılması temeline dayanır. MDA, 3-hidroperoksialdehitin β -kırılması ile veya akrolin ve hidroksiradikaller arasındaki reaksiyon sonucu oluşur. İn vivo MDA'nın başlıca kaynağı çoklu doymamış yağ asidlerinin oksidasyonudur, diğer kaynaklar ise prostaglandin biyosentezinin ve iyonize radyasyona bağlı serbest radikal oluşumunun yan ürünleridir (17,18).

Antioksidanlar, serbest oksijen radikallerinin hücrelerde oluşturacakları hasarı önleyen, veya meydana gelen hasarın onarımında görev alan maddelerdir. Serbest radikal ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin ateroskleroz ve diğer pek çok hastalığa neden olabileceği bilinmektedir (39). Özellikle Parkinson (40), Alzheimer (41), katarakt (42), psöriazis (43), romatoid artrit (44), kanser (45), osteoporoz (46) ve Duchenne Kas Distrofisinde (47) oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir.

ARGİNİN

Genel formülü $C_6H_{14}N_4O_2$ ve molekül ağırlığı 174.2 g olan arginin pozitif yüklü ve bazik R gruplu bir aminoasittir. L-Arginin, çocukluk ve gençlik dönemlerinde esansiyel bir aminoasit olmasına rağmen yetişkinler için esansiyel değildir. Büyüme döneminde,

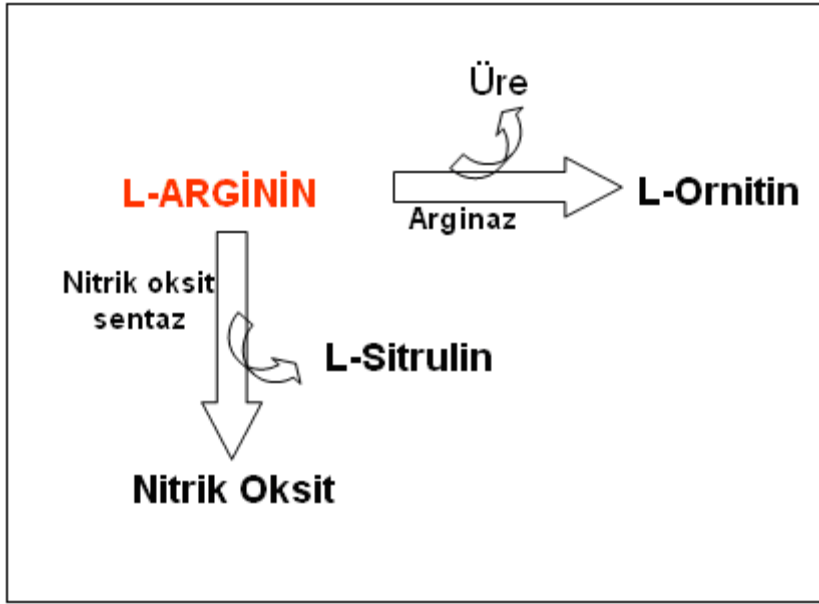
infeksiyon veya travma durumlarında arginin gereksinimi artış gösterir. Arginin aminoasidinin polarize ışığı çevirme düzlemine göre D-arginin ve L-arginin olmak üzere iki izomeri bulunur (Şekil 5)(48-54).



Şekil 5. Argininin izomerleri (52-54).

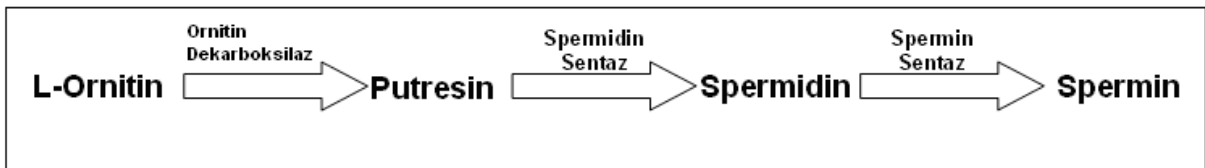
Eksojen olarak besinlerdeki proteinlerin sindirim kanalında hidrolizi sonucu oluşan L-arginin ilk olarak enterositlere geçer. Enterositlerden aktif taşıma ile portal sisteme geçen L-arginin, portal sistemle taşınarak karaciğere ulaşır. Karaciğerde metabolize olmamış arginin sistemik dolaşıma geçer. Oral yolla alınan arginin alındıktan 1-2 saat sonra plazmadaki en yüksek düzeye ulaşır. Böbreklerde glomerular filtrasyona uğrayan argininin hemen hemen tamamı reabsorbe edilir. Plazma argininin % 10'luk bölümü endojen olarak ince barsak, böbrek ve karaciğerde glutamat ve sitrulinden sentezlenmesi ile oluşur. Besinsel olarak alınan glutamat ince barsakta sitrülüne çevrilir ve sitrulin sistemik dolaşıma alındıktan sonra böbrek proksimal tübüllerinde arginine çevrilir (55,56).

Arginin iki farklı yoldaki iki farklı enzim için substrat olarak rol oynar. Birinci yol üre döngüsünün son basamağında arginaz enzimi ile üre ve ornitine dönüşümüdür. İkinci yol ise nitrik oksit sentaz enzimi ile nitrik oksit sentezidir (57,58) (Şekil 6).



Şekil 6. L-Argininin metabolik yolları (58).

Argininden arginaz enzimi ile ornitin ve üre oluşur. Ornitin, üre döngüsü dışında hücre proliferasyon ve gelişiminde yer alan poliaminlerin ve prolin aminoasidinin sentezinde öncül madde olarak görev yapar. Poliamin sentezinde ornitin, ornitin dekarboksilaz enzimiyle putresine dönüşür (57-59). Putresin, spermidin sentaz enzimi ile spermidine, spermidin de spermin sentaz enzimi vasıtasıyla spermine dönüşür (Şekil 7). Ornitin dekarboksilaz enziminin katalizlediği basamak hız sınırlayıcı basamaktır. Spermin ve spermidin, hücrelerin büyümesi ve gelişmesi için önemli biyomoleküllerdir (60,61).



Şekil 7. Ornitinden poliamin sentezi (60).

L-Argininden endotel kaynaklı nitrik oksit salınımını, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi sağlar. Endotelden salınan nitrik oksit kalbi koruyucu etkiye sahiptir. Nitrik oksit, koroner damarlarda kan akımını artırır ve güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir. L-Arginin, vasküler yapılarda NO sentezinin ön maddesi olarak koruyucu etki gösterir. Endojen L-arginin yapımı oldukça yavaş ve fizyolojik ihtiyaçları karşılamak için yetersizdir. L-Argininin, arginaz enzimi ile üreye çevrilmesi NO sentezi için kullanılacak miktarında azalmaya yol açar (62,63).

LİPİTLER

Lipitler organik çözücülerde çözünen ancak suda çözünmeyen bileşiklerdir. Kimyasal olarak lipitler, hidroliz edildiklerinde yağ asitleri açığa çıkaran veya yağ asitleri ile birleşerek esterler oluşturan kompleks alkoller olarak tanımlanırlar. Lipitler klinik önemlerine göre beş gruba ayrılırlar. Bu gruplar ve alt sınıfları Tablo 4’ te verilmiştir (64,65).

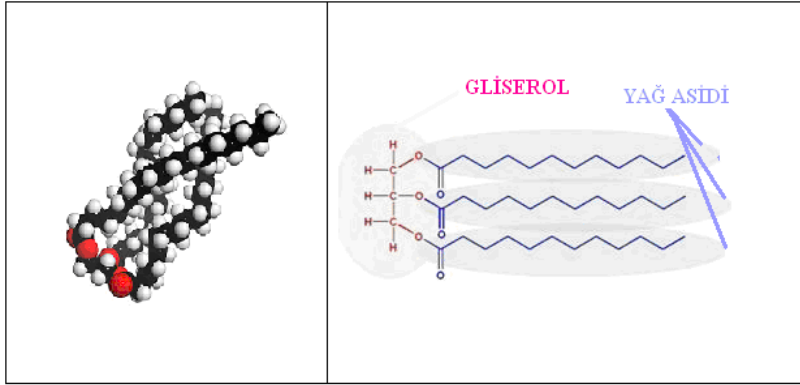
Tablo 4. Klinik önemi olan lipitlerin sınıflandırılması (64)

Klinik Önemi Olan Lipidlerin Sınıflandırılması				
Sterol Türevleri	Kolesterol ve kolesterol esterleri	Steroid hormonlar	Safra asitleri	Vitamin D
Yağ Asitleri	Kısa zincirli(2-4 karbon atomlu)	Orta boy zincirli (6-10 karbon atomlu)	Uzun zincirli (12-26 karbon atomlu)	Prostaglandinler
Gliserol Esterleri	Trigliseridler, digliseridler, monogliseridler (açılgliceroller)		fosfogliseridler	
Sifingoizin Türevleri	Sifingomiyelin		gliosifingolipidler	
Terpenler (izopren Polimerleri)	Vitamin A	Vitamin E	Vitamin K	

Trigliserit

Trigliserit, gliserolün üç alkol grubunun yağ asitleri ile esterleşmesi sonucu oluşur (Şekil 8). Yağ veya nötral yağ olarak da adlandırılabilirler. Tamamına yakını organik çözücülerde çözünür fakat suda çözünmezler (67,68).

Açılglicerollerin sınıflandırılması sahip oldukları yağ asidi sayısına göre belirlenir. Gliserole bağlı bir yağ asidi içeriyorsa monogliserit (monoaçılglicerol), iki yağ asidi bağlıysa digliserit (diaçılglicerol) ve üç yağ asidi bağlıysa trigliserit (triacılglicerol) adını alır (64,67).



Şekil 8. Trigliserit yapısı (67).

Trigliserit emilimi: Diyetle alınan triaçilgliserollerin ince barsaktan absorbe olmadan önce miçel oluşturmaları gerekir. Trigliserit emiliminde,

1. Basamakta; miçel oluşumu, ince barsakta suda çözünen lipazların lipit molekül fraksiyonları ile etkileşimini artırır ve lipaz etkisi ile trigliseritler digliseritlere, monogliseritlere, yağ asidi ve gliserole çevrilir.
2. Basamakta; lipaz etkisi ile oluşan bu ürünler difüzyonla barsak yüzeyinde yer alan epitelyum hücresi içine girer.
3. Basamakta; hidroliz edilen açilgliseroller tekrar trigliserite dönüşür. Diyetle alınan kolesterol ve özgün proteinlerle bağlanarak şilomikronları oluştururlar şilomikronlar lenf dolaşımı aracılığı ile kan dolaşımına aktarılırlar (65).

Trigliseritlerin sentezi: Bir organizmada diyetle alınan veya sentezlenen yağ asitlerinden çoğu ya metabolik enerjinin depolanması için triaçilgliserollere ya da membranın fosfolipit bileşenlerine katılır. Hayvanlar daha sonra yakıt olarak kullanmak üzere büyük miktarda trigliserit sentezleyip depolayabilir. Enerji gereşiminden fazla alınan karbonhidrat, protein ve yağlar, trigliserit şeklinde depolanır (65).

Trigliserit sentezinde kullanılacak gliserol 3-fosfatın iki yolla sentezi mümkündür. Glikoliz esnasında oluşan dihidroksiaseton fosfattan gliserol 3-fosfat dehidrogenaz etkisiyle gliserol 3-fosfat oluşabilir. Karaciğer ve böbrekte ise gliserolden, gliserol kinaz etkisi ile gliserol 3-fosfat oluşur (64).

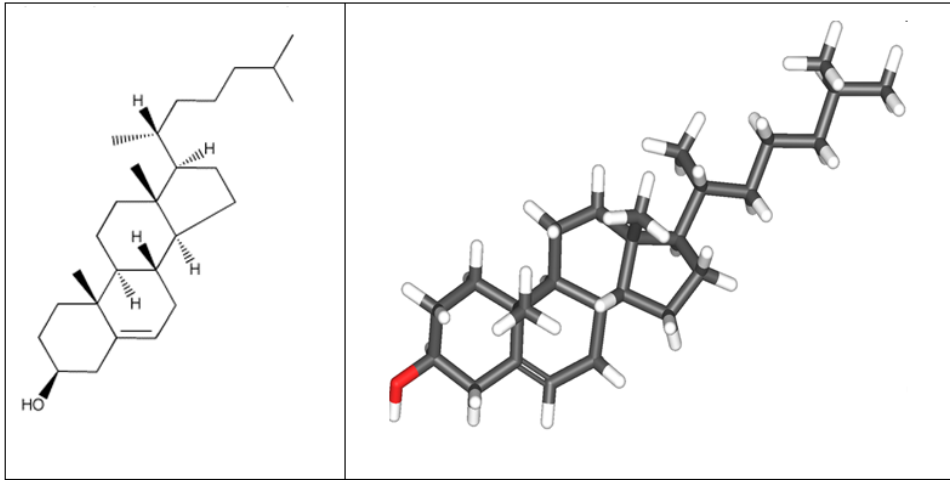
Triaçilgliserol sentezinde ilk basamak diaçilgliserol 3-fosfat (fosfotidik asit) oluşturmak üzere D-gliserol 3-fosfatın serbest iki hidroksil grubunun iki yağ açil KoA ile birleşmesidir. Fosfotidik asit hayvan hücrelerinde eser miktarda bulunmakla birlikte lipit biyosentezinde ortak bir ara üründür. Fosfotidik asidin trigliserite dönüşüm yolunda 1,2-

diyaçilgliserol vermek üzere fosfotidik asit fosfataz enzimiyle hidroliz edilir. Daha sonra digliseritler üçüncü bir yağ açil-KoA ile transesterleşme reaksiyonu ile trigliseride çevrilir (65).

Trigliserit ile koroner kalp hastalığı ilişkisi: Çok sayıda prospektif epidemiyolojik çalışmada serum trigliserit düzeyi ile koroner kalp hastalığı arasında pozitif ilişki bildirilmiştir. Serum trigliserit düzeylerinin yükselmesine neden olan durumlar; kilo fazlalığı ve obezite, yetersiz fizik aktivite, sigara, aşırı alkol alımı, yüksek karbonhidratlı diyet (diyetin % 60'ından fazlası), diğer hastalıklar (tip 2 diyabetes mellitus, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği), ilaçlar ve genetik faktörlerdir (ailevi kombine hiperlipitemi, ailevi hipertrigliseritemi, ailevi disbetalipoproteinemi) (67).

Kolesterol

Kolesterol, 27 karbon atomunun, tetrasiklik perhidrosiklopentanofenantren (steran iskeleti) şeklinde düzenlenmesiyle oluşan steroid bir alkoldür (Şekil 9). Kolesterol tüm hayvan hücreleri ve vücut sıvılarında bulunur (65,68).



Şekil 9. Kolesterolün yapısı (68).

Kolesterolün emilimi: Kolesterol barsağa diyet ve safra salgısı ile girer. Diyetteki kolesterolün önemli kısmını et, yumurta sarısı, deniz ürünleri, tam yağlı süt ürünleri gibi hayvansal ürünler oluşturur. Barsaktaki kolesterolün hepsi esterleşmiş halde bulunur. Diyetteki kolesterol esterleri, barsakta, pankreastan salgılanan kolesterol esterazlar ile hızla serbest forma ve yağ asitlerine hidroliz edilir. Serbest kolesterolün barsaktan emilebilmesi için önce çözünür hale getirilmesi gerekir. Bu da serbest kolesterol, yağ asitleri monoaçilgliseroller, fosfolipitler ve konjuge safra asitlerini içeren karışık miçel oluşumu ile

sağlanır. Miçel oluşumu, kolesterolün hem çözünmesini sağlayarak hem de luminal hücre yüzeyinden transportunu kolaylaştırarak kolesterol absorpsiyonuna yardım eder. Barsak mukoza hücresine girdikten sonra kolesterol, trigliserit ve fosfolipitlerle birlikte büyük bir lipoprotein olan şilomikron halinde paketlenir. Ve lenf dolaşımı vasıtası ile sistemik dolaşıma aktarılır (65).

Kolesterolün sentezi: Kolesterol özellikle asetattan karaciğer ve diğer dokularda endojen olarak sentezlenir. Tüm dokuların kolesterol sentezleme yeteneği olmasına rağmen sentezin % 90' ı karaciğer, barsak ve periferik hücrelerde olur (65). Kolesterol sentezi dört evrede gerçekleşir.

Birinci evre: mevalonatın asetattan sentezidir. Karbonhidrat, aminoasitler ve yağ asitlerinden türeyen ve kilit role sahip bir ara metabolit olan asetil KoA, altı karbonlu bir tiyoester olan 3-hidroksi-3-metilglutaril Koenzim A (HMG-KoA) oluşturur. Bu oluşum iki aşamalıdır. İlk olarak iki adet asetil KoA, tiyolaz enzimi aracılığı ile kondanse olarak asetoasetil KoA'yı oluşturur, asetoasetil KoA ise üçüncü asetil KoA ile HMG-KoA sentaz aracılığı ile birleşerek HMG-KoA'yı oluşturur. HMG-KoA, HMG-KoA redüktaz enzimi vasıtasıyla mevalonata indirgenir (64,65).

İkinci evre: Üç adet adenzin trifosfat (ATP)'tan fosfat grubu mevalonata transfer edilir. 3-Fosfo-5-pirofosfomevalonat oluşur. Bu molekül Δ^3 -izopentil pirofosfata, o da izomerleşerek ikinci aktif izopren olan dimetilallilpirofosfatı oluşturur (67).

Üçüncü evre: Aktifleşmiş izopren biriminin skualen oluşturmak üzere kondanse edilmesidir. İzopentil pirofosfat ve dimetilallil pirofosfat baş ve kuyruk birleşmesine uğrar ve bir pirofosfat grubu yerinden ayrılarak 10 karbonlu geranil pirofosfat oluşur. Geranil pirofosfat, izopentil pirofosfatla kondanse olarak farnezil pirofosfatı oluşturur. Son basamak olarak iki farnezil pirofosfat bir pirofosfat uzaklaşması ile birleşerek skualeni oluşturur (64,65,68).

Dördüncü evre: skualenin dört halkalı steroid çekirdeğe çevrilmesidir. Skualen molekülü skualen monooksijenazın etkisi ile bir dizi oksidasyon tepkimesi sonucunda lanosterol oluşturur. Lanosterol de bazı metil gruplarının yer değişimi ve bazı metil gruplarının ayrılmasını içeren 20 civarındaki tepkime ile kolesterole dönüşür (64).

HMG-KoA redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon hız kısıtlayıcı basamaktır. Farnezilpirofosfatı oluşturan enzim olan geranil transferaz ikinci düzenleme noktasıdır (65).

Karaciğerde sentez edilen kolesterolün küçük bir kısmı hepatositlerin içine yerleşir, büyük bir kısmı ise safra kolesterolü, safra asitleri veya kolesterol esterleri şeklinde karaciğerden uzaklaştırılır (64,65).

Memelilerde kolesterol üretimi hücre içi kolesterol derişiminin ve glukagon-insulin hormonlarının kontrolü altındadır. Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak HMG KoA'nın mevalanata dönüştüğü basamaktır. HMG Ko-A redüktaz enzimi fosfatlanmış ve fosfatlanmamış şekillerde bulunur. Fosforillenme glukagon hormonu etkisi ile olur ve enzimin inaktif halidir. Defosforillenme ise insülin hormonu etkisi ile gerçekleşir ve enzimin aktif şeklidir (65).

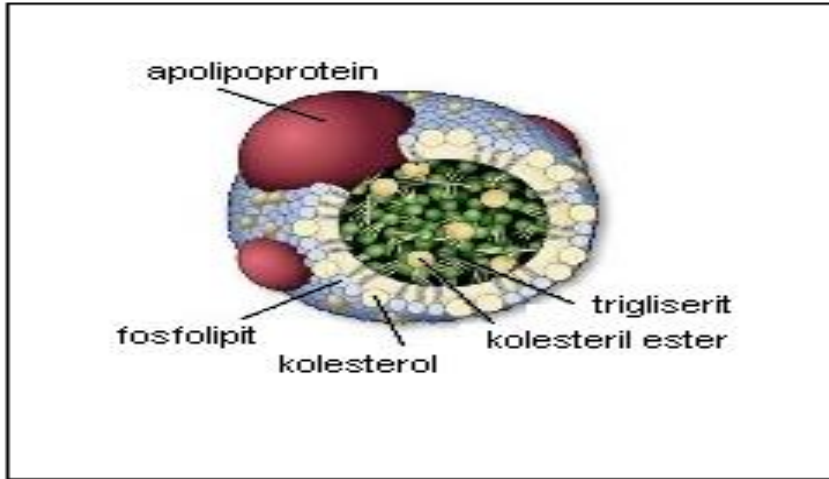
Kolesterolün yüksek hücre içi derişimleri depolama için kolesterolün esterleşmesini sağlayan açil kolesterol açil transferaz (ACAT)'ı aktifleştirir. Yüksek düzeydeki hücre içi kolesterolü, LDL reseptörünü kodlayan genin transkripsiyonunu azaltır, reseptörün üretimi azaltılarak kandan kolesterol alımı azalır (64).

İnsanlarda serum kolesterolü ve ateroskleroz arasındaki ilişki ilk olarak 1938'de ortaya atılmıştır. Daha sonraki çalışmalar yüksek kolesterol düzeyleri ile koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (65). Alınan kolesterol, safra tuzlarının, zarların ve steroid hormonların sentezi için gereğinden fazla ise damarlarda birikerek aterosklerotik plak oluşturur ve damarları tıkar. Aterosklerotik koroner hastalık ile kolesterol arasındaki ilişki doğrusal değildir. Kolesterol düzeyleri 200 mg/dL iken, risk 1.0 ise 250 mg/dL'de risk 2.0 ve 300 mg/dL'de ise risk 4.0'tür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda normal veya ılımlı olarak yüksek kolesterol düzeylerine sahip (185-240 mg/dL) kişilerde ve koroner ateroskleroz hastalığı saptanmış kişilerde kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin fayda sağladığı gösterilmiştir (64).

LİPOPROTEİNLER

Karaciğerde sentezlenen veya barsaklardan diyetle alınan lipitler sulu ortamda çözünemediklerinden plazmada lipoprotein adı verilen makromoleküler kompleksler halinde taşınırlar (64-66).

Lipoproteinler merkezde polar olmayan lipitleri (trigliserit ve kolesterol esterleri) ve yüzeye yakın kısımlarına yerleşmiş daha polar lipitleri (fosfolipit ve serbest kolesterol) içeren küresel partiküllerdir. Yüzeylerinde bir ya da daha fazla apolipoprotein olarak adlandırılan özgün proteinler içerirler (Şekil 10) (69).

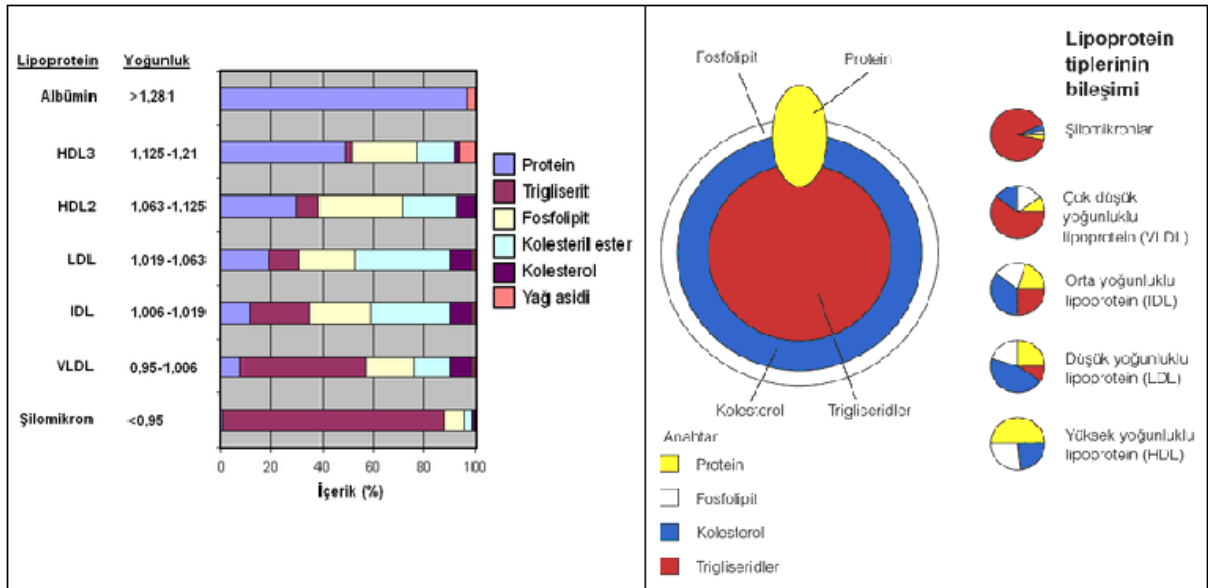


Şekil 10. Lipoprotein yapısı (69).

Lipoproteinler ultrasentrifüj ile veya elektroforezdeki fraksiyonlarına göre ayrılabilir ve elektron mikroskobu ile görüntülenebilirler (65).

Lipoproteinlerin Sınıflandırılması

Lipoproteinler farklı oranda lipit ve protein içerirler. Lipoproteinler yoğunluklarına göre ultrasentrifüjle şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein, ara dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein ve yüksek dansiteli lipoprotein olarak ayrılır. HDL'nin ise HDL₂ ve HDL₃ olarak iki alt sınıfı bulunur (Şekil 11) (64,69,70).



Şekil 11. Lipoproteinlerin yoğunluk ve bileşimleri (69,70).

İnsan plazmasındaki lipoproteinlerin yapılarında en az on farklı apoprotein (apo) vardır (Tablo 5). Bunlar büyüklüklerine, özgül antikorlar ile tepkimelerine ve lipoprotein sınıflarındaki karakteristik dağılımlarına göre ayrılırlar. Bu proteinlerin bileşenleri sinyal olarak davranarak lipoproteinleri özgül dokulara yönlendirmede veya lipoprotein yüzeyinde görev yapan enzimleri aktifleştirmede görevlidirler (66).

Tablo 5. İnsan plazması lipoproteinlerinin apolipoproteinleri (65)

Apolipoprotein	Molekül Ağırlığı	Lipoprotein Sınıfı	İşlevi
Apoprotein A-I	28,331	HDL	LCAT'ı aktifleştirir; ABC taşıyıcısı ile ilişki kurar
Apoprotein A-II	17,380	HDL	Bilinmiyor
Apoprotein A-IV	44,000	Şilomikronlar, HDL	Bilinmiyor
Apoprotein B-48	240,000	Şilomikronlar	Bilinmiyor
Apoprotein B-100	513,000	VLDL, HDL	LDL reseptörüne bağlanır
Apoprotein C-I	7,000	VLDL, HDL	Bilinmiyor
Apoprotein C-II	8,837	Şilomikronlar, VLDL, HDL	Lipoprotein lipazı aktifleştirir
Apoprotein C-III	8,751	Şilomikronlar, VLDL, HDL	Lipoprotein lipazı inhibe eder
Apoprotein D	32,500	HDL	Bilinmiyor
Apoprotein E	34,145	Şilomikronlar, VLDL, HDL	VLDL' nin ve şilomikron kalıntılarının klirensini tetikler

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** LDüşük dansiteli lipoprotein; **VLDL:** Çok düşük dansiteli lipoprotein; **LCAT:** lesitin kolesterol açıl transferaz.

Lipoprotein Metabolizması

Eksojen yol: Bu yoldaki lipoproteinler diyetten alınan yağlardan oluşur. Şilomikronlar diyet ile alınan trigliserit ve kolesterolün golgi aygıtı ve salgı veziküllerinde bir araya getirilmesi ile oluştuktan sonra barsak villüslerinden dolaşıma verilirler. Yeni sentezlenmiş şilomikronların lipid içeriği başlıca trigliserit protein içeriği ise başlıca apoprotein B-48 ve apolipoprotein A'lerden oluşur. Şilomikronlar dolaşıma katıldıktan kısa bir süre sonra HDL'den apolipoprotein C ve E'yi alır. Şilomikronların üzerinde bulunan apo C-II, endotel yüzeyinde bağlı olarak bulunan lipoprotein lipazı (LPL) aktifleştirir ve LPL, hızla

trigliseritleri yağ asidlerine hidroliz eder. Albumine bağlanarak dolaşıma devam eden yağ asidleri enerji için kas hücrelerine veya depo edilmek üzere yağ hücrelerine alınır. Bununla birlikte şilomikrondan HDL'ye bir miktar fosfolipit ve apo A' ların taşınır ve yeni oluşan şilomikron kalıntısı şilomikronun baştaki trigliserit içeriğinin % 80-90'ını içerir. Yüzeyinde bulunan apo 48 ve apo E karaciğere özgü olan kalıntı reseptörleri tarafından tanınıp hücre içine alınmasıyla dolaşımdan uzaklaştırılır. Şilomikron kalıntıları karaciğerde, içerdikleri kolesterolü bırakarak lizozomda parçalanırlar (64-66).

Endojen yol: Trigliserit ve kolesterolün başlıca sentezlendiği yer karaciğerdir. Diyetteki gereksinimden fazla yağ asitleri karaciğerde trigliserite çevrilirler. VLDL kolesteroller endojen olarak sentezlenir, trigliserit ve kolesteroller golgi aygıtının salgı vesiküllerinde paketlenir, hücreler arası boşluğa verilir (64,65). VLDL, trigliseritten zengindir ve yüzeyinde apo B-100, apo E ve az miktarda apoprotein C'leri (apo C-I, apo C-II, apo C-III) içerir. Apo C'lerin kalan bölümü dolaşımdaki HDL'den sağlanır (65). VLDL üzerinde bulunan apo C-II endotel hücreleri üzerindeki LPL'ı aktifleştirerek trigliseritlerin yağ asidlerine hidrolizini ve serbest yağ asitlerinin salıverilmesini sağlar (64).

VLDL'deki trigliseritlerin hidrolizi ve apo C'lerin tekrar HDL'ye taşınmasıyla VLDL partikülleri, VLDL kalıntılarına dönüşürler. VLDL kalıntılarının çoğu karaciğer tarafından alınır, geri kalanlar IDL'ye dönüşür. IDL partiküllerinde bulunan bir miktar apo E, IDL'nin hepatik kalıntı reseptörlerine bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlar. İnsanlarda hepatoresptörler, IDL'nin % 50'sini dolaşımdan uzaklaştırabilirler (64-66).

VLDL partikülü apo C-II tarafından aktive edilen lipoprotein lipaz ile trigliseritlerin parçalanması sonucu IDL oluşur (66). IDL daha ileri hidrolize uğrayarak geri kalan trigliseritlerin ve apo B-100 hariç tüm apolipoproteinlerin diğer lipoproteinlere taşınması ile LDL'ye dönüşür (64).

Düşük yoğunluklu lipoprotein yolu: Kolesterolle ihtiyaç duyan hücrelerin yüzeyinde bulunan özgül LDL reseptörleri, apo B-100'ü tanıyarak bağlarlar (65). LDL'nin bağlanmasıyla kltrin fibroz proteini ile reseptör-LDL kompleksinin etrafı çevrilir ve endositik vesiküller oluşturularak hücre içine alınırlar (66). Endozomun asidik ortamından dolayı, LDL partikülleri reseptörlerinden ayrıldıktan sonra reseptörler hücre yüzeyine tekrar kullanılabilmek için geri dönerler. Endozom ve lizozom birleşir. LDL, lizozoma geçtikten sonra apo B-100, aminoasitlere ve peptitlere parçalanır (65). Kolesterol esterlerinin hidrolizi

ile açığa çıkan serbest kolesterol, aynı dokularda hücre zarı ve steroid hormon sentezi için, hepatositlerde ise safra asidi sentezi için kullanılır (64).

Apo B-100, VLDL'nin yapısında bulunmakla birlikte reseptöre bağlanma bölgesi LDL reseptör bağlama bölgesine uyumlu değildir. VLDL'nin LDL'ye çevrilmesiyle apo B-100'deki bağlanma bölgesi ortaya çıkar (65).

Hücrelerin kendi kolesterol içeriklerini düzenleme yetenekleri vardır. HMG-KoA redüktazın baskılanması kolesterol sentezinde azalmaya, ACAT tarafından katalizlenen kolesterol esterleri sentezinde artışa ve yeni LDL sentezi, LDL reseptör gen yazılımının inhibisyon ile baskılanmasına yol açar (64-66).

LDL ekstrahepatik dokularda çöpçü reseptörler tarafından veya pinositoz ile alınabilir. LDL'nin üçte ikisi LDL reseptörleri ile geri kalanı çöpçü reseptörler ile uzaklaştırılır (66).

Plazma kolesterol ve özellikle LDL kolesterol düzeyinin yüksek olması ateroskleroz riskini artırır (71). Yüksek LDL kolesterol, arter endotelinin bozulması, aterosklerotik plağın gelişimi ve damar lümenini tam veya tama yakın tıkayabilen trombüs oluşumunda anahtar moleküldür. Kandaki miktarı yükseldikçe, damar sertliği olasılığı da artmaktadır. LDL düzeyindeki 1mg/dL'lik artış koroner kalp hastalığı riskini % 1-2 oranında artırır. LDL kolesteroldeki 30 mg/dL'lik bir artış koroner kalp hastalığı riskini yaklaşık olarak % 30 oranında arttırmaktadır (72,73).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein-ters kolesterol taşınım yolu: Karaciğer ve barsakta disk şeklinde salınan öncül HDL birimleri, az miktarda kolesterol ve yüksek miktarda protein (başlıca apo A-I)'den oluşmaktadır (64,65). Lesitinkolesterol açıltransferaz (LCAT), şilomikron ve VLDL kalıntılarının kolesterolünü ve fosfatidilkolinini, apoA-I varlığında kolesterol esterlerine çevirir (64). Disk şeklindeki büyüyen HDL, olgun sferik şekle dönmeye başlar (65). HDL'nin boyutu, LCAT aktivitesi ve içinde biriken kolesterol esterlerinin miktarı ile orantılıdır. HDL'nin taşıdığı kolesterol esterleri karaciğere üç yol ile girebilir:

1. Kolesterol esterleri HDL'den HDL reseptörleri ile alınır. HDL'ler taşıma işlemini sürdürmek üzere dolaşıma geri dönerler.
2. Kolesterol esterleri HDL'den apo B-100 içeren lipoproteine kolesterol ester transfer proteini aracılığı ile taşınırlar, daha sonra karaciğer tarafından bu lipoproteinler içinde alınırlar.
3. HDL'deki apo E, karaciğer scavenger (çöpçü) reseptör sınıf B tip I tarafından tanınır.

Bu yollar, hücrel ve lipoprotein kolesterolün tekrar kullanımı veya atılımı için karaciğere döndüğü ters kolesterol taşınım yolunu oluştururlar (64).

HDL kolesterol, LDL kolesterolün tam tersi etkiye sahiptir. Kanda dolaşan kolesterolü toplayıp, vücuttan atılmasını sağlamak üzere karaciğere getirmektedir. Böylece kan damarlarının kolesterolün zararlı etkilerine maruz kalmasını azaltmaktadır. Düşük HDL kolesterol seviyeleri koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Orta yaşlı yüksek riskli erkeklerin randomize edildiği iki çalışmanın (Coronary Primary Prevention Trial–CPPT ve Multiple Risk Factor Intervention Trial–MRFIT) sonuçlarına göre; ortalama 1 mg/dL HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini erkeklerde %2, kadınlarda %3 oranında arttırmaktadır (71).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmada Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlanan toplam 40 adet sağlıklı yetişkin erkek Wistar albino rat kullanıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında, 12 saat ışık 12 saat karanlık siklusu ile barındırıldı. Çalışmaya başlamadan hayvanların tartımları alındı. Malondialdehit ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Kalp dokularının histopatolojik incelemesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Trigliserit, HDL kolesterol ve CK-MB ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarından hizmet satın alınarak yapıldı. Total kolesterol ölçümü Edirne Özel Hayat Tıp Merkezi Öncü Bilimsel Araştırma Tahlil Laboratuvarı'ndan hizmet satın alınarak gerçekleştirildi. Çalışma Trakya Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 10.12.2007 tarihinde 07 sayılı oturumda TÜHDYEK -2007/018 protokol ile onaylandı (Ek 1).

AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ MODELİNİN OLUŞTURULMASI

İsoproterenol'ün deneysel akut miyokart infarktüsü modeli oluşturduğu farklı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (10,74,75). Deneysel akut miyokart infarktüsü modeli oluşturulduğu bu çalışmada wistar albino ratlar, eşit sayıda ve rastgele seçilerek ISO grubu, L-Arg 250 grubu, L-Arg 500 grubu ve kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu

24 saat arayla oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün süreyle distile su (1 mL/gün) verildi. 6. ve 7. günlerde de 24 saat arayla % 0,9 NaCl çözeltisi (0.5 mL/gün) intraperitoneal yoldan uygulandı.

ISO Grubu

24 saat arayla, oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün süreyle distile su (1mL/gün) verildi. 6. ve 7. günlerde de 24 saat arayla isoproterenol (150 mg/kg) % 0.9 NaCl solüsyonu (0.5 mL/gün) içinde çözülerek intraperitoneal yoldan uygulandı.

L-Arg250 Grubu

24 saat arayla oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün süreyle L-arginin (250 mg/kg) distile suda çözülerek (1mL/gün) verildi. 6. ve 7. günlerde 24 saat ara ile isoproterenol (150 mg/kg) % 0.9 NaCl solüsyonu (0.5 mL/gün) içinde çözülerek intraperitoneal yoldan uygulandı.

L-Arg500 Grubu

24 saat arayla oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün süreyle L-arginin (500 mg/kg) distile su ile çözülerek (1mL/gün) verildi. 6. ve 7. günlerde 24 saat ara ile isoproterenol (150 mg/kg) % 0.9 NaCl solüsyonu (0.5 mL/gün) içinde çözülerek intraperitoneal yoldan uygulandı.

KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

ISO grubu, L-Arg250 grubu ve L-Arg500 grubundaki ratlardan ikinci ISO dozundan 24 saat sonra anestezi altında kardiyak kan örneği alındı. Kontrol grubundaki ratlardan ise ikinci serum fizyolojik dozundan 24 saat sonra anestezi altında kadriyak kan örneği alındı. Anestezik ilaç olarak 5 mg/kg rompun (Ksilazin) ve 50 mg/kg ketalar (Ketamin) kullanıldı. Serum lipit, lipoprotein, malodialdehid ve CK-MB analizi için kanlar biyokimya tüplerine alındı. Alınan kan örnekleri 11000 rpm' de 10 dk santrifüj edildi. Serumlar ependorflara konularak analiz gününe kadar -80° C' de saklandı.

SAKRİFİKASYON VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Akut miyokart infarktüsü sonrası kalp dokusunda beklenen değişiklikleri histopatolojik olarak incelemek üzere 4 rat alınarak, birine kontrol grubundaki, birine ISO

grubundaki, birine ise L-Arg250 ve bir diğesine L-Arg500 grubundaki prosedür uygulandı. Bu ratlar 15. güne kadar yaşatıldı ve ardından anestezi altında sakrifiye edildi. Histopatolojik olarak incelenecek kalp dokuları formol ile tespit edilip Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

ANALİZLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Asetik asid (Sigma)

n-Butanol (Sigma)

Piridin (Sigma)

Tiyobarbitürik asid (Merck)

Sodyum klorür (Merck)

İsoproterenol (Sigma)

L-Arginin (Sigma)

ANALİZLERDE KULLANILAN CAM VE LABORATUAR MALZEMELERİ

Santrifüj (Rotofix-32,Hettich)

Otomatik pipetler (Eppendorf, Socorex, Microlit)

Hassas terazi (Sartorius)

Su banyosu (GFL 1083)

Vorteks (VELP)

Manyetik karıştırıcı (IKA)

Spektrofotometre (Unicam)

Distile su cihazı (Nüve NS245)

Deney tüpleri

Balon jojeler

Erlen

Baget

Puar

Portüp

CK-MB ÖLÇÜMÜ

Serum CK-MB düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Unicel DXC-800 Synchron Clinical System markalı otoanalizörle orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

TRİGLİSERİT ÖLÇÜMÜ

Serum trigliserit düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Unicel DXC-800 Synchron Clinical System markalı otoanalizörle orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

HDL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ

Serum HDL kolesterol düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Unicel DXC-800 Synchron Clinical System markalı otoanalizörle orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

TOTAL KOLESTEROL ÖLÇÜMÜ

Serum total kolesterol düzeyleri, Edirne Özel Hayat Tıp Merkezi Öncü Bilimsel Araştırma Tahlil Laboratuvarında Thomas Tokyo Boeki Medical system prestige 24i markalı otoanalizörün orijinal kitleri ile total kolesterol düzeyleri ölçülmüştür.

LDL VE VLDL KOLESTEROL HESAPLANMASI

LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (76).
LDL kolesterol: Total kolesterol -(HDL kolesterol+trigliserit/5)
VLDL kolesterol: Trigliserit/5

MALONDİALDEHİD TAYİNİ

Prensip

Poliansatüre yağ asidlerinin peroksidasyonu ile oluşan son ürünlerden biri olan MDA'nın sıcak ortamda tiyobarbitürik asid ile oluşturduğu bileşiğin pembe-kırmızı renginin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (77).

Deney

200 µl serum üzerine % 20'lik asetik asid ve % 0,8'lik Tiyobarbitürik asid eklendi. Tüpler 60 dakika su banyosunda bekletildikten sonra soğutularak üzerlerine n-butanol/piridin karışımı eklendi. Tüpler 1700xg'de 10 dakika santrifüj edilerek, butanol/piridin fazı ayrıldıktan sonra butanol/piridin körüne arşı 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüldü.

Tüm örneklerde çalışma ikişer kez tekrarlandı. Malondialdehidin 532 nm'deki molar absorptivitesi kullanılarak serumdaki MDA değerleri hesaplandı, sonuçlar nmol/mL olarak ifade edildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Dairesi'nde bulunan Minitab Release 13 (Lisans no: WCP 1331.00197) paket programı kullanılarak yapıldı. Her grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini inceleyebilmek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testleri yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sonuçların değerlendirilmesinde parametrik olan verilerin gruplar arası karşılaştırması yapılırken One-way ANOVA testi kullanıldı. Nonparametrik veriler için Kruskal-Wallis testi yapıldı. Nonparametrik verilerde gruplar arası fark $p<0.05$ olarak bulunduğundan Mann-Whitney U testi yapıldı. Veriler, gruplar arası farklılıklar yönünden değerlendirildi. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu, ISO grubu, L-Arg250 ve L-Arg500 grubuna ait ratların ağırlıkları Tablo 6’da, CK-MB düzeyleri Tablo 7’de verilmiştir. Trigliserit düzeyleri Tablo 8’de, total kolesterol düzeyleri Tablo 9’da, HDL kolesterol düzeyleri Tablo10’da gösterilmiştir. LDL kolesterol düzeyleri tablo 11’de VLDL kolesterol düzeyleri Tablo 12’de ve malondialdehid düzeyleri Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 6. Ratların ağırlıkları

Ratların Ağırlıkları (g)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	350	340	335	380
2	330	320	340	360
3	330	305	335	330
4	350	340	325	370
5	310	335	335	320
6	370	350	360	300
7	330	330	360	320
8	350	320	331	340
9	350	340	327	338

Tablo 7. CK-MB düzeyleri

CK-MB (U/L)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	371.90	912.60	883.80	670.20
2	165.10	755.00	715.30	664.90
3	513.80	630.50	309.20	692.40
4	81.50	972.30	312.50	458.70
5	544.30	1024.20	313.90	313.30
6	172.10	1066.10	618.70	666.00
7	98.30	693.80	618.70	424.70
8	114.20	748.30	555.20	555.70
9	274.00	1037.40	540.00	555.60

Tablo 8. Trigliserit düzeyleri

Trigliserit Düzeyleri (mg/dL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	35.00	38.00	49.00	36.00
2	28.00	81.00	34.00	71.00
3	23.00	46.00	37.00	61.00
4	45.00	53.00	41.00	55.00
5	35.00	47.00	36.00	25.00
6	37.00	47.00	57.00	32.00
7	38.00	75.00	51.00	42.00
8	35.00	76.00	49.00	46.00
9	38.00	68.00	23.00	45.00

Tablo 9. Total kolesterol düzeyleri

Total Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	66.00	89.00	69.00	75,00
2	73.00	80.00	87.00	66,00
3	80.00	80.00	101.00	96.00
4	61.00	93.00	54.00	96.00
5	73.00	100.00	78.00	65.00
6	71.00	105.00	72.00	80.00
7	85.00	99.00	75.00	88.00
8	65.00	99.00	104.00	80.00
9	62.00	93.00	70.00	81.00

Tablo 10. HDL kolesterol düzeyleri

HDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	40.00	19.40	19.80	42.40
2	27.50	30.00	46.10	35.20
3	35.00	28.30	32.00	50.00
4	35.00	17.30	24.20	55.30
5	30.00	30.00	34.70	46.70
6	27.70	29.00	39.40	40.00
7	43.20	30.00	52.60	57.30
8	43.30	24.80	54.40	46.60
9	35.00	17.10	51.50	45.00

Tablo 11. LDL kolesterol düzeyleri

LDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	19.00	62.00	39.40	25.40
2	39.90	33.80	34.10	16.60
3	40.40	42.50	61.60	33.80
4	17.00	65.10	21.60	29.70
5	36.00	60.60	36.10	13.30
6	35.90	66.60	21.20	33.60
7	34.20	54.00	12.20	22.30
8	14.70	59.00	39.80	21.30
9	19.40	62.30	13.90	21.40

Tablo 12. VLDL kolesterol düzeyleri

VLDL Kolesterol Düzeyleri (mg/dL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	7.00	7.60	9.80	7.20
2	5.60	16.20	6.80	14.20
3	4.60	9.20	7.40	12.20
4	9.00	10.60	8.20	11.00
5	7.00	9.40	7.20	5.00
6	7.40	9.40	11.40	6.40
7	7.60	15.00	10.20	8.40
8	7.00	15.20	9.80	9.20
9	7.60	13.60	4.60	9.00

Tablo 13. Malondialdehid düzeyleri

Malondialdehid Düzeyleri (nmol/mL)				
No	Kontrol	ISO	L-Arg250	L-Arg500
1	3.50	7.20	3.49	3.56
2	4.30	4.60	1.87	3.32
3	4.70	5.40	4.21	2.98
4	3.40	5.70	1.87	3.41
5	3.40	4.70	2.16	3.22
6	2.70	5.30	2.00	2.98
7	3.20	6.70	1.97	2.74
8	3.20	5.40	3.70	3.17
9	2.80	3.80	3.70	3.16

Ratların ortalama ağırlıkları kontrol grubunda 341.11 ± 17.63 g, ISO grubunda 331.11 ± 13.87 g, L-Arg250 grubunda 338.67 ± 12.91 g ve L-Arg500 grubunda 399.78 ± 25.99 g olarak bulundu. Grupların arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$).

Ratların CK-MB ortalaması kontrol grubunda 259.47 ± 178.16 U/L, ISO grubunda 871.13 ± 165.44 U/L, L-Arg250 grubunda 540.81 ± 199.28 U/L ve L-Arg500 grubunda 555.72 ± 132.86 U/L olarak bulundu.

Kontrol grubunun CK-MB düzeyleri, ISO grubu ($p=0.000$), L-Arg250 grubu ($p=0.007$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.004$) CK-MB düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca L-Arg250 grubunun ($p=0.001$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.002$) CK-MB düzeyleri de ISO grubunun CK-MB düzeylerinden daha düşük olarak bulundu. Bununla birlikte L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu arasında CK-MB düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.998$) (Tablo 14 ve Şekil 12).

Tablo 14. Sıçan gruplarının ortalama CK-MB düzeyleri ve standart sapmaları

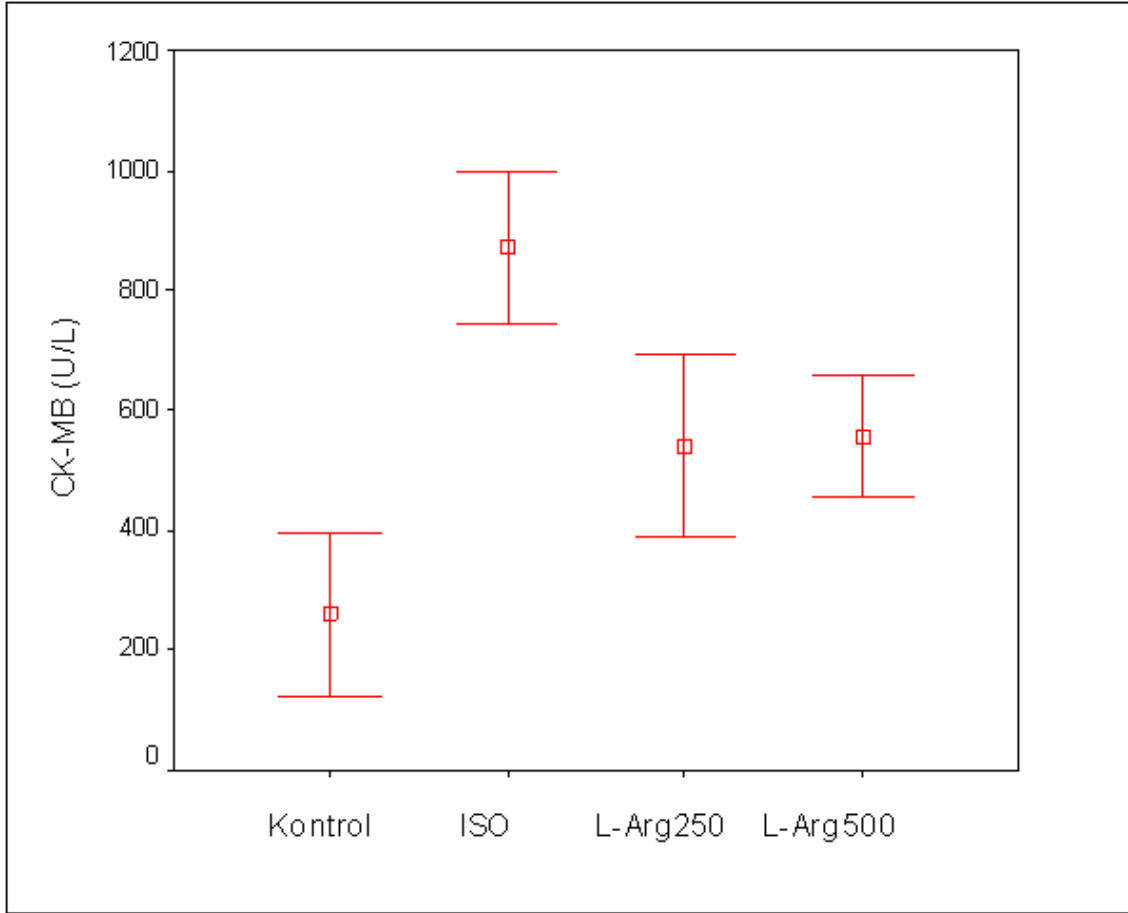
CK-MB (U/L)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	259.47±178.16	81.50-544.30
ISO	9	871.13±165.44*	630.50-1066.10
L-Arg250	9	540.81±199.28†,§	309.20-883.80
L-Arg500	9	555.72±132.86‡,	313.30-692.40

CK-MB: Kreatin kinaz-MB.

*p=0.000, † p=0.007, ‡ p=0.004 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

§ p=0.001, || p=0.002 (ISO grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 12. Sıçan gruplarının serum CK-MB değerlerinin karşılaştırılması.

CK-MB: Kreatin kinaz-MB.

Ratların trigliserit düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 34.89 ± 6.27 mg/dL, ISO grubunda 59.00 ± 15.98 mg/dL, L-Arg250 grubunda 41.89 ± 10.55 mg/dL ve L-Arg500 grubunda 45.89 ± 14.51 mg/dL olarak bulundu (Tablo 15).

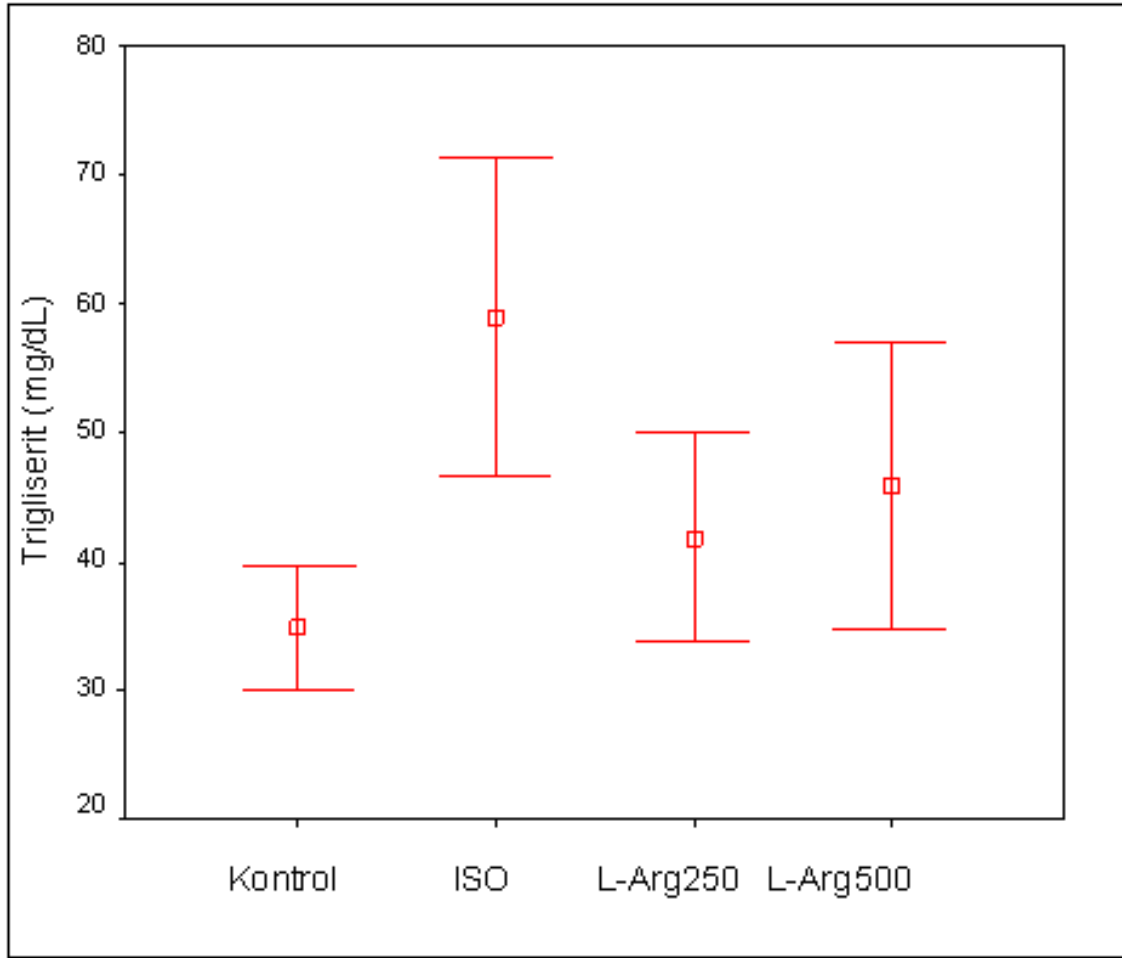
Kontrol grubunun trigliserit düzeyleri, ISO grubunun trigliserit düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.010$). Kontrol grubunun trigliserit düzeyleri, L-Arg250 grubu ($p=0.506$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.315$) trigliserit düzeylerinden farklı değildi. Ayrıca L-Arg250 grubu ($p=0.104$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.422$) trigliserit düzeyleri ile ISO grubunun trigliserit düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Aynı şekilde L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu ($p=0.987$) arasında trigliserit düzeyleri bakımından fark yoktu (Tablo 15 ve Şekil 13).

Tablo 15. Sıçan gruplarının ortalama trigliserit düzeyleri ve standart sapmaları

Trigliserit (mg/dL)			
Gruplar	n	Ort. \pm SD	min-max
Kontrol	9	34.89 ± 6.27	23.00 ± 45.00
ISO	9	$59.00 \pm 15.98^*$	38.00 ± 81.00
L-Arg250	9	41.89 ± 10.55	23.00 ± 57.00
L-Arg500	9	45.89 ± 14.51	25.00 ± 71.00

* $p=0.010$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 13. Sıçan gruplarının serum trigliserit değerlerinin karşılaştırılması.

Ratların total kolesterol düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 70.67 ± 8.11 mg/dL, ISO grubunda 93.11 ± 8.80 mg/dL, L-Arg250 grubunda 78.89 ± 15.99 mg/dL ve L-Arg500 grubunda 80.78 ± 11.28 mg/dL olarak bulundu (Tablo 16).

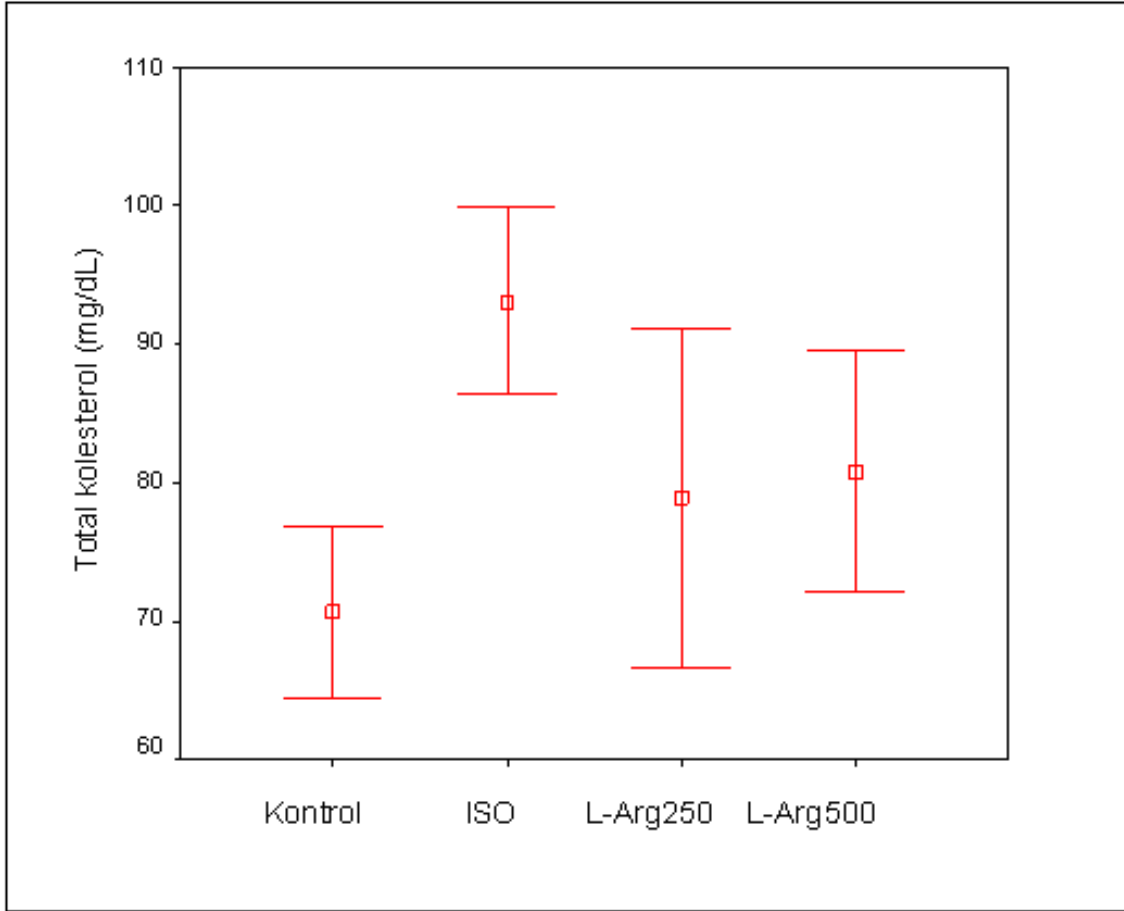
Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri, ISO grubunun total kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.001$). Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri, L-Arg250 grubu ($p=0.437$) ve L-Arg500 grubundan ($p=0.261$) farklı değildi. Ayrıca L-Arg250 grubu ($p=0.600$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.124$) total kolesterol düzeyleri ile ISO grubunun total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Aynı şekilde L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu ($p=0.985$) arasında total kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu (Tablo 16 ve Şekil 14).

Tablo 16. Sıçan gruplarının ortalama total kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları

Total Kolesterol (mg/dL)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	70.67±8.11	61.00±85.00
ISO	9	93.11±8.80*	80.00±105.00
L-Arg250	9	78.89±15.99	54.00±104.00
L-Arg500	9	80.78±11.28	65.00±96.00

*p=0.001 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 14. Sıçan gruplarının serum total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.

Ratların HDL kolesterol düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 35.19±6.08 mg/dL, ISO grubunda 25.10±5.64 mg/dL, L-Arg250 grubunda 39.41±12.67 mg/dL ve L-Arg500 grubunda 46.50±7.03 mg/dL olarak bulundu (Tablo 17).

Kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri, ISO grubunun HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti ($p=0.010$). Kontrol grubu ile L-Arg250 grubu arasında HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.507$). Ancak kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri, L-Arg500 grubunun HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.003$). Ayrıca L-Arg250 grubu ($p=0.012$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.000$) HDL kolesterol düzeyleri de ISO grubunun HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksekti. Bununla birlikte L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu arasında HDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.200$) (Tablo 17 ve Şekil 15).

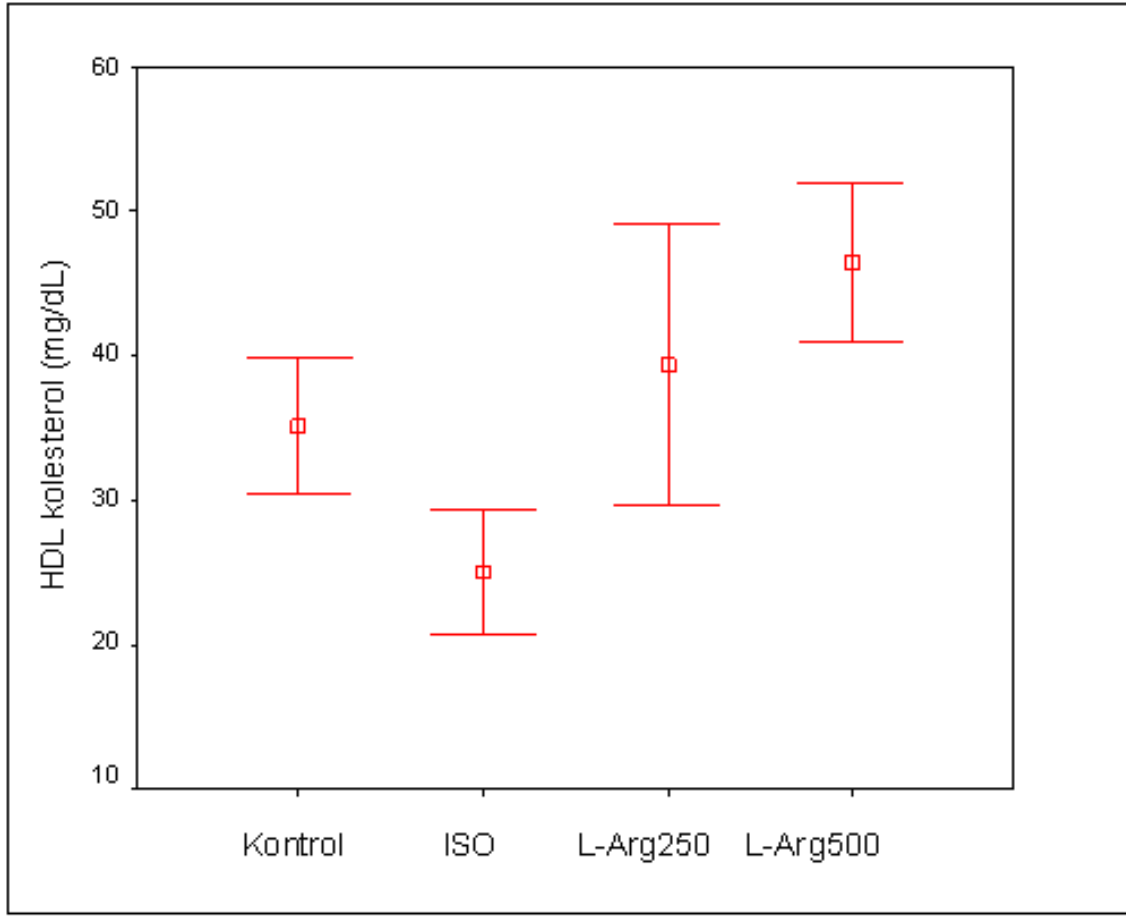
Tablo 17. Sıçan gruplarının ortalama HDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları

HDL Kolesterol (mg/dL)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	35.19±6.08	27.50±43.30
ISO	9	25.10±5.64*	17.10±30.00
L-Arg250	9	39.41±12.67‡	19.80±54.40
L-Arg500	9	46.50±7.03‡,	35.20±57.30

* $p=0.010$, † $p=0.003$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

‡ $p=0.012$, || $p=0.000$ (ISO grubu ile karşılaştırılmıştır).

Kruskal-Wallis testi.



Şekil 15. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.

Ratların LDL kolesterol düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 28.50 ± 10.7 mg/dL, ISO grubunda 56.21 ± 11.07 mg/dL, L-Arg250 grubunda 31.10 ± 15.61 mg/dL ve L-Arg500 grubunda 24.16 ± 7.15 mg/dL olarak bulundu (Tablo 18).

Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri, ISO grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0.000$). Kontrol grubu ile L-Arg250 grubu ($p=0.963$) ve L-Arg500 grupları ($p=0.854$) LDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu. Ancak L-Arg250 grubu ($p=0.000$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.000$) LDL kolesterol düzeyleri de ISO grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu arasında LDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu ($p=0.583$) (Tablo 18 ve Şekil 16).

Tablo 18. Sıçan gruplarının ortalama LDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları

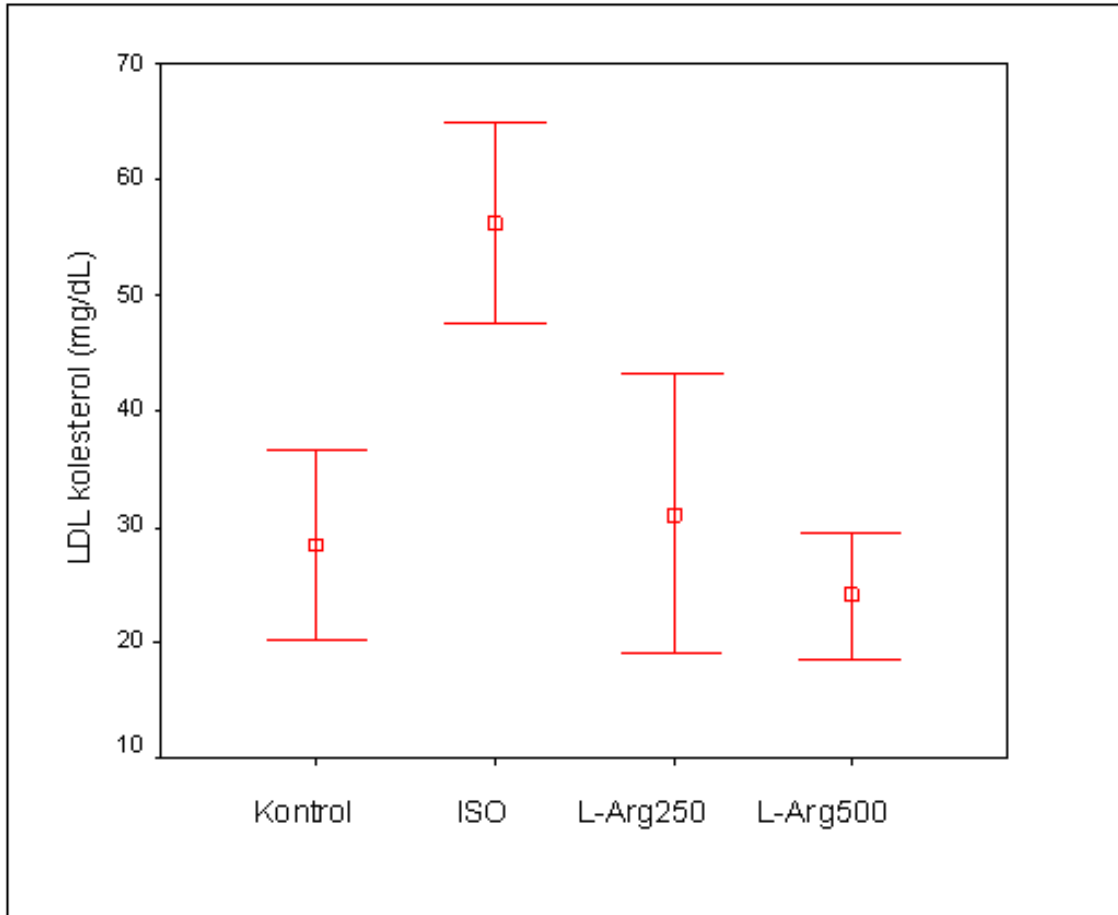
LDL Kolesterol (mg/dL)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	28.50±10.67	14.70±40.40
ISO	9	56.21±11.07*	33.80±66.60
L-Arg250	9	31.10±15.61†	12.20±61.60
L-Arg500	9	24.16±7.15‡	13.30±33.80

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein.

*p=0.000 (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

† p=0.000, ‡ p=0.000 (ISO grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 16. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Ratların VLDL kolesterol düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 6.98 ± 1.25 mg/dL, ISO grubunda 11.80 ± 3.20 mg/dL, L-Arg250 grubunda 8.38 ± 2.11 mg/dL ve L-Arg500 grubunda 9.18 ± 2.90 mg/dL olarak bulundu (Tablo 19).

Kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeyleri, ISO grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,010$). Kontrol grubu ile L-Arg250 grubu ($p=0.506$) ve L-Arg500 grubu ($p=0.315$) arasında VLDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu. Ayrıca L-Arg250 grubu ($p=0.104$) ve L-Arg500 grubunun ($p=0.422$) VLDL kolesterol düzeyleri de ISO grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden farklı değildi. Aynı şekilde L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu ($p=0.987$) arasında da VLDL kolesterol düzeyleri bakımından fark yoktu (Tablo 19 ve Şekil 17).

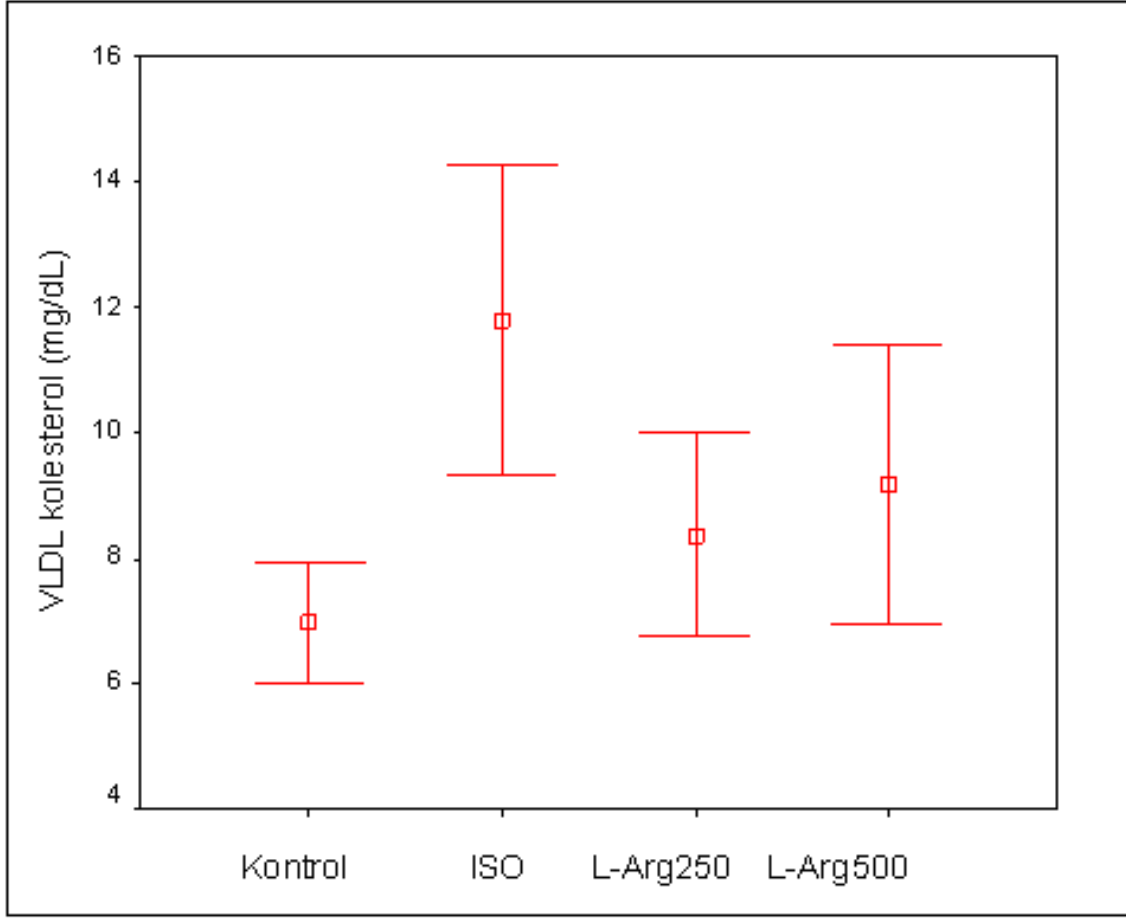
Tablo 19. Sıçan gruplarının ortalama VLDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları

VLDL Kolesterol (mg/dL)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	6.98 ± 1.25	4.60 ± 9.00
ISO	9	$11.80 \pm 3.20^*$	7.60 ± 16.20
L-Arg250	9	8.38 ± 2.11	4.60 ± 11.40
L-Arg500	9	9.18 ± 2.90	5.00 ± 14.20

VLDL: Çok düşük yoğunluklu Lipoprotein.

* $p=0.010$ (Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

One-Way Anova testi.



Şekil 17. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

Ratların MDA düzeylerinin ortalaması kontrol grubunda 3.47 ± 0.65 nanomol/ml, ISO grubunda 5.42 ± 1.04 nanomol/ml, L-Arg250 grubunda 2.77 ± 0.97 nmol/ml ve L-Arg500 grubunda 3.17 ± 0.25 nanomol/ml olarak bulundu (Tablo 20).

Kontrol grubunun MDA düzeyleri, ISO grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,001$). Kontrol grubu ile L-Arg250 grubu ($p=0.232$) ve L-Arg500 grubu ($p=0.353$) arasında MDA düzeyleri bakımından fark yoktu. Ancak L-Arg250 grubu ve L-Arg500 grubunun MDA düzeyleri, ISO grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü (her ikisi için de $p=0.000$). Bununla birlikte L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu ($p=0.627$) arasında MDA düzeyleri bakımından fark yoktu (Tablo 20 ve Şekil 18).

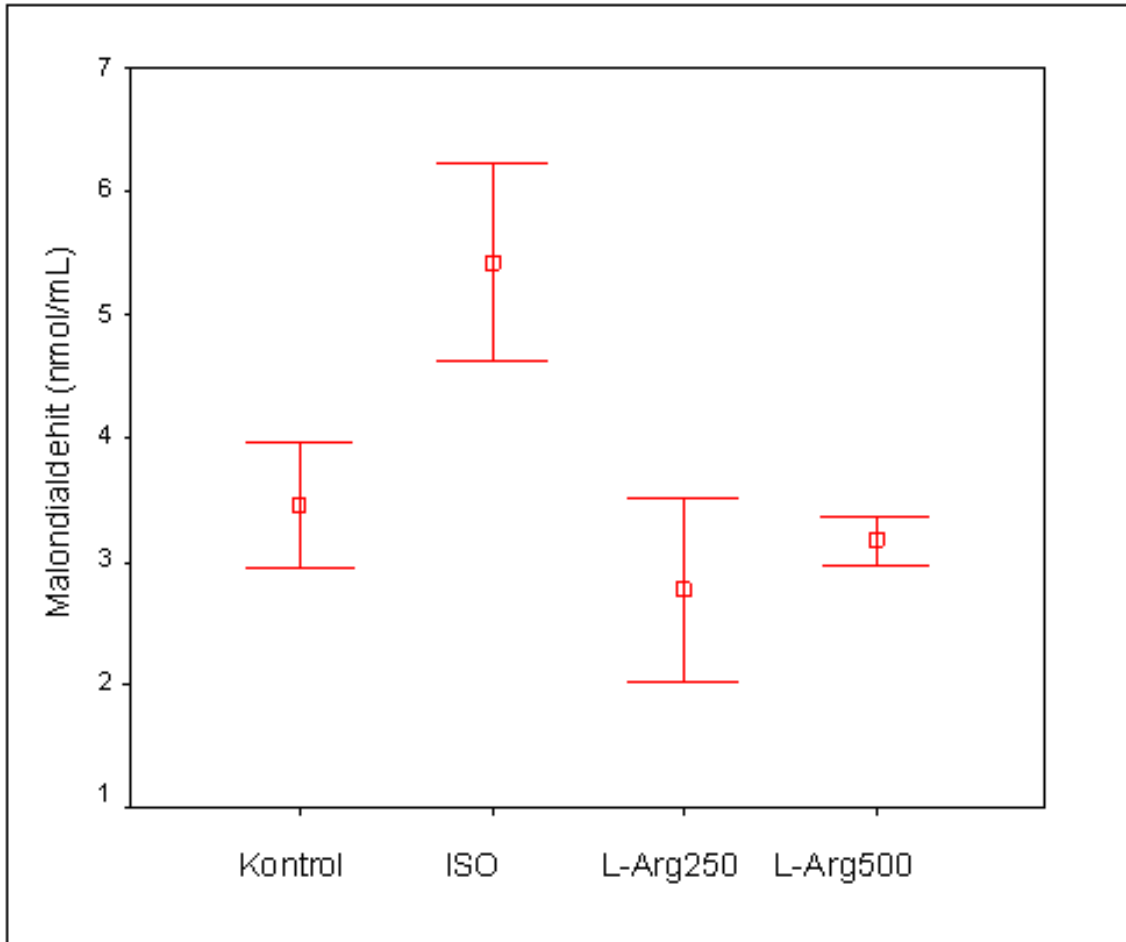
Tablo 20. Sıçan gruplarının ortalama MDA düzeyleri ve standart sapmaları

Malondialdehid (nanomol/ml)			
Gruplar	n	Ort.±SD	min-max
Kontrol	9	3.47±0.65	2.70±4.70
ISO	9	5.42±1.04*	3.80±7.20
L-Arg250	9	2.77±0.97†	1.87±4.21
L-Arg500	9	3.17±0.25‡	2.74±3.56

*p=0.001(Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır).

†p=0.000, ‡p=0.000 (ISO grubu ile karşılaştırılmıştır).

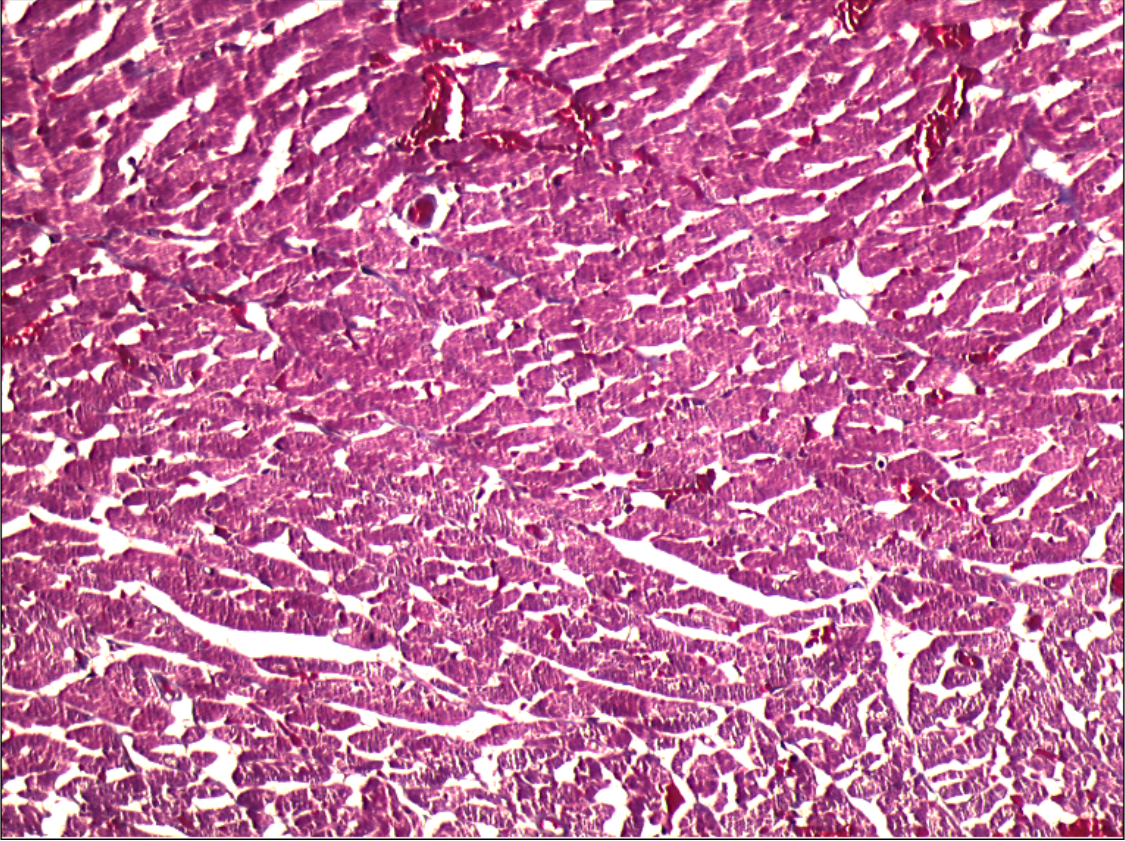
Kruskal-Wallis testi.



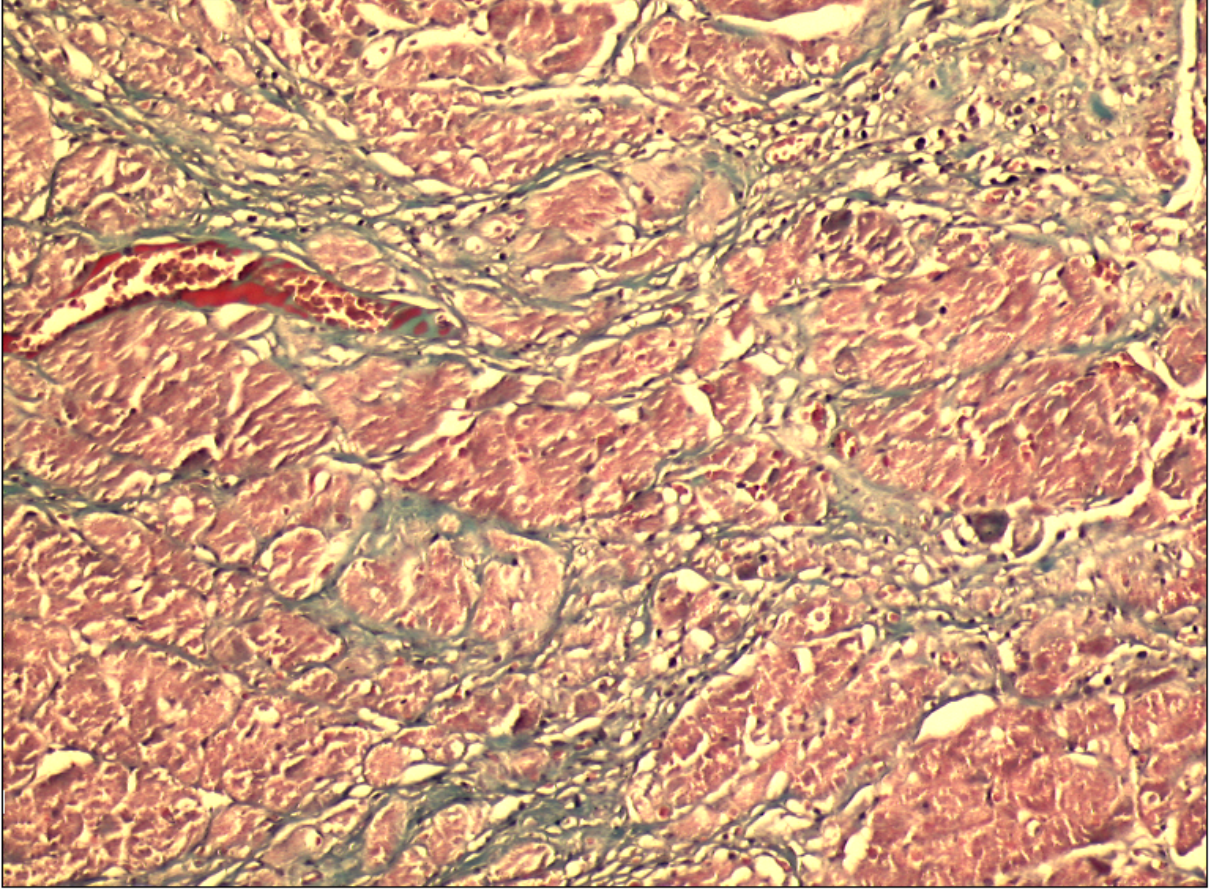
Şekil 18. Sıçan gruplarının serum MDA değerlerinin karşılaştırılması.

ISO uygulanan ratların 15. güne ait kalp dokusunda mikroskopik olarak kaslarda belirgin atrofi, kas demetleri arasında hafif dereceli inflamasyon ve bu inflamasyona eşlik eden, kalp kasları arasına giren fibrotik değişiklikler ve seyrek iltahabi hücre infiltrasyonu

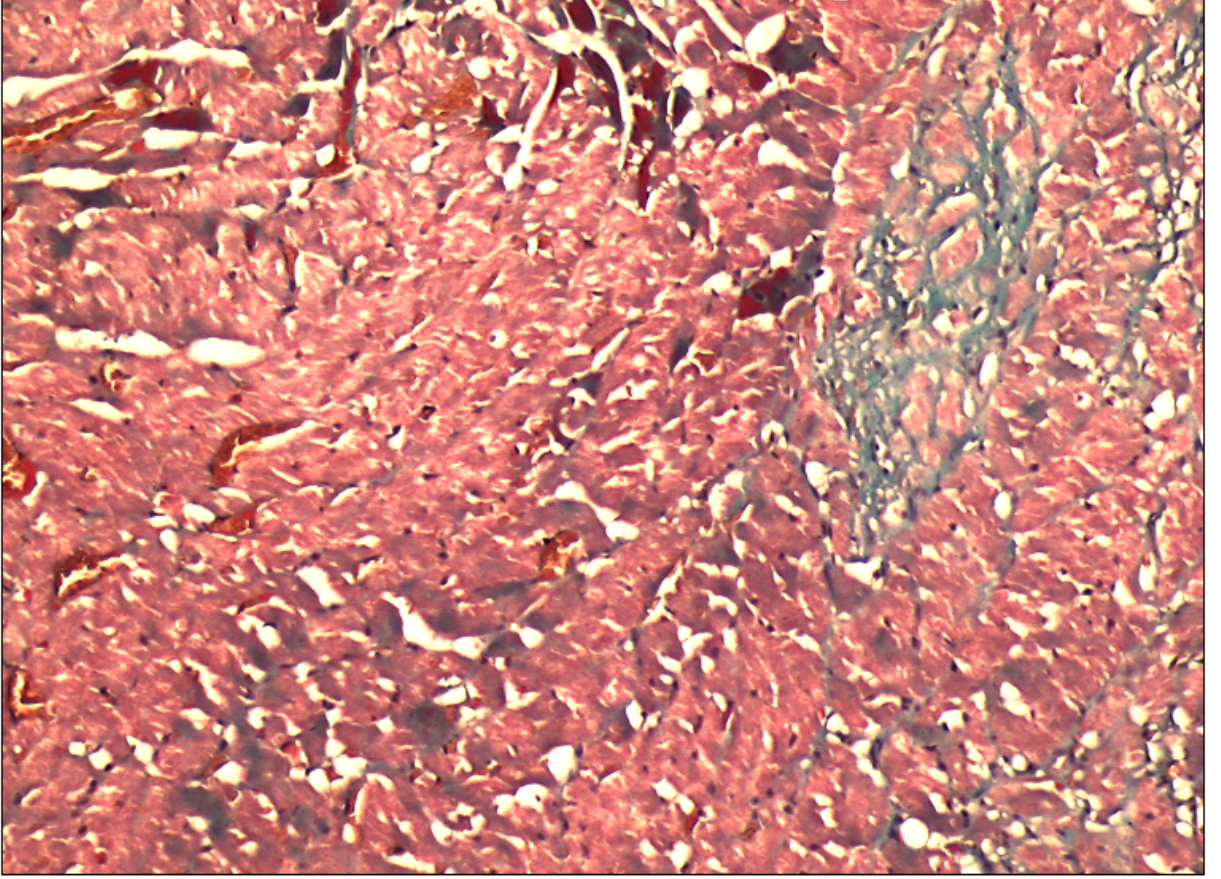
görüldü. Bulgular miyokart infarktüsü ile uyumlu olarak değerlendirildi. 250 mg/kg L-arginin ve 500 mg/kg L-arginin verilen ratların kalp dokusunda ise hafif dereceli atrofi bulguları (hücre boyutlarında ve nükleer boyutlarda hafif dereceli küçülme) ve kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli bağ dokusu gelişimi izlendi. Kontrol grubu kalp dokusunda ise düzenli kalp kası bulguları izlenirken, kalp kasları arasında bağ dokusu gelişimine rastlanmadı (Şekil 19-22).



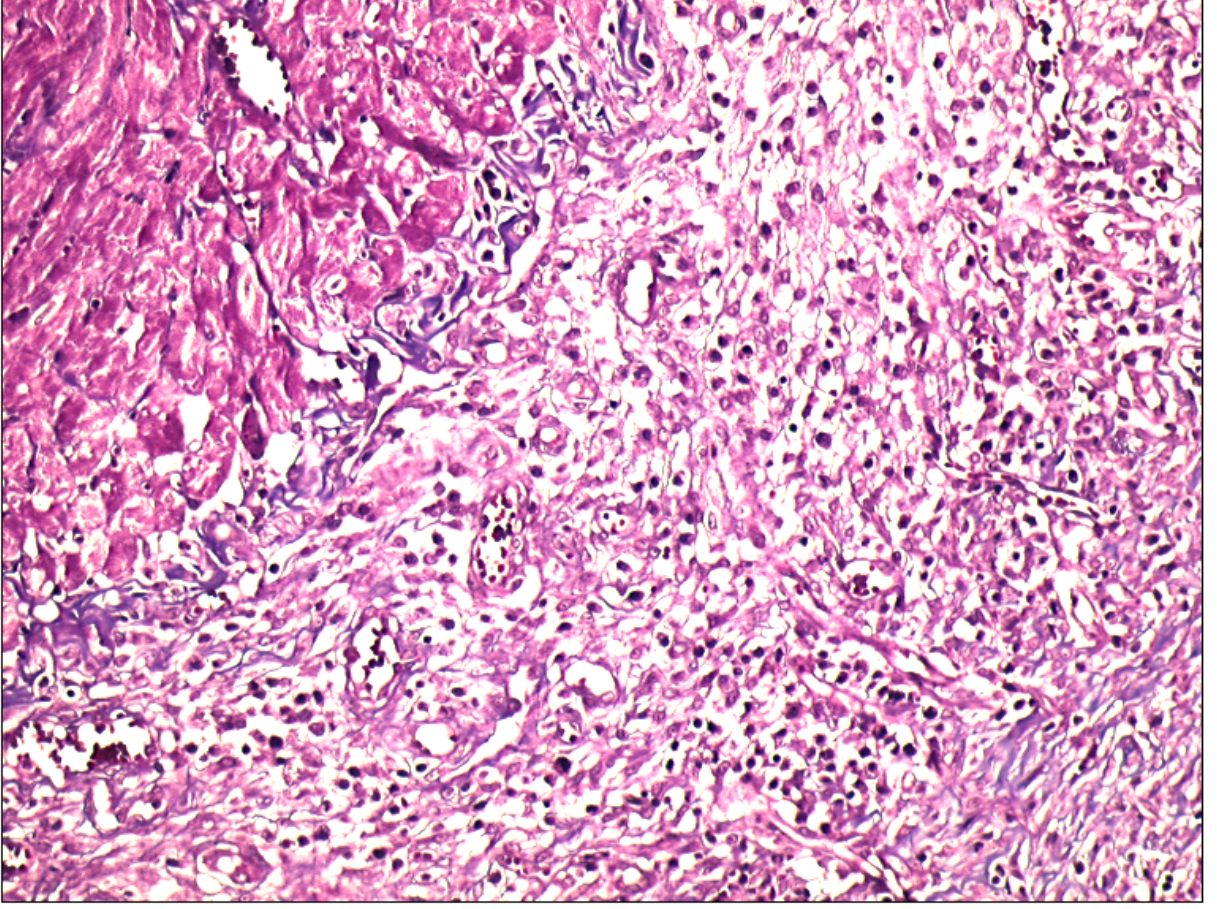
Şekil 19. Kontrol grubu kalp kasında düzenli yapı (Mason Trikomx100).



Şekil 20. ISO grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalp dokusunda kalp kasları arasına giren yaygın bağ dokusu (Mason Trikomx100).



Şekil 21. L-Arg250 grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalpte kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli fibrosis ve inflamasyon (Mason Trikomx100).



Şekil 22. L-Arg500 grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalpte kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli fibrosis (Mason Trikomx100).

TARTIŞMA

Akut miyokart infarktüsü ölümlerle sonuçlanabilen bir hastalık olması, genellikle toplumun üretken yaş grubunda daha sık görülmesi, akut dönem sonrası komplikasyonlara bağlı olarak ciddi sorunlara yol açması gibi çeşitli nedenlerle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (78).

Akut MI hastalarının % 90'ından fazlasında hasar gören alanı besleyen ve daha önceden aterosklerotik plak tarafından kısmen tıkanmış olan koroner arter, bu plağın yırtılması sonucunda akut trombus oluşmasıyla tamamen tıkanır. Bu tıkanma sonucunda MI gelişir (1). Akut MI geçiren ve hayatta kalan bir hastanın mortalite ve morbiditesi genel popülasyona göre 1,5-15 kat yüksektir (3).

Kardiyak belirteçler hücre membran hasarı sonucunda, dolaşıma salınır ve bunlar infarktüsün laboratuvar desteğini oluştururlar. Bu enzim ve proteinlerden en sık kullanılanları; kreatin kinaz izoenzimleri, laktat dehidrogenaz, miyogloblin ve troponin I ve troponin T'dir. Kardiyak belirteçler, miyosit içindeki yerleşimleri, hasar sonrası salınımları ve serum klirensleri açısından farklılık gösterirler (1,2,79). Biyokimyasal belirteçler, EKG'nin normal olduğu miyokardiyal hasara sahip hastaların teşhisinde altın standart olarak bilinir (1). CK-MB izoenzimi kalp için oldukça spesifik olmakla birlikte iskelet kası hasarına bağlı olarak da yükselebilir. CK-MB'nin ölçümü uzun yıllardır altın standart olarak kullanılmaktadır (2). Kandaki artışı 6 saat sonra başlar. Pik değerleri 24 saatte oluşur. 36-72 saat sonra normal değerlerine geri döner (2,23,24).

İsoproterenol, sentetik bir katekolamin olup β -adrenerjik bir etkiye sahiptir. Yüksek dozlarda ISO'nun insandaki akut miyokart infarktüsü sonrası insan kalbinde meydana gelen olaylara benzer etkiler gösterdiği bilinmektedir. ISO miyokardiyal nekroz oluşturarak miyokart membran bütünlüğü ve fonksiyonunun bozulmasına neden olur. ISO ile oluşturulmuş miyokardiyal hasar, koroner hipotansiyon ve ardından oluşan miyokardiyal hiperaktivite sonrasında gereken oksijenin sağlanamamasıdır (9,10,33,34,80). ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsü modelinde kreatin kinaz düzeylerinin yükseldiğini gösteren çok sayıda yayın vardır (11,13,81-83).

ISO ile deneysel miyokart infarktüsü oluşturduğumuz bu çalışmada ISO verilen tüm gruplarda ISO dozundan 24 saat sonra CK-MB düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk. Bunu destekler biçimde, ISO ile miyokart infarktüsü oluşturulmuş sıçan kalp dokusunda miyokart infarktüsü ile uyumlu olarak, 15. günde belirgin atrofi ve fibrozis gözledik.

ISO'nun, cAMP düzeyindeki artış, intraselüler kalsiyum artışı ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi gibi mekanizmalarla kardiyak hasara neden olduğu ileri sürülmüştür. β -adrenerjik agonistlerin hedef hücrelerde cAMP düzeylerinde bir artışa yol açtıkları ve cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin bu etkiyi daha da arttırdıkları gösterilmiştir (35,80,84,85).

Katekolaminlerin artmış oksidatif metabolizmasından kaynaklanan aşırı serbest radikal üretiminin de miyokardiyal iskemiye neden olduğu bildirilmiştir (14,86). Singal ve ark. (37) katekolaminlerin otooksidasyonu sonucu oluşan sitotoksik etkili serbest radikallerin, kardiyak hasarın oluşumunda önemli bir role sahip olduğunu göstermişlerdir. ISO ile uyarılan miyokardiyal nekrozun patogenezi multifaktöriyel olmakla beraber, oksidatif stresin en önemli rolü oynadığı oldukça açıktır (37,87).

Aerobik yaşama geçiş, avantajları ile birlikte bazı dezavantajları da ortaya çıkarmıştır. Oksijenin hücre içerisinde katıldığı biyokimyasal reaksiyon sonucu reaktifliği çok yüksek olan radikaller meydana gelir. Oluşan radikaller bu radikallerle oluşan yeni radikaller hücrede proteinlerin, deoksiribonükleik asitlerin ve hücre membranının yapısında geri dönüşümsüz veya geri dönüşümlü hasarlar oluşturur. Reaktif oksijen türleri oldukça dayanıksız ve son derece reaktif moleküllerdir. Reaktif oksijen türlerinin post iskemik miyokartta hızlı bir şekilde oluştuğu ve post iskemik doku hasarında ve akut inflamatuvar yanıtta önemli rol oynadıkları bilinmektedir (88-90).

Birçok hücrede serbest radikal hasarının en önemli sonucu, lipit peroksidlerin ve aldehitlerin oluşumuna yol açan poliansatüre yağ asidlerinin peroksidasyonudur (17). Sitotoksit serbest radikaller, membran çift tabakasındaki çoklu doymamış yağ asidlerinin parçalanmasına ve membran bütünlüğünün bozulmasına neden olur (38,89).

MDA sadece lipit peroksidasyonu sonucu oluşur ve düzeyindeki değişiklikler lipit peroksidasyonundaki değişimleri gösterir. Bu nedenle MDA, lipit peroksidasyonun en önemli göstergelerindendir. Miyokart infarktüsünde geri dönüşümsüz şekilde serum lipit peroksidasyonunun arttığına dair yayınlar vardır (14,17,18).

ISO ile uyarılan kardiyak hasarın serbest radikal oluşumu ve lipit peroksidasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (75). ISO'nun yüksek dozlarda lipit peroksidasyonu arttırarak hücre membranında geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşturduğu bildirilmiştir (14,37,74,75).

Biz de ISO ile oluşturduğumuz MI modelinde ISO grubunun MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptadık.

ISO ile uyarılan miyokardial nekrozun membran permeabilitesinde değişime yol açarak miyokardiyal membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun kaybına neden olduğu gösterilmiştir (91). ISO ile uyarılan miyokardiyal infarktüste lipit metabolizmasında da önemli değişiklikler olduğu bildirilmiştir (12,92).

ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde serum trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol düzeylerinin arttığı, bununla birlikte HDL kolesterol düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (12,13,19,93-97). Bu çalışmalara paralel olarak biz de ISO ile oluşturduğumuz deneysel miyokart infarktüsünde serum trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığını oysa HDL kolesterol düzeylerinin azaldığını bulduk.

ISO ile uyarılan miyokardiyal infarktüste gözlenen serum total kolesterol düzeylerindeki artış, HDL kolesterol düzeylerindeki azalmaya bağlı olabilir, çünkü HDL kolesterol, periferel dokulardan karaciğere kolesterol transportu ile ilişkilidir. ISO ile uyarılan miyokardiyal infarktüste gözlenen HDL kolesterol düzeylerindeki azalma, dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasında bir azalmaya, bu da serum total kolesterolde bir artışa yolaçabilir (98).

Kalp dokusunda lipitlerin aşırı birikimi, ISO ile uyarılan infarktüste karşılaşılan başlıca bozukluktur (95). ISO ile uyarılan MI'da kalp ve karaciğer HMG-KoA redüktaz aktivitesinde önemli bir artış olduğu ve bu artışın kolesterol sentezinde artışa neden olabileceği de bildirilmiştir (19). Ayrıca HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin VLDL ve LDL kolesterol sekresyonunu azalttığı bilinmektedir (99). Dolayısıyla ISO ile uyarılan miyokart

infarktüsünde gözlenen VLDL ve LDL kolesterol artışından HMG-KoA redüktaz aktivitesindeki artış da rol oynayabilir. Artmış kolesterol düzeylerinin membran akışkanlığında artışı başlatabileceği ve internal viskoziteyi değiştirebileceği gösterilmiştir (100).

ISO ile uyarılan infarktüste LPL aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (19). Trigliceritçe zengin lipoproteinleri hidroliz eden bir enzim olan LPL'in aktivitesindeki azalma, dolaşımdan trigliceritlerin alınmasındaki azalmanın başlıca nedenidir (92). ISO ile uyarılan miyokardiyal infarktüste, serum triglicerit düzeylerinde gözlenen artıştan LPL aktivitesindeki azalma sorumlu olabilir.

Bununla birlikte, ISO verilisinin yağ dokusu ve miyokardiumda lipolizi başlattığı da bildirilmiştir (101,102). ISO'nun cAMP artışını başlattığı (35), bunun da hormona duyarlı lipaz aktivasyonuna yol açarak lipolize neden olduğu bilinmektedir (103). ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde serum serbest yağ asidlerinin artışının lipoliz artışından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (98).

Lipoliz artışına bağlı olarak plazma serbest yağ asidleri düzeyindeki artış, hepatik triglicerit sentez ve sekresyonunda artışa ve dolayısıyla artmış plazma triglicerit konsantrasyonuna yol açabilir (104). Bu nedenle ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde serum VLDL kolesterol düzeylerinde gözlenen artıştan ISO'nun başlattığı lipolize bağlı serbest yağ asidlerinin artışı ve izleyen hepatik triglicerit ve VLDL sentez ve sekresyonu da sorumlu olabilir.

Ayrıca membran fosfolipitlerinin artmış peroksidasyonunun fosfolipaz A₂ etkisi ile serbest yağ asidlerinin salıverilmesine ve doku ve plazma yağ asidi konsantrasyonunun artışına yol açtığı bildirilmiştir (96,105). ISO'nun membranda yol açtığı lipit peroksidasyonuna bağlı olarak da serbest yağ asidlerinin düzeyinde artışı başlatması mümkündür.

ISO'nun yüksek dozlarda lipit peroksidasyonu arttırarak hücre membranında geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşturduğu bildirilmiştir (14,37,92).

ISO injeksiyonun kanda LDL kolesterol düzeylerinde artışı başlattığı bildirilmiştir (106,107). LDL başlıca VLDL katabolizmasından kaynaklanır (64). Bu nedenle artmış VLDL kolesterol düzeyleri, ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde gözlenen LDL kolesterol artışından sorumlu olabilir. Diğer yandan HDL, arter duvarından LDL alımını da inhibe eder ve periferel dokulardan karaciğere kolesterol transportunu kolaylaştırır. Dolayısıyla HDL kolesterol düzeylerindeki azalma da LDL kolesterol düzeylerindeki artıştan sorumlu olabilir. ISO ile uyarılan infarktüste LCAT aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (19). HDL kolesterol ile ilişkili bir enzim olan LCAT başlıca ters kolesterol transportunda rol oynar (64).

ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde kalp dokusunun fosfolipit düzeylerinde bir azalma oysa plazma düzeylerinde bir artış, kalp dokusu serbest yağ asidi düzeylerinde ise bir artış olduğu ve bunun da membran fosfolipitlerinin yıkılımından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (13,108, 109).

LDL kolesterolün yüksek düzeyleri MI ile negatif korelasyon gösterirken HDL kolesterol düzeyleri ise negatif korelasyon gösterir. HDL kolesterol ile total kolesterol arasında negatif bir ilişki bulunmaktadır. (110,111).

Çalışmamızda L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının MDA düzeylerini ISO grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak düşük bulduk. Bu bulgu L-argininin lipit peroksidasyonunu azaltmada rol oynayabileceğini ileri süren çalışmaları desteklemektedir. Serbest radikaller tarafından uyarılan miyokardiyal hasara karşı L-argininin koruyucu etkisinin onun oksijen radikallerini toplama yeteneği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,112). Haklar ve arkadaşları (113) L-argininin invitro insan serum lipitlerinin Cu^{++} ile uyarılan peroksidasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Diğer taraftan nitrik oksit sentaz aracılığıyla L-argininden kaynaklanan NO'in de H_2O_2 aracılıklı hücre hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (114,115).

ISO ile oluşturulan miyokart infarktüsünde, magniferin (96), azadirachta indica (97), aegle marmelos (92), rutin (12), balıkyağı (108), marutham (109) ve α -tokoferol (106) gibi antioksidan etkili çeşitli maddelerle önceden tedavinin serum total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL kolesterol düzeylerinde artışı, HDL kolesterol düzeyinde ise azalmayı önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, literatürde ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde, L-argininin serum lipit ve lipoprotein düzeyleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda ISO grubuna göre, deneysel infarktüs öncesi 5 gün süre ile antioksidan olarak 250 mg/kg dozunda L-arginin verilen sıçan grubunun serum LDL kolesterol düzeyini anlamlı olarak daha düşük, HDL kolesterol düzeyini ise daha yüksek bulduk. Aynı şekilde ISO grubuna göre, 500 mg/kg dozunda L-arginin verilen sıçan grubunun da serum LDL kolesterol düzeyini anlamlı olarak daha düşük, HDL kolesterol düzeyini ise daha yüksek bulduk. Ayrıca 500 mg/kg dozunda L-arginin verilen sıçan grubunun HDL kolesterol düzeyi, kontrol grubuna göre de anlamlı olarak daha yüksekti. Bu bulgu L-argininin HDL kolesterol artırıcı etkisinin doza bağlı değiştiğini de göstermektedir.

Çalışmamızda arginin verilen gruplarda serum total kolesterol, trigliserit ve VLDL ortalamaları ISO grubuna göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak farklı değildi. Oysa daha önceki çalışmalarda çeşitli antioksidan maddelerin ISO ile oluşturulan deneysel

miyokart infarktüsünde serum total kolesterol, trigliserit ve VLDL kolesterol düzeylerindeki artışı önleyici etkiye sahip oldukları da gösterilmiştir. Bu farklılık, çalışmamızda ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüsünde antioksidan olarak ilk kez kullanılan L-argininin veriliş süresinden kaynaklanmış olabilir. Daha önceki çalışmalarda deneysel infarktüs öncesi antioksidan uygulaması 15 gün ile 45 gün arasında değişmektedir. Biz ise bu çalışmada deneysel infarktüs öncesi 5 gün süre ile L-arginin uyguladık. Bu uygulama süresi serum total kolesterol, trigliserit ve VLDL düzeylerindeki etkileri görmek için yetersiz kalmış olabilir zira çalışmamızda L-arginin verilen grupların serum total kolesterol, trigliserit ve VLDL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile bir düşme eğiliminde olduğu görülmektedir.

ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüs modelinde antioksidan verilen grubun lipit peroksidasyon düzeylerinin, ISO grubuna göre düşük, kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (93,94). Biz de ISO ile oluşturduğumuz deneysel miyokart infarktüsü modelinde, L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının MDA düzeylerini, ISO grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük bulduk.

ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüs modelinde antioksidan verilen grubun kreatin kinaz düzeylerinin, ISO grubuna göre düşük, kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (81-83). Biz de ISO ile oluşturduğumuz deneysel miyokart infarktüsü modelinde, L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının CK-MB düzeylerini, ISO grubunun CK-MB düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bunu destekler biçimde L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarındaki sıçanların kalp dokusunda miyokart infarktüsü ile uyumlu fakat daha hafif dereceli atrofi bulguları (hücre boyutlarında ve nükleer boyutlarda hafif dereceli küçülme) ve kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli bağ dokusu gelişimi gözlemlendi. ISO grubuna göre L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının CK-MB düzeyleri daha düşük olmakla birlikte yine de kontrol grubunun CK-MB düzeylerinden daha yüksekti. Bu bulgular daha önce L-argininin, radikalleri toplayıcı etkisiyle oksijen aracılıklı miyokardial hasara karşı koruyucu rol oynadığını (7) ve endotelde L-arginin'den kaynaklanan nitrik oksidin kalbi koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bildiren çalışmaları (8) desteklemektedir.

Çalışmamız ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüs modelinde 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında uygulanan L-argininin, kardiyak hasarın belirteci olan serum CK-MB ve lipit peroksidasyonunun göstergesi olan serum MDA artışını önleyici bir etkiye sahip olduğunu gösterdi. Çalışmamızda ayrıca, L-argininin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olan LDL kolesterol düzeylerinde artışı, oysa koroner kalp hastalığı için koruyucu faktör olan HDL kolesterol düzeylerinde düşüşü önleyici bir etkiye sahip olduğu da saptandı. Sonuç

olarak, L-argininin lipit peroksidasyonunu önleyici ve kalbi koruyucu etkiye sahip bir antioksidan olduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, L-argininin deneysel miyokart infarktüsünde serum lipit ve lipoprotein düzeylerine ve oksidatif strese etkisinin araştırılması amaçlanmış olup, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında L-arginin uygulamasının total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol ve lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak malondialdehid düzeylerine etkisi incelenmiştir. Wistar albino cinsi erkek ratlarla yaptığımız bu çalışmada;

1. Kontrol grubunda düzenli kalp kası bulgularının olduğu, kalp kasları arasında bağ dokusu gelişiminin bulunmadığı;
2. ISO grubunun 15. güne ait kalp dokusunda miyokart infarktüsü ile uyumlu olarak kaslarda belirgin atrofi, kas demetleri arasında hafif dereceli inflamasyon ve bu inflamasyona eşlik eden, kalp kasları arasına giren fibrotik değişikliklerin bulunduğu;
3. L-Arg250 grubunda hafif dereceli atrofi bulguları (hücre boyutlarında ve nükleer boyutlarda hafif dereceli küçülme) ve kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli bağ dokusu gelişiminin olduğu;
4. L-Arg500 grubunda hafif dereceli atrofi bulguları (hücre boyutlarında ve nükleer boyutlarda hafif dereceli küçülme) ve kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli bağ dokusu gelişiminin olduğu;
5. ISO grubunun CK-MB düzeylerinin, kontrol grubunun CK-MB düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;

6. L-Arg250 grubunun CK-MB düzeylerinin, kontrol grubunun CK-MB düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
7. L-Arg500 grubunun CK-MB düzeylerinin kontrol grubununkinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
8. ISO grubunun CK-MB düzeylerinin L-Arg250 grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
9. ISO grubunun CK-MB düzeylerinin L-Arg500 grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu;
10. L-Arg250 grubu ile L-Arg500 grubu arasında CK-MB düzeyleri bakımından fark olmadığı;
11. ISO grubunun trigliserit düzeylerinin, kontrol grubundaki trigliserit düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
12. Kontrol grubunun trigliserit düzeyleri ile L-Arg250 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;
13. Kontrol grubunun trigliserit düzeyleri ile L-Arg500 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;
14. ISO grubunun trigliserit düzeyleri ile L-Arg250 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;
15. ISO grubunun trigliserit düzeyleri ile L-Arg500 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;
16. L-Arg250 grubunun trigliserit düzeyleri ve L-Arg500 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;
17. ISO grubunun total kolesterol düzeyleri, kontrol grubunun total kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
18. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri ile L-Arg 250 grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
19. Kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
20. ISO grubu total kolesterol düzeyleri ile L-Arg250 grubu total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı;
21. ISO grubunun total kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
22. L-Arg250 grubunun total kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun total kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;

23. ISO grubunun HDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubunun HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşük olduğu;
24. Kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg250 grubunun HDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
25. L-Arg500 grubunun HDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyleri anlamlı olarak yüksek olduğu;
26. L-Arg250 grubunun HDL kolesterol düzeyleri, ISO grubu HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
27. L-Arg500 grubu HDL kolesterol düzeyleri, ISO grubu HDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
28. L-Arg250 grubunun HDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun HDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
29. ISO grubunun LDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
30. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg250 grubunun LDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
31. Kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubu LDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
32. L-Arg250 grubunun LDL kolesterol düzeyleri, ISO grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşük olduğu;
33. L-Arg500 grubunun LDL kolesterol düzeyleri, ISO grubunun LDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak düşük olduğu;
34. L-Arg250 grubunun LDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun LDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
35. ISO grubunun VLDL kolesterol düzeyleri, kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;
36. Kontrol grubu VLDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg250 grubu VLDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı;
37. Kontrol grubunun VLDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun VLDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;
38. ISO grubunun VLDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg250 grubu VLDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı;
39. ISO grubu VLDL kolesterol düzeyleri ile L-Arg500 grubunun trigliserit düzeyleri arasında fark olmadığı;

40. L-Arg250 grubunun VLDL kolesterol düzeyleri ve L-Arg500 grubu VLDL kolesterol düzeyleri arasında fark olmadığı;

41. ISO grubunun MDA düzeyleri, kontrol grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;

42. Kontrol grubunun MDA düzeyleri ile L-Arg250 grubunun MDA düzeyleri arasında fark olmadığı;

43. Kontrol grubunun MDA düzeyleri ile L-Arg500 grubunun MDA düzeyleri arasında fark olmadığı;

44. ISO grubunun MDA düzeyleri, L-Arg250 grubunun MDA düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;

45. ISO grubu malondialdehit düzeyleri, L-Arg500 grubu malondialdehit düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu;

46. L-Arg250 grubunun MDA düzeyleri ile L-Arg500 grubu MDA düzeyleri arasında fark olmadığı görüldü.

Çalışmamız ISO ile oluşturulan deneysel miyokart infarktüs modelinde 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında uygulanan L-argininin, kardiyak hasarın belirteci olan serum CK-MB ve lipit peroksidasyonunun göstergesi olan serum MDA artışını önleyici bir etkiye sahip olduğunu gösterdi. Çalışmamız ayrıca, deneysel miyokart infarktüs modelinde 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında uygulanan L-argininin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olan LDL kolesterol düzeylerinde artışı oysa koroner kalp hastalığı için koruyucu faktör olan HDL kolesterol düzeylerinde ise düşüşü önleyici bir etkiye sahip olduğunu gösterdi. Bu bulgular L-argininin kalp koruyucu ve lipit peroksidasyonunu önleyici etkiye sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Sonuç olarak, L-argininin kalbi koruyucu etkiye sahip bir antioksidan olduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Sentetik bir katekolamin olan isoproterenol, miyokartta şiddetli oksidatif hasar oluşturarak nekroz benzeri bir infarkta yol açar. İsoptererenol ile oluşturulan miyokardial nekrozda lipit peroksidasyonunun önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.

Yarı esansiyel bir aminoasit olan L-argininin, oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. L-Argininin bu koruyucu etkisinin oksijen radikallerini toplama potansiyeli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, isoproterenol ile miyokart infarktüsü oluşturulan ratlarda L-argininin lipid peroksidasyonu ve lipit-lipoprotein profili üzerine olan etkilerini incelemektir. Bu çalışmada 40 adet Wistar albino erkek rat eşit olarak dört gruba ayrıldı: Kontrol grubu; oral yoldan gastrik tüp (1 mL/gün) ile 5 gün distile su verildikten sonra, 24 saat arayla intraperitoneal yoldan NaCl solüsyonu (% 0.9) (0.5 mL/gün) uygulandı. ISO grubu; oral yoldan gastrik tüp (1 mL/gün) ile 5 gün distile su verildikten sonra, 24 saat arayla intraperitoneal yoldan isoproterenol (150 mg/kg) (0.5 mL/gün) uygulandı. L-Arg250 grubu; L-arginin (250mg/kg) 1 mL distile su içerisinde çözülerek oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün verildikten sonra, 24 saat arayla intraperitoneal yoldan isoproterenol (150 mg/kg) (0.5mL/gün) uygulandı. L-Arg500 grubu; L-arginin (250mg/kg) 1 mL distile su içerisinde çözülerek oral yoldan gastrik tüp ile 5 gün verildikten sonra, 24 saat arayla intraperitoneal yoldan isoproterenol (150 mg/kg) (0.5mL/gün) uygulandı.

Her gruptan birer hayvan rastgele seçilerek isoproterenol veya NaCl solüsyonunun ikinci dozundan 15 gün sonra histopatolojik inceleme için kurban edildi. Diğer ratlardan isoproterenol veya NaCl solüsyonunun ikinci dozundan 24 saat sonra anestezi altında intrakardiyak kan alındı. Serum kreatin kinaz-MB, trigliserit, total kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyleri otoanalizörde ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Serum düşük dansiteli lipoprotein ve çok düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. Malondialdehid düzeyleri Ohkawa metodu ile saptandı. Miyokart infarktüsü histopatolojik değişiklikler ve serum kreatin kinaz-MB artışı ile kanıtlandı.

İsoproterenol verilmesi, ISO, L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının serum kreatin kinaz-MB düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin bir artışa yol açtı. Bununla birlikte L-Arg250 ve L-Arg500 gruplarının serum kreatin kinaz-MB düzeyleri ISO grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Bu bulguyu destekler biçimde ratların miyokardiyal dokusunun histopatolojik incelemesi ISO grubundaki miyokart infarktüsünü kanıtlayan değişikliklerin L-arginin verilen gruplarda gözlenen değişikliklerden daha belirgin olduğunu gösterdi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ISO grubunun malondialdehid düzeylerinde önemli bir artış vardı. Diğer yandan, ISO grubuna, 250 mg/kg veya 500 mg/kg dozlarında verilen L-arginin, serum malondialdehid düzeylerinde artışı önemli derecede engelledi.

İsoproterenol verilmesi, kontrol grubuna göre, serum total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein ve çok düşük dereceli lipoprotein düzeylerinde önemli derecede artışa, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde ise önemli derecede azalmaya neden oldu.

Ayrıca ISO grubuna, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında L-arginin verilmesi, serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerindeki bu olumsuz değişiklikleri önleyerek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerini neredeyse normal düzeyinde korudu. Diğer yandan, ISO grubuna, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında L-arginin verilmesi, serum yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerinde önemli bir artışa neden oldu. Ayrıca, L-Arg500 grubundaki yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç olarak, L-argininin lipid peroksidasyonunu önleyici ve kalbi koruyucu etkiye sahip bir antioksidan olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Lipitler, lipoproteinler, İsooproterenol, L-arginin, akut miyokart infarktüsü.

THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF L-ARGININE ON LIPID, LIPOPROTEIN AND MALONDIALDEHYDE LEVELS IN ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION IN RATS

SUMMARY

Isoproterenol, a synthetic catecholamine causes severe oxidative stress in the myocardium, resulting in infarct like necrosis of the hearth muscles. It has been reported that lipid peroxidation plays an important role in myocardial necrosis produced by isoproterenol.

L-arginine, a semiessential amino acid, has been reported to have protective effects against oxygen-derived free radical-induced cell injury. It has been shown that this protective effect of L-arginine is related to its potential to scavenge oxygen radicals.

The aim of the present study was to examine the effects of L-arginine on lipid peroxidation and lipid-lipoprotein profile in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats.

Male albino rats of Wistar strain were divided equally into four groups as follows: Control group: distilled water was given orally with a gastric tube (1 mL/day) for 5 days and then intraperitoneally injected with NaCL solution (0.9%) (0.5 mL/day) twice at an interval of 24h. ISO group: distilled water was given orally with a gastric tube (1 mL/day) for 5 days and then intraperitoneally injected with isoproterenol (150 mg/kg) twice at an interval of 24h. L-Arg250 group: L-Arginine (250 mg/kg/day) dissolved in 0.5 mL distilled water was given orally with a gastric tube for 5 days and then intraperitoneally injected with isoproterenol (150 mg/kg) twice at an interval of 24h. L-Arg500 group: L-Arginine (500 mg/kg/day) dissolved in

1 mL distilled water was given orally with a gastric tube for 5 days and then intraperitoneally injected with isoproterenol (150 mg/kg) twice at an interval of 24h.

One of the rats from all groups was chosen randomly and sacrificed for histopathological examination on day 15 after the second dose of NaCl solution or isoproterenol. From the other rats, intracardiac blood was collected 24 hour after the second dose of isoproterenol under anesthesia. Serum creatine kinase-MB, triglyceride, total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels were measured with an automatic biochemistry analyzer and by commercial kits. Serum low density lipoprotein cholesterol and very low density lipoprotein cholesterol levels were estimated with the use of the Friedewald formula. Malondialdehyde levels were measured by the method of Ohkawa. Myocardial infarction was confirmed by histopathological changes and the elevation of serum creatine kinase-MB.

Intraperitoneally administration of isoproterenol caused a significant rise in serum creatine kinase-MB levels in ISO, L-Arg250 and L-Arg500 groups as compared with control group. However, serum creatine kinase-MB levels in L-Arg250 and L-Arg500 groups were significantly lower than that of ISO group. In keeping with this finding, histopathological examinations of the myocardial tissues of rats also revealed that the changes confirming myocardial infarction in ISO group are more prominent than those in rats pre-treated with L-arginine.

There was a significant rise in serum malondialdehyde levels in ISO group as compared with control group. On the other hand, pre-treatment with L-arginine, at the dose of 250 mg/kg or 500 mg/kg, to ISO-induced rats prevented significantly to an increase in serum malondialdehyde levels.

Intraperitoneally administration of isoproterenol also caused a significant rise in serum total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and very low density lipoprotein cholesterol levels and a significant decrease in high density lipoprotein cholesterol levels in ISO group as compared with control group. Furthermore, pre-treatment with L-arginine, at the dose of 250 mg/kg or 500 mg/kg, to isoproterenol-induced rats prevented these adverse changes in serum low density lipoprotein cholesterol levels and maintained the rats at nearly normal status. On the other hand, pre-treatment with L-arginine, at the dose of 250 mg/kg or 500 mg/kg, to isoproterenol-induced rats caused a significant rise in high density lipoprotein cholesterol levels. Furthermore, high density lipoprotein cholesterol levels in L-Arg500 groups were significantly higher than that of control group.

As a result, we can report that L-arginine is an antioxidant which has an effect against to lipid peroxidation and has a cardio-protective effect.

Key words: Lipids, lipoproteins, isoproterenol, L-arginine, acute myocardial infarction.

KAYNAKLAR

1. Berkow RMD. Kardiyovasküler Bozukluklar. (çeviri: İ.Keleş). Keklikoğlu M (Editör). The Merck Manuel Tanı/Tedavi El Kitabı'nda.Birinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. p.1668-702.
2. Shah PK, Falk E. Anstabil Koroner Sendromlar (çeviri: T. Ülker). Dursun AN (Editörler). Roche Crawford Kardiyoloji'de 1.Cilt. 1.Baskı. İstanbul: And kitapevi; 2003.p. 12.1-16.6.
3. Türk Kardiyoloji Derneği. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri.
<http://www.tkd.org.tr/tkdout.asp?out=77KPBBW1P6OX>
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı.
http://www.tkd-online.org/PDFs/Turkiye_kalp_ve_damar_hastaliklarini_onleme_ve_kontrol_programi.pdf
5. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiyede kalp ve damar hastalıklarının olumsuz etkilerini en aza indirmek için eylem planı (ÖZET).
http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_EylemPlani.pdf
6. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. Cardiovasc Res 1999;43(3):521-31.
7. Lass A, Suessenbacher A, Wölkart G, Mayer B, Brunner F. Functional and analytical evidence for scavenging of oxygen radicals by L-arginine. Mol Pharmacol 2002;61(5):1081-8.
8. Jones SP, Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. J Mol Cell Cardiol 2006;40:16-23.

9. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *AMA Arch Pathol* 1959;67:443-55.
10. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, Cho K, Weber KT, Clark WA. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989;65(3):657-70.
11. Sathish S, Ebenezar KK, Devali T. Synergistic effect of nicorandil and amlodipine on tissue defense system during experimental myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003;243:133-8.
12. Prince SMP, Karthick M. Preventive effect of rutin on lipids, lipoproteins, and ATPases in normal and isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2007;21(1):1-6.
13. Rajadurai M, Prince PS. Comparative effects of Aegle marmelos extract and alpha-tocopherol on serum lipids, lipid peroxides and cardiac enzyme levels in rats with isoproterenol-induced myocardial infarction. *Singapore Med J* 2005 Feb;46(2):78-81.
14. Chattopadhyay A, Biswas S, Bandyopadhyay D, Sarkar C, Datta AG. Effect of isoproterenol on lipid peroxidation and antioxidant enzymes of myocardial tissue of mice and protection by quinidine. *Mol Cel Biochem* 2003;245:43-9.
15. Sasaki J, Kawano T, Sasaki Y, Ishihara Y, Sata T, Arakawa K. Serum lipid and apolipoprotein profiles after onset of acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1984;48(6):546-51.
16. Al-Muhtaseb N, Al-Yousuf AR. Plasma apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E levels in young Kuwaiti male survivors of myocardial infarction. *Ann Saudi Med* 1992 May;12(3):252-8.
17. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;57(5):715-24.
18. Draper HH, Hadley M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous and endogenous malondialdehyde. *Xenobiotica* 1990;20(9):901-7.
19. Rajadurai M, Prince SMP. Preventive effect of naringin on lipids, lipoproteins and lipid metabolic enzymes in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2006;20(4):191-7.
20. Türk Kardiyoloji Derneği. Kardiyovasküler hastalıktan korunma: hedefler ve öncelik belirleme, örgütlenme ve strateji geliştirme. http://www.tkd-online.org/UKSP/UKSP_Bolum04.pdf.
21. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:8-19.
22. The Merck Manuel. Acute Coronary Syndromes (Unstable Angina; Acute MI). <http://www.merck.com/mmpe/sec07/ch073/ch073c.html#sec07-ch073-ch073c-619>.

23. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1659-63.
24. Chapman JF, Christenson RH, Silverman LM. Cardiac and Muscle Disease. In: Kaplan LA, Pesce AJ (Eds.) *Clinical Chemistry*. 3rd ed. USA: Mosby; 1996. p.593-612.
25. Apple FS, Henderson AR. Cardiac function. In: Burtis CA, Ashwood ER (Eds.) *Tietz Text Book of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p.630-7.
26. Acar Z. Sol Ana Koroner Arter Hastalığında Operasyon Zamanının Hastane İçi Mortalite ve Morbiditeye Etkisi (tez). İstanbul: Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Merkezi; 2006.
27. Adams JE, Miracle VA. Cardiac biomarkers: Past, present, and future. *Am J Crit Care* 1998; 7(6):418-23.
28. Anaesthetist. The cardiac myocyte.
<http://www.anaesthetist.com/icu/organs/heart/myocyte.htm>.
29. Sigma.Aldrich.Troponin.
<http://www.sigmaaldrich.com/.../troponin.html>.
30. Çelbi Ö, Diker E, Aydoğdu S. Kardiyak troponinlerin önemi. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(4)269-77.
31. Wikipedia.İsoprenaline.
<http://www.en.wikipedia.org/wiki/MHTML>
32. The kanji foundry press.Adrenalin.
<http://www.thekanjifoundrypress.com/a.html>.
33. Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit* 2009;15(10):RA209-219.
34. Davies MJ. The pathology of myocardial ischaemia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1977;11:45-52.
35. Bhagat B, Sullivan JM, Fischer VW, Nadel EM, Dhalla NS. cAMP activity and isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976;12:465-70.
36. Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, Leder O. Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1974;4:563-80.
37. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983;161:391-401.
38. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991;91(3):23-30.

39. Siems W, Quast S, Carluccio F, Wiswedel I, Hirsch D, Augustin W, Hampi H, et al. Oxidative stress in chronic renal failure as a cardiovascular risk factor. *Clin Nephrol* 2002;58 (1 1):12-9
40. Molina JA, Jiménez JFJ, Calle FP, Lalinde L, Tenias JM, Pondal M, et al. Serum lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1992;136:137-40.
41. Cecchi C, Fiorillo C, Sorbi S, Latorraca S, Nacmias B, Bagnoli S, et al. Oxidative stress and reduced antioxidant defenses in peripheral cells from familial Alzheimer's patients. *Free Radic Biol Med* 2002;33:1372-9.
42. Ferrari MT, Vendemiale G, Grattagliano I, Boscia F, Arnese L, Altomare E, et al. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of myopic and senile cataract. *Br J Ophthalmol* 1996;80: 840-3.
43. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:34-6.
44. Çimen MY, Çimen OB, Kaçmaz M, Oztürk HS, Yorgancioglu R, Durak I. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:275-7.
45. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J* 2007;401: 1-11
46. Yalin S, Bagis S, Polat G, Dogruer N, Cenk Aksit S, Hatungil R ve ark. Is there a role of freeoxygen radicals in primary male osteoporosis? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:689-692.
47. Haycock JW, MacNeil S, Jones P, Harris JB, Mantle D. Oxidative damage to muscle protein in Duchenne muscular dystrophy. *Neuroreport* 1996;8(20-1):357-61.
48. Rodwell VW. Biosynthesis of Amino Acids. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. (Eds.) *Harper's Biochemistry*. 21st ed. California: Appleton and Lange; 1988. p.265-70.
49. Tapiero H, Mathe G, Couvreur P, Tew KD. I. Arginine. *Biomed Pharmacother* 2002;56(9):439-45.
50. Pau MY, Milner JA. Arginine deficiency during gestation and lactation in the rat. *J Nutr* 1981;111(1):184-93.
51. Wikipedia. Arginine.
<http://www.en.wikipedia.org/wiki/Arginine>.
52. Wikipedia.L-Arginine.
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:L-arginine-3D-stic>.
53. Wikipedia. D arginine.
<http://www.biocheminfo.org/klotho/html/D-arginine.html>.

54. Wikipedia.D-Arginine.
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Arginine.png>.
55. Strayer L. Biochemistry. 4th ed. New York: WH Freeman and Company; 1996. p.713-37.
56. Bernard AC, Fitzpatrick EA, Maley ME, Gellin GL, Tsuei BJ, Arden WA, et al. Beta adrenoceptor regulation of macrophage arginase activity. *Surgery* 2000;127(4):412-8.
57. Remesar X, Arola L, Palou A, Alemany M. Arginase activity during pregnancy and lactation. *Horm Metab Res* 1984;16(9):468-70.
58. Rodwell VW. Catabolism of the Carbon Skeletons of Amino Acids. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. (Eds.) *Harper's Biochemistry*. 21st ed. California: Appleton and Lange; 1988. p.281-305.
59. Ash DE. Structure and function of arginases. *J Nutr* 2004;134(10):2760-4.
60. Morgan DML. Polyamines. *Essays Biochem*. 1987; 23:82-115.
61. Pegg AE, McCann PP. Polyamine metabolism and function. *Am J Physiol* 1982;243:212-21.
62. Loscalzo J. L-Arginine and atherothrombosis. *J Nutr* 2004;134(10):2798-800.
63. Ebenezar KK, Sathish V, Devaki T. Effect of L-arginine and L-lysine on lysosomal hydrolases and membrane bound phosphatases in experimentally induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2003;247(1-2):163-9.
64. Stein EA, Myers GL. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Text Book of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 1994.p.1002-81.
65. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry*. 2nd ed. New York: Wort Publishers, 1993:240-67.
66. Değer O, Örem A. Lipitlerin taşınması ve depolanması. Onat T, Emerk K, Sözmén EY. (Editörler). *İnsan Biyokimyası'nda*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002;328-39.
67. Bare Bones. Biochemistry.
http://andersonlab.qb3.berkeley.edu/Tutorials/Bare_Bones_Biochemistry.htm.
68. Wikimedia. Kolesterol.
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholesterol>.
69. Wikipedia. Lipoproteinler.
<http://tr.wikipedia.org/wiki/Lipoproteinler>.
70. Wikipedia. Lipoprotein.
http://tr.wikipedia.org/wiki/Dosya:Lipoprotein_comp.PNG.
71. Dirican M. LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Derg* 1999;24(1):41-8.

72. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(25-17):2735-52.
73. Türk Kardiyoloji Derneği. Lipid Çalışma Grubu. Lipit Gündemi. <http://www.tkd.org.tr/cg/005/pdf/2003>.
74. Shiny KS, Kumar SH, Farvin KH, Anandan R, Devadasan K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(10):1313-7.
75. Sathish V, Ebenezar KK, Devaki T. Biochemical changes on the cardioprotective effect of nicorandil and amlodipine during experimental myocardial infarction in rats. *Pharmacol Res* 2003;48(6):565-70.
76. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge *Clinical Chemistry* 1972;18:499-502.
77. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
78. Eren ŞH, Yılmaz K, Korkmaz İ, Aktaş C, Oğuztürk H, Alagozlu H. Acil serviste akut miyokard enfarktüsü tanısı almış hastalarda trombolitik tedavi uygulanmasını etkileyen faktörler. *Fırat Tıp Derg* 2006;11(3):163-65.
79. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, Alonsozana GL, Mascotti K, Olson M, et al. Cardiac troponin I measurement with the ACCESS immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998;44(1):52-60.
80. Bloom S, Davis DL. Calcium as mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1972;69:459-70.
81. Kumaran KS, Prince PS. Preventive effect of caffeic acid on lysosomal dysfunction in isoproterenol-induced myocardial infarcted rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2010;24(2):115-22.
82. Vijaya Padma V, Shyamala Devi CS, Ramkumar KM. Effect of fish oil pretreatment on isoproterenol-induced changes in myocardial membrane phospholipids. *Nutrition* 2006;22(11-12):1171-6.
83. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 1996;159(2):85-93.
84. Ostádal B, Krause EG, Beyerdörfer I, Pelouch V, Wollenberger A. Effect of intra-animal administration of a cardiotoxic dose of isoproterenol on cyclic AMP levels in the chick embryo heart. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11(11):1183-7.
85. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75(4):725-48.

86. Sasikumar CS, Devi CS. Effect of abana an ayurvedic formulation, on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats. *Indian J Exp Biol* 2000;38(8):827-30.
87. Nazam Ansari M, Bhandari U, Pillai KK. Protective role of curcumin in myocardial oxidative damage induced by isoproterenol in rats. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(12):933-8.
88. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17(4):291-306.
89. McCord JM. Free radicals and heart disease. *Bibl Nutr Dieta* 1989;(43):327-37.
90. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med* 2000;109(4):315-23.
91. Todd GL, Cullan GE, Cullan GM. Isoproterenol-induced myocardial necrosis and membrane permeability alterations in the isolated perfused rabbit heart. *Exp Mol Pathol* 1980;33(1):43-54.
92. Prince PS, Rajadurai M. Preventive effect of Aegle marmelos leaf extract on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats: biochemical evidence. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(10):1353-7.
93. Kumar SH, Anandan R, Devaki T, Kumar SM. Cardioprotective effects of *Picrorrhiza kurroa* against isoproterenol-induced myocardial stress in rats. *Fitoterapia* 2001;72(4):402-5.
94. Anandan R, Mathew S, Sankar TV, Nair VPG. Protective effect of n-3 polyunsaturated fatty acids concentrate on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;76(3):153-8.
95. Manjula TS, Devi CS. Effect of aspirin on isoproterenol induced changes in lipid metabolism in rats. *Indian J Med Res.* 1993;98:30-3.
96. Nair PS, Devi SCS. Efficacy of magniferin on serum and heart tissue lipids in rats subjected to isoproterenol induced cardiotoxicity. *Toxicology* 2006;7;228(2-3):135-9.
97. Peer PA, Trivedi PC, Nigade PB, Ghaisas MM, Deshpande AD. Cardioprotective effect of *Azadirachta indica* A. Juss. on isoprenaline induced myocardial infarction in rats. *Int J Cardiol* 2008;126(7-1):123-6.
98. Mathew S, Menon VP, Kurup PA. Changes in myocardial & aortic lipids, lipolytic activity & fecal excretion of sterols & bile acids in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Indian J Biochem Biophys* 1981;18:131-3.
99. Jeon SM, Park YB, Choi MS. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. *Clin Nutr* 2004;23:1025-34.
100. Yeagle PL. Cholesterol and cell membrane. *Biochem Biophys Acta* 1986;822:267-88.
101. Akesson L, Ahrén B, Manganiello VC, Holst LS, Edgren G, Degerman E. Dual effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and isoproterenol on lipid

- metabolism and signaling in primary rat adipocytes. *Endocrinology* 2003;144(12):5293-9.
102. Mohan P, Bloom S. Lipolysis is an important determinant of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Cardiovasc Pathol* 1999;8(5):255-61.
 103. Fain JN. Hormonal regulation of lipid mobilization from adipose tissue. *Biochem Actions Horm* 1980;7:119-204.
 104. Rayssiguier Y. Metal ions in biological systems, magnesium and its role in biology, nutrition and physiology. In: Sigel H (Ed.). *Magnesium and lipid metabolism*. New York: Marcel Dekker; 1990. p.341-58.
 105. Nalbone G, Grynberg A, Chevalier A, Leonardi J, Termine E, Lafont H. Phospholipase A activity of cultured rat ventricular myocyte is affected by the nature of cellular polyunsaturated fatty acids. *Lipids* 1990;25(6):301-6.
 106. Devika PT, Stanely Mainzen Prince P. Preventive effect of (-)epigallocatechin gallate on lipids, lipoproteins, and enzymes of lipid metabolism in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Biochem Mol Toxicol* 2009;23(6):387-93.
 107. Farvin KH, Anandan R, Kumar SH, Shiny KS, Mathew S, Sankar TV, Nair PG. Cardioprotective effect of squalene on lipid profile in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *J Med Food* 2006;9(4):531-6.
 108. Vijaya Padma V, Shyamala Devi CS, Ramkumar KM, Padma VV. Modulatory effect of fish oil on the myocardial antioxidant defense system in isoproterenol-induced myocardial infarction. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2006;17(1):1-15.
 109. Prince PS, Suman S, Devika PT, Vaithianathan M. Cardioprotective effect of 'Marutham' a polyherbal formulation on isoproterenol induced myocardial infarction in Wistar rats. *Fitoterapia* 2008;79(6):433-8.
 110. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, et al. Decreased HDL-2 and HDL-3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:22-9.
 111. Miller YI, Choi SH, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem* 2010;51:229-51.
 112. Suessenbacher A, Lass A, Mayer B, Brunner F. Antioxidative and myocardial protective effects of L-arginine in oxygen radical-induced injury of isolated perfused rat hearts. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;365(4):269-76.
 113. Haklar G, Ulukaya-Durakbaşa C, Yüksel M, Dağlı T, Yalçın AS. Oxygen radicals and nitric oxide in rat mesenteric ischaemia-reperfusion: modulation by L-arginine and NG-nitro-L-arginine methyl ester. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25(11):908-12.
 114. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(21):9813-7.

115. Wink DA, Cook JA, Pacelli R, DeGraff W, Gamson J, Liebmann J, et al. The effect of various nitric oxide-donor agents on hydrogen peroxide-mediated toxicity: a direct correlation between nitric oxide formation and protection. *Arch Biochem Biophys* 1996;331(15-2):241-8.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. 2005 yılı küresel ölüm nedenleri dağılımı Dünya Sağlık Örgütü verileri.	4
Şekil 2. Ulusal düzeyde ölüm nedenlerinin temel hastalık gruplarına göre dağılımı.	5
Şekil 3. Akut miyokart infarktüsünde kardiyak belirteçlerin salınma zamanları.	8
Şekil 4. Troponin alt grupları.	10
Şekil 5. Argininin izomerleri.	13
Şekil 6. L-Argininin metabolik yolları.	14
Şekil 7. Ornitinden poliamin sentezi.	14
Şekil 8. Trigliserit yapısı.	16
Şekil 9. Kolesterolün yapısı.	17
Şekil 10. Lipoprotein yapısı.	20
Şekil 11. Lipoproteinlerin yoğunluk ve bileşimleri.	20
Şekil 12. Sıçan gruplarının serum CK-MB değerlerinin karşılaştırılması.	35
Şekil 13. Sıçan gruplarının serum trigliserit değerlerinin karşılaştırılması.	37
Şekil 14. Sıçan gruplarının serum total kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.	38
Şekil 15. Sıçan gruplarının serum HDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.	40

Şekil 16. Sıçan gruplarının serum LDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.	41
Şekil 17. Sıçan gruplarının serum VLDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.	43
Şekil 18. Sıçan gruplarının serum MDA değerlerinin karşılaştırılması.	44
Şekil 19. Kontrol grubu kalp kasında düzenli yapı (Mason Trikomx100).	45
Şekil 20. ISO grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalp dokusunda kalp kasları arasına giren bağ dokusu (Mason Trikomx100).	46
Şekil 21. L-Arg250 grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalpte kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli fibrosis (Mason Trikomx100).	47
Şekil 22. L-Arg500 grubunun akut miyokart infarktüsünün 15. gününe ait kalpte kalp kasları arasında dağılan hafif dereceli fibrosis (Mason Trikomx100).	48

TABLolar

Tablo 1. Koroner arter risk faktörleri	6
Tablo 2. Akut miyokart infarktüsünün tipik özellikleri	7
Tablo 3. Serum kardiyak belirteçleri	9
Tablo 4. Klinik önemi olan lipitlerin sınıflandırılması	15
Tablo 5. İnsan plazması lipoproteinlerinin apolipoproteinleri	21
Tablo 6. Ratların ağırlıkları	30
Tablo 7. CK-MB düzeyleri	31
Tablo 8. Trigliserit düzeyleri	31
Tablo 9. Total kolesterol düzeyleri	32
Tablo10. HDL kolesterol düzeyleri	32
Tablo 11. LDL kolesterol düzeyleri	33
Tablo 12. VLDL kolesterol düzeyleri	33
Tablo 13. Malondialdehid düzeyleri	34

Tablo 14. Sıçan gruplarının ortalama CK-MB düzeyleri ve standart sapmaları	35
Tablo 15. Sıçan gruplarının ortalama trigliserit düzeyleri ve standart sapmaları	36
Tablo 16. Sıçan gruplarının ortalama total kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları	38
Tablo 17. Sıçan gruplarının ortalama HDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları	39
Tablo 18. Sıçan gruplarının ortalama LDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları	41
Tablo 19. Sıçan gruplarının ortalama VLDL kolesterol düzeyleri ve standart sapmaları	42
Tablo 20. Sıçan gruplarının ortalama MDA düzeyleri ve standart sapmaları	44

ÖZGEÇMİŞ

21.11.1979 yılında Kırklareli'nde doğdum. Atatürk İlkokulu ve Vize Lisesi'ni bitirdim. Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü 1996-2001 yılları arasında tamamladım. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde biyolog olarak çalışmaya başladım. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda 2006 yılında başladığım yüksek lisans öğrenimimi hala sürdürmekteyim. Evli ve bir çocuk sahibiyim.

EKLER

T.C.

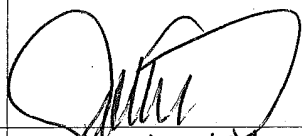

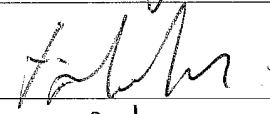

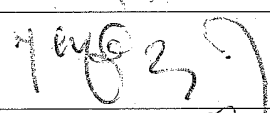

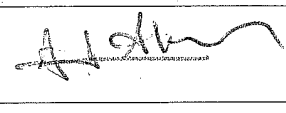
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 07
Karar No: 2007/07.02

Karar Tarihi: 10.12.2007

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'in yaptığı ve Yüksek Lisans öğrencisi Ebru GÖNCÜ'nün tez çalışması olarak planlanan TÜHDYEK-2007/018 protokol nolu "İsoproterenol ile miyokard infarktüsü oluşturulmuş sıçanlarda L-Argininin lipid ve lipoprotein düzeylerine etkisinin incelenmesi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü, araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudün oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Gülay DURMUŞ-ALTUN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Başkan	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSÜ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	