

L-NAME UYGULANMIŞ SIÇAN AORTUNDA ATORVASTATİN Ca, KAFEİK ASİT
FENİL ESTER, AMONYUM PYRROLİDİN DİTHİOKARBOMAT VE SG-Benz' İN
KASILMA VE GEVŞEME ÜZERİNE ETKİSİ

Sinem Deniz AKCA

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Eylül - 2015

L-NAME UYGULANMIŞ SIÇAN AORTUNDAER, ATORVASTATİN Ca, KAFEİK ASİT
FENİL ESTER, AMONYUM PYRROLİDİN DİTHİOKARBOMAT VE SG-Benz' İN
KASILMA VE GEVŞEME ÜZERİNE ETKİSİ

Sinem Deniz AKCA

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Eylül - 2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sinem Deniz AKCA' nın YÜKSEK LİSANS/DOKTORA tezi olarak hazırladığı L-NAME Uygulanmış Sıçan Aortunda Atorvastatin Ca, Kafeik Asit Fenil Ester, Amonyum Pyrrolidin Dithiokarbomat Ve SG-Benz' in Kasılma Ve Gevşeme Üzerine Etkisi başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınavı Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

02/09 /2015

Üye: Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Üye: Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Üye: Yrd. Doç. Dr. Cem TOKATLI

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %28 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

Sinem Deniz AKCA

Danışman Adı Soyadı

Öğrenci Adı Soyadı

İmzası

İmza

L-NAME UYGULANMIŞ SIÇAN AORTUNDA ATORVASTATİN Ca, KAFEİK ASİT FENİL ESTER, AMONYUM PYRROLİDİN DİTİOKARBOMAT VE SG-Benz' İN KASILMA VE GEVŞEME ÜZERİNE ETKİSİ

Sinem Deniz AKCA

Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI

ÖZET

Hipertansiyon, ortalama kan basıncı düzeyinin ayarlanamaması sonucu ortaya çıkan bir sorundur. Hipertansiyona eşlik eden bazı hastalıklarda, semptomlar beta reseptör blokajıyla daha da kötüleşebilir. Giderek artan dozlarda β bloker ve kombine α - β bloker kullanımı, su ve tuz retansiyonuna neden olabilir. Ortaya çıkan bu durum diüretik kullanımını beraberinde getirir. β ve α blokerlarla yapılan tedavilerde ek önlemler alınması gerekmektedir. Bunun gibi çoğul tedavi yerine tekil tedavi gerektirecek ilaçlar daha yararlı olabilir. Bu nedenle Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE), Ammonium Pyrrolidin Dityokarbomat (PDTC), SG-Benz ve Atorvastatin Ca maddelerinin KCl ile kastırılan torasik aortta vereceği cevapları araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Atorvastatin Ca, CAPE, PDTC ve SG-Benz uygulanmak üzere 4 grup oluşturuldu. Her grupta 10 hayvan olmak üzere toplamda 40 hayvan ile çalışıldı. Deneyde; rat tartılarak servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü ve torasik aort alındı. 3 mm çapında izole edilen organ, içerisinde Krebs-Henseleit çözeltisi bulunan organ banyosuna asıldı. Organın kasılabilirliği test edilip KCl ile prekontraksiyon yapıldı. Endotelli torasik aortta L-NAME uygulanarak NO sentezi durduruldu. Maddeler 10^{-9} - 3×10^{-4} M dozlarında kümülatif olarak uygulandı. İzometrik transduser yardımıyla kasılma-gevşeme cevapları kaydedildi.

Gruplar arasında belirli dozlarda gevşeme açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. En yüksek gevşeme cevabı CAPE uygulanan preparatlarda görülmüştür. Sonra sırasıyla SG-Benz, Atorvastatin Ca ve PDTC maddeleri gelmektedir. Sonuç olarak, kullanılan tüm maddelerde doza bağlı gevşeme cevapları gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Aort, Hipertansiyon, L-NAME, Sıçan, Atorvastatin, CAPE, Akridin, Sülfonamid, Pyyrolidin.

**THE EFFECTS ON CONTRAXION AND RELAXION OF ATORVASTATIN Ca, CAFFEIC ASID
PHENIL ESTER, AMMONIUM PYRROLIDINE DITHIOCARBAMATE AND SG-Benz IN
AORTA OF RAT IMPLEMENTED L-NAME**

Sinem Deniz AKCA

Department of Biology, M.S.Thesis, 2015

Thesis Supervisor:Assoc.Prof. Ph. D. M. Kasım ÇAYCI

SUMMARY

Hypertension is a syndrome resulting from the unadjusted average blood pressure. The symptoms in some diseases accompanied by hypertension can deteriorate by blocking of beta receptors. Increasing dosages of β blocker and combined α - β blocker usage can cause water and salt retentions. This developing situation brings the usage of diuretics with itself. Additional preventions are necessary in β ve α blocker treatments. The single treatment drugs instead of these multi-treatments can be more useful. Therefore, our aim was to investigate the responses of KCl-contracted thoracic aorta to Caffeic acid phenyl ester (CAPE), Ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (APDTC), SG-Benz and Atorvastatin Ca.

Four groups were formed according to the application of Atorvastatin Ca, CAPE, APDTC ve SG-Benz in our study. The total of 40 animals were studied as 10 animals per group. In the experiment, the rat is weighted first and then killed by cervical dislocation and the thoracic aorta removed from the body. The isolated organ with 3 mm diameter hung in organ bath containing Krebs-Henseleitsolution. The contractionability of the organ is tested first and then, the precontraction with KCl is applied. The NO synthesis in endothelialthoracic aorta is halted by the application of L-NAME. The chemicals are applied cumulative with the dosages between 1×10^{-9} - 3×10^{-4} M. The contraction-relaxation responses were recorded by using isometric transducer.

The meaning full differences were found between groups with the certain dosages used for contraction. The highest relaxation response were obtained in CAPE applied preparates. The relaxation order then was as SG-Benz, Atorvastatin Ca and APDTC from high tolow. As a result, the dosage dependent responses were observed for all the chemicals used.

Key Words: Aort, Hypertension, L-NAME, Rat, Atorvastatin, CAPE, Acridin, Sulfonamide, Ppyrolidine.

TEŞEKKÜR

Bana çalışma imkanı sağlayan, her zaman bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabır ve hoşgörü ile aktaran, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. M. Kasım ÇAYCI' ya en derin saygılarımla beraber sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bize öncülük eden saygı değer Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU hocama teşekkür ederim.

Tez arkadaşlarım Biyolog Volkan MERCAN, Yüksek Lisans Öğrencisi Hülya KÖKDAŞGİL ve Biyolog Okan Ali İNAN' a laboratuvar çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

SG-Benz maddesinin temin edilmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Muharrem Kaya ve Uzman Ramazan Ulus' a teşekkür ederim.

Üzerimde sonsuz emekleri olan her zaman destek ve sevgileriyle yanımda olan babam, annem ve canım kardeşim Sema' ya, ayrıca beni hiçbir koşulda yalnız bırakmayan, ilgi ve destekleriyle her daim benimle olan sevgili dostlarım Yüksek Lisans Öğrencisi Tülin KORKMAZ' a, Biyolog Mine YAVUZ' a ve Asiye KORKMAZ' a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Daha Önceki Çalışmalar	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Düz Kas.....	4
2.1.1. Aort	9
2.2. Hipertansiyon	12
2.3. Nitrik Oksit (NO)	16
2.3.1. Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve L-NAME	19
2.3.2. Hipertansiyonda nitrik oksit ve oksidatif stres:.....	21
2.4. Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE).....	21
2.5. Amonyum Pyrolidin Ditiokarbomat (APDTC).....	27
2.6. Atorvastatin Kalsiyum	29
2.6.1. Endotelial NOS' un stimülasyonu.....	30
2.6.2. Düz kas hücrelerindeki migrasyon ve proliferasyonun inhibisyonu	31
2.6.3. Koroner arter hastalığına etkisi	31
2.6.4. Statinlerin kan basıncı üzerine olan etkileri	31
2.6.5. Statinler ve yeni gelişmeler	32
2.7. N-(Diaminomethylene)-4-(1,8-Dioxo-9-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroacridin - 10(9H)-YL)Benzenesulfonamide (SG-Benz)	32
2.7.1. Akridin	32
2.7.1.1. İnterkalatör ajan olarak kullanımları	33
2.7.1.2. Kanser tedavisinde kullanımları.....	33
2.7.1.3. Antimalaryal tedavide kullanımları.....	34
2.7.1.4. Alzheimer tedavisinde kullanımları	34
2.7.2. Sülfonamid	35
2.8. Dimetil Sülfoksit (DMSO).....	37

İÇİNDEKİLER (devam)

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1. Deney Hayvanları	39
3.2. Kullanılan Madde Ve Aletler	39
3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	39
3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	39
3.2.2.1. Diğer gereçler.....	40
3.3. Çözeltilerin Hazırlanması.....	40
3.3.1. Krebs-henseleit çözeltisi	40
3.3.2. Atorvastain Ca' nın hazırlanması.....	41
3.3.3. SG-Benz' in hazırlanması	41
3.3.4. CAPE' nin hazırlanması.....	41
3.3.5. APDTC' nin hazırlanması.....	41
3.3.6. L-NAME' nin hazırlanması	41
3.3.7. KCl' nin hazırlanması	41
3.4. Hayvanı Deneye Hazırlama	42
3.5. Cerrahi İşlem Ve Deney Protokolü	42
3.6. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. KCl İle Kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine CAPE' nin Etkisi	44
4.2. KCl İle Uyarılmış Aort Düz Kası Üzerine APDTC' nin Etkisi	45
4.3. KCl İle kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine Atorvastatin Ca' nın Etkisi	46
4.4. KCl İle Kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine SG-Benz' in Etkisi.....	47
5. TARTIŞMA	48
KAYNAKLAR DİZİNİ	54
EKLER	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aort' un dallanması.....	10
2.2. Aort damar duvarı tabakaları	11
2.3. Nitrik oksit sentezi	19
2.4. L-NAME' nin molekül formülü.....	19
2.5. CAPE' nin molekül formülü	22
2.6. Hücrelerdeki oksidatif ve antioksidatif sistemlerin şeması.....	23
2.7. NF-κB sinyal yolunun aktivasyon mekanizması	25
2.8. APDTC' nin molekül formülü	27
2.9. Atorvastatin Ca' nın molekül formülü	29
2.10. Sülfonamid etki mekanizması.....	37
2.11. DMSO' nun molekül formülü	37
4.1. 10 ⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasının maddelere oluşturduğu cevaplar.....	43
4.2. 10 ⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasında Kafeik asit fenil ester'in dozlara göre gevşeme cevapları (%).....	44
4.3. 10 ⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasında APDTC' nin dozlara göre gevşeme cevapları (%).....	45
4.4. 10 ⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasında Atorvastatin Ca' nın dozlara göre gevşeme cevapları (%).....	46
4.5. 10 ⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasında SG-Benz' in dozlara göre gevşeme cevapları (%).....	47

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kan basıncı sınıflandırması.....	13
2.2. Etki sürelerine göre sülfonamidler.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
CAPE	Kafeik Asit Fenil Ester
SG-Benz	N-(diaminomethylene)-4-(1,8-dioxo-9-phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin-10(9H)-yl)benzenesulfonamide Ammonyum Pyrolidin Dithiyokarbomat
APDTC	
AP	Aksiyon Potansiyeli
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IP3	İnozitol Tri Fosfat
MLCK	Miyozin Hafif Zincir Kinazı
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
PIP ₂	Fosfatidilinozitol 2,4-Bifosfat
DAG	Diaçilgliserol
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
CaM	Kalmodulin
PIP ₂	Fosfatidil İnozitol 2,4-Bifosfat
VDK	Vasküler Düz Kas
KB	Kan Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
HP	Hipertansiyon
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
RVLM	Rostral Ventrolateral Çekirdek
NTS	Nukleus Traktus Slitarius
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistem
EDFR	Endotelyum Deriverid Relagsing Factor
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
sGC	Siklik Guanilaz Siklaz
cGMP	Siklik Guanazin Mono Fosfat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
L-NAME	L-Ng-Nitroarginine Methyl Ester
L-NMMA	N-Monometil L-Arjinin
L-NA	N-Nitro L-Arjinin
L-NIO	N-İminoetil 1 Ornitin
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismütaz
DMSO	Dimetil Sülfoksit
MDA	Malondialdehit
LPS	Lipopolisakkarit
COX	Siklooksijenaz
PGE2	Prostaglandin
TAK	Total Antioksidan Kapasite
MDHZ	Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
MHZF	Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
SR	Sarkoplazmik Retikulum

1. GİRİŞ

Hipertansiyon sistolik ve diastolik basıncın sağlık kuruluşlarınca belirlenen düzeyin üzerinde çıkması durumudur. Özellikle kardiovasküler sistem için önem arz etmektedir. Bu nedenle birçok kardiovasküler hastalığın temelinde bulunduğu bilinmektedir (Oparil ve Weber, 2006).

Oksidatif stres organizmada prooksidan ve antioksidan dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oluşan radikaller hücre bileşenlerinde hasara yol açar. Hasar sonucunda ise, kanser, hipertansiyon gibi birçok hastalık ortaya çıkar. Antihipertansif olarak kullanılan bir ilacın antioksidan özelliği önem taşımaktadır (Göçer, 2011).

Atorvastatin Ca, Kafeik Asit Fenil Ester ve Amonyum Pyrrolidin Dithiokarbomat maddeleri antioksidan etki gösteren maddelerdir. Ayrıca SG-Benz, akridin ve sülfonamit bileşiklerinden sentezlenmiş olup, yapısında bulunan sülfonamit antihipertansif bir bileşiktir.

Statin kullanımı, hiperkolesterolemik ve hipertansif bireyler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda kan basıncında azalmanın gözlenmesi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile bu alanda çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Yapılan bir çalışmada, ratlarda diltiazemle oluşturulan hipotansif etkiyi atorvastatinin kuvvetlendirdiği görülmüştür (Kültürsoy, 2001).

Statinler, upregülasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve TG miktarında azalma olurken HDL miktarında artma meydana gelir (http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ferhan_aytug.pdf; Kültürsoy, 2001). Yüksek HDL antioksidan etki gösterir. Ayrıca LDL' nin oksidasyon yapma becerisini çeşitli mekanizmalarla azaltır. Atorvastatinin direkt antioksidan potansiyelleri olduğu gösterilmiştir (http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ferhan_aytug.pdf).

Akridin bileşikleri; kalp rahatsızlıklarında, hipertansiyon rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılırlar (Ulus, 2012). Ayrıca SG-Benz' i oluşturan diğer bileşik sülfonilamidler, antiglokom, antitiroit, bazı antikanser, antihipertansiyon ve hipoglisemik yeni ilaçların gelişmesinde büyük bir role sahiptirler (Maren, 1967; 1976; Drew 2000; Owa ve Nagasu., 2000).

Hücrelerin inflamatuvar ve proliferatif cevabında rolü olan çeşitli genlerin ekspresyonu, transkripsiyonel seviyede nükleer faktör- κ B (NF- κ B) tarafından regüle edilir (Çeçen, 2010).

APDTC; antioksidan özelliğe sahip bir bileşik olup NF- κ B' nin inhibitörüdür. Ayrıca, immün ya da enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rolü olan NF- κ B aktivasyonu ile iNOS

transkripsiyonunun ilişkisini açığa çıkaran araştırmalar APDTC' nin başka bir yönünü gösterir. Bu durum, APDTC' nin patolojik süreçlerde aşırı artan NO üretimini iNOS ekspresyonunu engellemek suretiyle azaltmasıdır (Parlak, 2009). NF- κ B' yi inhibe etmesine bağlanabilse de, APDTC NF- κ B' nin etkilerinden bağımsız olarak, süperoksid dismutaz gibi endojen antioksidanların gen ekspresyonunu aktive etme potansiyeline sahiptir (Aras, 2008). Son çalışmalar, aynı zamanda oksidatif strese karşı hücre korunması sağlayan APDTC' nin hemoksijenaz-1 (HO-1)' in en etkili uyarıcılarından olduğunu göstermektedir (Esmaili ve Yazdanparast, 2004).

Hipertansiyona eşlik eden bazı hastalıklarda, semptomlar beta reseptör blokajıyla daha da kötüleşebilir (Frishman, 1998). Giderek artan dozlarda β bloker ve kombine α - β bloker kullanımı, su ve tuz retansiyonuna neden olabilir. Ortaya çıkan bu durum diüretik kullanımını beraberinde getirir. β ve α blokerlarla yapılan tedavilerde ek önlemler alınması gerekmektedir. Bunun gibi çoğul tedavi yerine tekil tedavi gerektirecek ilaçlar daha yararlı olabilir (Okutucu ve Aytemir, 2008; Yıldız ve Kaya, 2006). Son yıllarda ulaşılan sonuçlar beta reseptör antagonistlerinin zorlayıcı endikasyonların yokluğundaki primer hipertansiyon hastalarında birincil olarak seçilmemesini düşünen yayınlar artmaktadır. Nitekim Haziran 2006'da güncellenen İngiliz NICE (National Institute For Health And Clinical Excellence) hipertansiyon kılavuzunda ilk sırada kullanılan ilaçlar arasından çıkarılmıştır (Okutucu ve Aytemir, 2008). Bu bilgiler ve yaklaşımlar yeni kullanılacak maddelere yönelmeye neden olmuştur. Bu nedenle CAPE, Atorvastatin Ca, APDTC ve SG-Benz maddelerinin KCl ile kastırılan torasik aortta kasılma ve gevşeme cevaplarını nasıl etkileyeceğini araştırmayı amaçladık.

1.1. Daha Önceki Çalışmalar

Maffia ve arkadaşlarının balon anjioplasti ile vasküler hasar oluşturdukları rat modeli çalışmasında CAPE kullanarak tedavi ettikleri gruplarda, CAPE' in NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek neointima formasyonunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Böylece CAPE kullanımının insanlarda restenozun önlenmesi için tedavide bir seçenek olabileceğini düşünmüşlerdir (Maffia vd., 2002).

Cicala ve arkadaşları, izole rat torasik aortunda yaptıkları çalışmada, CAPE' nin hem konsantrasyona hem de endotele bağımlı olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından kalsiyum girişini inhibe etmek yoluyla relaksasyon yaptığını gözlemlemişlerdir (Cicala vd., 2003).

Laudi ve arkadaşları pulmoner hipertansiyon olan ratlarda atorvastatin günlük dozda (1 ve 10 mg/kg⁻¹ gün) verildiğinde pulmoner artelyel basıncının ölçülmesini sağlayan pulmoner

arter akım hız zamanını bazal durumuna göre önemli derecede azalttığını saptamışlardır (Laudi vd. 2007).

Parlak' ın sıçan karaciğerinde yapmış olduğu çalışmada, MCT aracılıklı hepatotoksisitede APDTC' nin; lipit peroksidasyonunu inhibe ettiğini, karaciğerde hemoraji ve konjesyonu azalttığını, enflamasyonu azalttığını, yağlanmayı azattığını ve kollajen artışını engellediğini göstermiştir. Ayrıca APDTC ile tedavi edilen sıçanlarda, TAK (total antioksidan kapasite)' da da anlamlı bir artış saptanmıştır (Parlak, 2009).

Alp ve arkadaşlarının çalışmasında; NA, ET-1 ve K⁺ konsantrasyon bağımlı kasılmalar oluşturmuş ve ET-1' in en güçlü kasılmayı oluşturduğu gözlenmiştir. Bulgular, atorvastatin kısa süreli inkübasyonun incelenen spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini konsantrasyon bağımlı olarak inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Atorvastatinin düşük konsantrasyonları (10⁻⁷ – 10⁻⁶ M) kastırıcı ajanların özellikle düşük konsantrasyonlarına karşılık gelen kasılmaları azaltırken, atorvastatinin daha yüksek konsantrasyonlarının (10⁻⁵ – 10⁻⁴ M) kastırı ajanların max. etkilerinde belirgin inhibisyona neden olduğu gözlenmiş olup bu veriler atorvastatinin çok kısa bir sürede vasküler reaktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir (Alp, 2002).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Düz Kas

Kas hücreleri kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çeviren özelleşmiş hücrelerdir. Adenozin trifosfattaki enerjiyi kullanarak güç oluşturur veya iş yaparlar. İş çeşitli formlarda, hareket, kan pompalama ve peristaltik hareket gibi, olduğundan çeşitli tipte kaslar gelişmiştir. Vücutta üç kas tipi mevcuttur:

- İskelet kası
- Düz kas
- Kalp kası

Vücutta otonomik çalışan yapılardaki motorik veya mekanik fonksiyonlar düz kaslar tarafından yerine getirilir. Düz kas hücresi genelde, çizgili kas hücresine veya lifine göre daha incedir. Çapı genellikle 2-5 µm aralığında, boyu ise 20-500 µm aralığında bulunur (Çaycı, 2002). Düz kaslar motiliteyi sağlamak veya bir organın boyutlarını değiştirmek için kuvvet geliştirirler veya kısırlırlar. Aynı zamanda organ boyutlarını korumak adına tonik kasılmalar gerçekleştirirler (Berne vd, 2008).

Düz kaslar tek üniteli ve çok üniteli olmak üzere ikiye ayrılır. Tek üniteli düz kaslar; visseral düz kas olarak da adlandırılır ve iç organların çeperlerinde bulunur. Örneğin; uterus, üreter ve bağırsak gibi. Kas lifleri genellikle demet ya da tabakalar halindedir. Hücrelerin birçok noktada birbirine değmesiyle oluşan yarık bağlantılardan (gap junctions), iyonlar bir hücreden diğerine kolayca geçerler (Çaycı, 2002; <http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>). Böylece, bir hücrenin elektriksel uyarılmasını komşu düz kas hücrelerinin uyarılması takip eder. Bir hücreden diğerine yayılan aksiyon potansiyellerine cevaben kasılırlar. Bu kas tipinde kendi kendine uyarıcı meydana getiren bölgeler bulunur. Bu bölgelere pacemaker adı verilmektedir (http://www.itf.istanbul.edu.tr/fizyoloji/Ogretim_Uye_ve_Yardimcileri/Nesrin_Ertan/Duz_Kaslar.pdf). Çok üniteli düz kaslar; multiunit olarak da bilinir. Büyük damarların düz kasları, trakeada kıkırdak uçları arasında yer alan trachealis kası, gözde iristeki dilatör düz kaslar ile ciltteki pilomotor düz kaslar buna örnektir (Kayaalp, 1993; Guyton vd, 1996). Aynı ayrı düz kas liflerinden oluşurlar ve her bir lif iskelet kasında olduğu gibi tek bir sinir sonlanması ile innerve edilir (<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>). Bu kaslar sempatik ve parasempatik sinir sisteminin uyarısıyla

çalışırlar(http://www.itf.istanbul.edu.tr/fizyoloji/Ogretim_Uye_ve_Yardimcilari/Nesrin_Ertan/Duz_Kaslar.pdf). Visseral düz kaslarda iskelet kasındaki gibi aksiyon potansiyeli (AP) oluşurken, çok birimli olanlarda normalde AP olmadığı düşünölmektedir (<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>).

Düz kasların kontraktıl elemanları, diğler kas tiplerinde de mevcut olan aktin ve miyozin filamentleridir. Diğler kas tiplerinden farklı olarak sarkomer bulundurmazlar. Hizalı bir şekilde sıralanmadıkları için mikroskopta çizgili bir yapı göstermezler. Bireysel hücrelerin örgütlenme şekli diğler kas liflerinden farklıdır. (Çaycı, 2002). Hücreler tek nukleusludur. Sarkoplazmik retikulum çok az gelişmiştir, T (transvers) tübülleri bulunmaz. Aktin filamentlerinde troponin proteini yoktur (<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>). Kaldesmon ve kalponin isimli iki farklı protein içerirler (http://www.itf.istanbul.edu.tr/fizyoloji/Ogretim_Uye_ve_Yardimcilari/Nesrin_Ertan/Duz_Kaslar.pdf). Ayrıca bu kas tipinde hızlı sodyum kanalları da bulunmaz (Berne, 2008). Miyofilamentler sarkolemanın iç yüzeyine belirli yerlerden yapışmışlardır. Hücrenin boyu kasılma ile kısalmaktadır. Yavaş ve uzun sürelerde kasılma yapmaktadırlar. Dolayısıyla daha az enerji harcarlar. Otonom sistemin sempatik ve parasempatik sinirleriyle uyarılırlar. Ancak düz kaslarda iskelet kaslarındaki gibi sinir-kas bağlantısı bulunmaz (<http://w2.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1219/unite08.pdf>). Daha uzun süre kasılmalar, sarkomer sonu olmadığından miyozinin aktin üzerinde daha rahat bir şekilde kaymasından kaynaklanmaktadır (<https://dl.dropboxusercontent.com/u/2671687/DESLER/dersler2008/duzkas.pdf>).

Aktin ve miyozin filamentleri yoğun cisimcikler denen bağlanma noktaları sayesinde bir arada tutulurlar. Aktin filamentinden yaklaşık 10-15 kat daha az miyozin filamenti bulunur. Yoğun cisimciklere bağlanmış halde iki aktin filamenti arasında bir miyozin filamenti bulunur (Kayaalp, 1993; <http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>).

Düz kasın aktivitesi, otonom sinirler, hormonlar, nörotransmitterler, lokal olarak oluşan sinyal maddeleri ve diğler kas hücreleriyle bileşkeler tarafından kontrol edilir (Berne vd, 2008). Hormonlar, nörotransmitterler ve lokal doku öğeleri AP olmadan düz kası uyarılırlar. O₂ azlığı, CO₂ artması, H⁺, adenozin, laktik asit ve K⁺ iyon derişimlerinin artması, Ca⁺² iyon azalması, nitrik oksit (NO), vücut ısısının düşmesi lokal vazodilatasyon yaratan unsurlardır. Norepinefrin, epinefrin, asetilkolin, anjiotensin II, vazopressin, endotelin ve adenozin ise hormonlar ve nörotransmitterlere örnektir. Yerel unsurlar, hormonlar ve nörotransmitterler, düz

kas hücresinde uyarıcı veya baskılayıcı yönde cevap veren reseptörler üzerinden etki ederler. Çoğunlukla hormon almaçları Na^+ veya Ca^{+2} kanallarını açarak AP olmadan depolarizasyon yaparlar ve baskılayıcı yönde hiperplarizasyon yapabilirler (<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>).

İskelet kasına benzer şekilde, düz kasın kasılması hücre içi kalsiyumun yükselmesine cevaben meydana gelir. Bununla birlikte, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artışın aktin filamentini etkilediği (yani kasılmanın aktin tarafından düzenlendiği) iskelet kasının tersine, düz kasta hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış miyozini etkiler (yani kasılma olayı miyozin tarafından düzenlenir) (Berne vd, 2008). Ayrıca kasılma enerjisi ATP' nin ADP' ye hidrolizi sayesinde karşılanır. Kalsiyumun çoğu, sarkoplazmik retikulum az gelişmiş olduğundan, ekstrasellüler sıvıdan gelir. Nörotransmitterler, hormonlar ikinci habercileri kullanarak Ca^{+2} kanallarını açar ve Ca^{+2} ekstrasellüler sıvıdan girer. Bazı düz kaslarda da voltaja duyarlı Ca^{+2} kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli meydana gelir. Düz kaslarda kasılma, kalsiyum ve aksiyon potansiyeli ile doğrudan ilişkilidir. Aksiyon potansiyeli süresi çizgili kastan daha uzundur. Bu nedenle kasılmanın başlaması için geçen süre yaklaşık 10 ms'dir. Maksimum kasılma ise 500 ms sonra görülür (http://www.itf.istanbul.edu.tr/fizyoloji/Ogretim_Uye_ve_Yardimcileri/Nesrin_Ertan/Duz_Kaslar.pdf).

Ca^{+2} iyonlarının, AP ya da başka herhangi bir uyararla hücre sitoplazmasına girmeleri ile derişimleri artar. İskelet ve kalp kasında bulunan T tübülleri bu kas tipinde olmadığından Ca^{+2} iyonlarının içeriye girişi caveoli adı verilen çukurcuklar yardımıyla olur (<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>). Hücre içi kalsiyumdaki artış, miyozindeki düzenleyici hafif zinciri fosforile ederek daha sonra aktin ile etkinleşmesine, böylece kuvvet oluşumuna yol açan bir Ca^{+2} — kalmoduline bağımlı protein kinazı aktive eder. Kalmoduline (CaM) dört kalsiyum molekülü bağlanır. Bu Ca^{+2} — kalmodulin kompleksi miyozinin düzenleyici hafif zincirini fosforile eden miyozin hafif zincir kinazını (MLCK) aktive eder. Miyozin çapraz köprüsünü aktive etmek için bu fosforilasyon işlemine ilaveten ATP de gereklidir. Bu çapraz köprü iskelet kasındakine benzer şekildedir. Aktine tutunmanın ardından çapraz köprü, ince flamenti (aktin) kalın flamentin (miyozin) merkezine doğru iterek kuvvet meydana getirir. Bu anda miyozin başından ADP ve fosfat serbestleşerek ATP' nin bağlanmasına izin verir. ATP miyozinin aktine afinitesini azaltarak miyozinin aktinden ayrılmasını sağlar. Yeni bağlanan ATP' nin enerjisi daha sonra miyozin başında şekil değişikliği meydana getirmede (siklusa yeniden hazır hale getirmede) kullanılır. Böylece çapraz köprü diğer kasılma siklusu için hazırdır. Miyozin çapraz köprü siklusunun

temel basamakları iskelet kas ve düz kas için benzer gözükmeye rağmen, çapraz köprü siklusu kinetikleri düz kas için daha yavaştır (Berne vd., 2008).

Çapraz köprü siklusu miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu azalınca kadar her siklus için bir ATP' nin hidroliziyle devam eder. Ca^{+2} konsantrasyonundaki azalmayla birlikte MLCK inaktif duruma geçer ve çapraz köprüler, miyozin fosfataz tarafından defosforile edilir (Berne vd., 2008).

Düz kastaki ince filamanlar yoğun cisimlere bitişiktir. Miyozin kalın filamanları iki yoğun cisim arasında kalır ve iskelet kasın sarkomerindeki kalın ve ince filamanların üst üste binmesine benzer şekilde, ince filamanın üstünü kaplar. Düz kas miyozini ve iskelet kası miyozini farklı genlerin ürünleri olup, farklı amino asit dizilimine sahiptirler. İskelet kası miyozininden farklı olarak düzenleyici miyozin hafif zinciri fosforile edilmediği sürece düz kas miyozini aktin ile etkileşemez. Ayrıca, iskelet kasında kasılmanın aktin düzenlenmesinde rol oynayan tropin düz kasta mevcut değildir (Berne vd., 2008).

Fazik ve tonik kasılmalar: Fazik kasılma sırasında miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu, çapraz köprü fosforilasyonu ve kuvvet en yüksek değerlerine ulaşırlar, sonrasında taban değerine geri dönerler. Tersine, tonik kasılma sırasında miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu ve çapraz köprü fosforilasyonu başlangıçtaki zirveden sonra azalır, fakat taban değerine dönmez. Bu dönemde kuvvet hafifçe artar ve yüksek bir düzeyde kalır. Çapraz köprülerin sadece %20 – 30' unun fosforile edilmesiyle kuvvet sürdürülür, böylece ATP kullanımı düşer (Berne vd., 2008).

Mandal mekanizması; kuvvetin düşük enerji tüketimiyle sürdürüldüğü tonik kasılma durumudur. Yani, düz kas bir kez tam kasıldığında, kasın aktivasyon derecesi başlangıç değerinin altına gerilemesine rağmen dokunun kasılma gücünü sürdürebilmesi durumudur (Berne vd., 2008).

Mandal mekanizması miyozin hafif zincirinin defosforilasyonunun yansıtır. Miyozin hafif zinciri fosforile edildiğinde miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu yüksek kaldığı sürece çapraz köprü tekrar tekrar siklus yapmayı sürdürür. Bununla birlikte, bağlı çapraz köprü miyozin fosfatazla defosforile edilirse çapraz köprünün yeniden siklus yapma hızı azalır. Çapraz köprünün ardı ardına yeni siklus yapma hızının azalması, çapraz köprülerin daha yavaş ayrılmasındandır ve yeni siklusun başlayabilmesi için miyozin hafif zinciri yeniden fosforile edilmelidir. Miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu yüksek olduğunda çapraz köprülerin büyük bir kısmı fosforile edilir ve kılma hızları veya kuvvet gelişme hızı kısmen yüksektir. Tonik

kasılmalar sırasında miyoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu azaldığında çapraz köprünün defosforile edilme ve bitişik, kuvvet oluşturan yapıda daha fazla zaman harcama olasılığı artar. Bununla birlikte miyozin hafif zincirlerinin düşük hızda Ca^{+2} bağımlı fosforilasyonu, kasılma için gereklidir. Ca^{+2} konsantrasyonu CaM' a bağlanmak için ve miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonu için gerekli olanın altına inerse kas gevşer (Berne vd., 2008).

Düz kas kasılmasının sonlanması ve gevşeme: Kalsiyum iyon konsantrasyonu hücre dışına veya sarkoplazmik retikulumu geri pompalanma ile eşik değer altına düştüğünde kalsiyum kalmodulinden ayrılır. Miyozin fosfataz enzimi miyozin hafif zincirden fosfatı koparır. Bu olaya defosforilasyon adı verilir. Miyozinin ATPaz aktivitesi azalır. Defosforile miyozin başının aktinden ayrılması sonucunda ise döngü ve dolayısıyla kasılma durur (Kayaalp, 1993).

Eksitasyon ve kontraksiyonun Ca^{+2} ile elektromekanik ve farmakomekanik kenetlenmesi: Düz kaslarda, kasılma olabilmesi için yani sarkoplazmik Ca^{+2} düzeyinin belirli bir eşik değer üzerine yükselebilmesi için, mutlaka depolarizasyon olması gerekmez. Bu kaslar hiç depolarizasyon olmaksızın da fizyolojik etkenler tarafından kasılabilirler (nöromedyatörler, hormonlar ve otakoidler gibi). Fizyolojik etkenler ve onların etkisini taklit eden ilaçlar tarafından depolarizasyon meydana gelmeksizin düz kas hücresinin kasılmasına farmakomekanik kenetlenme denilir (Kayaalp, 1993). Farmakomekanik kenetlenme, düz kas kontraksiyonu doğusunda esas mekanizmadır (Berne vd., 2008). Düz kas kasılmasında elektromekanik kenetlenme olabilmesi için çizgili kastan farklı olarak mutlaka aksiyon potansiyeli şeklinde şiddetli ve hızlı bir potansiyel değişmesi gerekmez, aksiyon potansiyeli yapmayacak kadar zayıf depolarizasyon dalgalanmaları da yavaş bir şekilde kasılmayı sağlayabilirler. Düz kaslarda, yine çizgili kaslardan farklı depolarizasyon esas olarak, Na^{+} akımına değil Ca^{+2} akımına bağlıdır. Bu bakımdan düz kaslar depolarizasyonda Ca^{+2} nın katkısının bulunması nedeniyle kalp kasına benzerler (Kayaalp, 1993).

Düz kas membranında, yoğun biçimde voltaja bağımlı Ca^{+2} kanalları bulunur. Bunlar genellikle yavaş açılıp kapanan L tipi kanallardır. Düz kas hücrelerinde bunlar yanında, reseptörle çalıştırılan kalsiyum kanalları da vardır. Ayrıca bazı düz kaslarda voltaja bağımlı çabuk açılıp kapanan T (transient) tipi Ca^{+2} kanalları bulunur (Kayaalp, 1993).

Farmakomekanik kenetlenme sonucu meydana gelen kasılmanın düz kaslarda en yaygın görülen mekanizması, fosfoinozid hidrolizine bağlı transdükleme olayıdır. Belirli bazı agonistlerin reseptörleri, membranda fosfolipaz C ile bir G proteini aracılığıyla kenetlenmişlerdir. Enzimin aktivasyonu membran fosfolipidlerinden fosfatidilinozitol 2,4-

bifosfat (PIP₂)'nin hidrolizine neden olur. Sonuçta meydana gelen inozitol 1,4,5-trifosfat (İP₃) ve diaçilgliserol (DAG) sitoplazmaya salıverilir. İP₃ ile birlikte çeşitli inozitol tetrafosfat izomerleri oluşur. İP₃ ve diğer inozitol fosfatlar, sarkoplazmik retikulum (SR)' dan ve diğer yerlerden sarkoplazmaya Ca⁺² akışını artırır. İP₃'ün etki yeri SR'dir ve SR membranı üzerinde İP₃ reseptörleri bulunur. Bunların aktivasyonu bu membran üzerindeki özel kalsiyum kanallarını açarak Ca⁺²' un SR'den sitoplazmaya akmasına neden olur (Kayaalp, 1993).

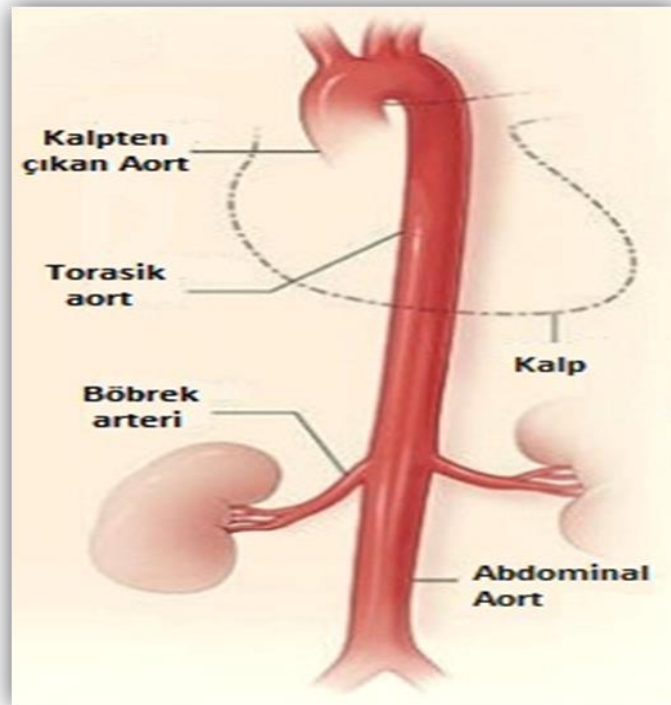
İP₃, fosfoinozidit hidrolizi esasına dayanan farmakomekanik kenetlenme sonucu meydana gelen düz kas kasılmasında, kasılmanın başlangıçtaki kısmından sorumludur. Bunu SR'den salıverdiği Ca⁺² aracılığı ile yapar, ikinci "ikinci ulak" olan DAG'nin, kasılmanın geç ortaya çıkan tonik fazına kalkışı, membrandaki protein kinaz C'yi aktive etmesi ile ilişkilidir. Protein kinaz C'nin aktivasyonu ile düz kasta Ca⁺²' den bağımsız bir şekilde kontraksiyon meydana getirilebileceğini gösteren gözlemler vardır ve bu yanıtlar DAG benzeri etki yapan forbol esterleri ile de meydana getirilebilirler. Bu tür yanıtların; aktive edilen protein kinaz C tarafından, geç faz proteinleri denilen proteinlerin fosforile edilmesine bağlı olduğu bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu proteinlerin de protein kinaz niteliğinde olması mümkün görüldüğünden, protein kinaz C'nin bir kinaz kaskadını tetiklemesi söz konusu olabilir (Kayaalp, 1993).

2.1.1. Aort

Vücutun en kalın atar damarı olup, trakea ve özefagusun önünde yer alır (http://www.umke.org/images/dosyalarim/UMKE_E_T_M_SUNUMLARI/CANAN_KVC_umke_org.pdf).

Sol ventrikülün tabanındaki aorta deliğinden başlar. Vena pulmonalis ile sol atriuma gelen oksijence zengin kan (arterial kan), sol ventriküle ulaşır. Buradan aorta gelir (<http://www.saglik.im/atardamar-sistemi/>). Aortun tabanında bulunan, aort kapak yarım ay şeklindedir ve pulmoner kapakçıklara benzer (Dere, 1999; http://samples.jbpub.com/9781449652609/99069_ch05_6101.pdf). Valvae aortae denilen bu kapakçıklar arka-sağ-sol durumda yerleşmişlerdir (Dere, 1999). Kalp kasılması sırasında kanın sol ventrikülü terk etmesi için açılır. Bu kapaklar kanın sol ventriküle geri kaçmasını da engeller (http://samples.jbpub.com/9781449652609/99069_ch05_6101.pdf). Aort kalpten doğduktan sonra yukarıya doğru yönelir ve buna çıkan aort denir. Çıkan aortdan sağ ve sol koroner damarlar doğar. Çıkan aort kıvrım yapar ve bu kısma aort kavis ya da aort topuzu adı verilir. Bu kavisten baş, boyun ve kollara giden damarlar dallanır. Aort kavisinden, sağ kısımda, trunkus brakiosefalikus adı verilen atardamar ayrılır ve biraz ilerledikten sonra biri boyna biri

sağ kola giden damarlara ayrılır. Aortdan trunkus brakiosefalisin biraz solundan boyunun sol tarafına ve sol kola giden damarlar ayrılır. Aorta kavisinden en solda kaynaklanan damar ise sol arteria subklavia' dır. Aort kavisi 4. Sırt omuru hizasında aşağıya doğru ilerler ve diyaframı geçerek karın boşluğuna girer. Aortun göğüs boşluğunda bulunan ve 4. Sırt omurundan diyaframa kadar olan kısmına torasik aort denir. Torasik aort diyaframı 12. Sırt omuru hizasında geçerek karın boşluğuna geçtiğinde abdomen aort adını alır ve ilerlemeye devam eder. Böylece tüm vücuda yayılır ve oksijence zengin kan tüm dokulara dağıtılmış olur (Drake vd., 2006; <http://www.saglik.im/atardamar-sistemi/>).



Şekil 2.1. Aort' un dallanması (<http://drsuleymanaysel.com/51/83/96/faydali-bilgiler/deneme-basligi/aort-anevrizmasi-nedir/>).

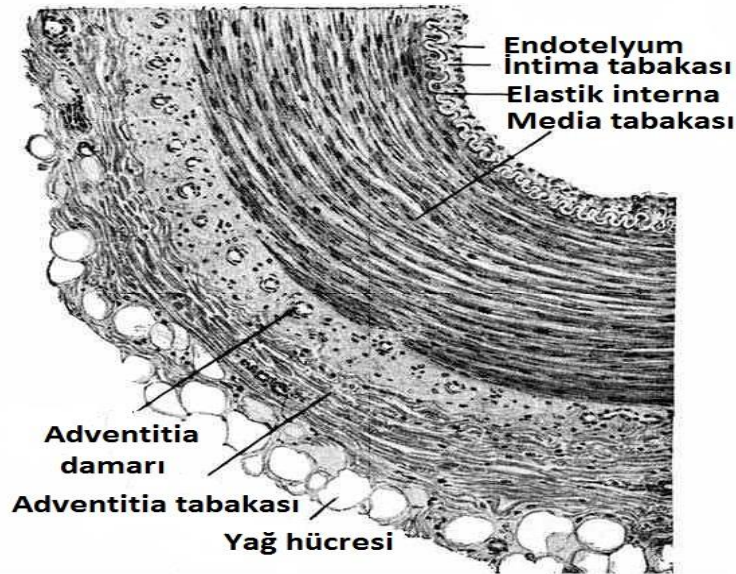
Kan damarları sadece iki tip hücre içerir; endotel hücreleri ve düz kas hücreleri. Bu hücrelere ek olarak kollojen, elastin ve proteoglikan da bulunur. Damar duvarını tunika olarak adlandırılan üç farklı konsantrik doku tabakası oluşturur (Özcan, 2001; Ackermann, 2006).

1.Tunika intima: Lümeneye bakan yüzeyde tek katlı endotel hücre dizisi vardır. Komşu endotel hücreleri birbirleriyle gap junctionlar ile bağlanmışlardır. Endotelin altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokudan oluşan subendotelial tabaka vardır. Bu tabakanın dış

kısımında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika interna oluşur. Subendotelyal tabaka arasında arasına düz kas hücreleri de görülür. Bu tabakada hem bağ doku fibrilleri hem de düz kas hücreleri genellikle longitudinal olarak düzenlenmiştir (Özcan, 2001).

2.Tunika media: Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve kollojen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks düz kas hücreleri tarafından oluşturulur (Özcan, 2001). Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir. Tunika media aortta 500 µ kalınlığına kadar çıkar (Ackermann, 2006).

3.Tunika adventitiya: Bu tabaka daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollojen ve elastik fibrillerden oluşur. Özellikle venlerde, bu tabakada düz kas hücreleri de bulunur. Media tabakasına yakın kısmında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile membrana elastika eksterna oluşur. Bu tabaka çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventisiya içinde vaza vazorum olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Arterlerde bu damarlar daha az sayıdadır ve kalın oldukları için difüzyonla beslenemeyen adventisiya ve media tabakalarını besler. Lenfatik kapiller venlerin media tabakasında, arterlerin ise sadece adventisiya tabakasında bulunur (Williams, 1995; Junquera, 1998).



Şekil 2.2. Aort damar duvarı tabakaları.

Aort, kalbin pompaladığı kanı kapiller yatağa götüren damarlar olan arterlerdendir. Arterler; büyük tip arterler, orta tip arterler, küçük tip arterler ve arterioller olmak üzere dörde

ayrılırlar. Aort büyük tip arter grubuna dâhildir. Bu gruba elastik arter veya iletici arter adı da verilir. Bu tip arterlerin duvarları çaplarına göre incedir. Duvarlarındaki elastik fibriller sistol sırasında uzar, diastol sırasında ise kısalarak kan basıncını korurlar. Tunika intima orta tip arterlere göre daha kalındır. Aortun duvar kalınlığının yaklaşık %20' sini intima tabakası oluşturur. Arterlerdeki elastik membranlar arasında kollajen fibriller ve düz kas hücreleri bulunur. Tunika adventisya tabakası ince olup, farklı yönlerde seyreden kollajen ve elastik fibriller içermektedir. Bu tabadaki kollajen lifler damarın sistolde aşırı dilate olmasını engeller (Özcan, 2001).

Arterlerin media tabakası damarın elastik özelliğinden sorumludur. Düz kas hücreleri ile birlikte bulunan kollajen liflere paralel seyreden elastin lameller görülür. Kasın kontraksiyonu ile stres kollajen liflere aktarılır ve damar duvarı sertleşir. Kasın gevşemesiyle stres elastin lamellere aktarılır ve damar duvarının gevşemesi sağlanır (Nichols ve O' Rourke, 1998).

Vasküler düz kas (VDK) hücreleri kan damarlarını heliks tarzında çevreler ve hücrelerin her biri komşu hücrelerle yarıklı bağlantılar aracılığıyla yaygın elektriksel ve metabolik temas kurarlar. Bu sayede lokal iyon olayları bir kan damarı boyunca kolayca yayılabilir (Ackermann, 2006).

Damarların İnnervasyonu: Duvarlarında düz kas bulunduran kan damarları çok sayıda miyelinli sempatik sinir lifi innerve eder. Bu sinirler norepinefrin içerirler. İskelet kasındaki arterleri parasempatik sinirler de innerve eder. Bu sinirler norepinefrin içerirler. Norepinefrin salınımı damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Efferent sinirler arterlerin media tabakasına kadar giremez. Bu nedenle norepinefrinin media düz kas hücrelerini etkileyebilmesi için içeriye difüze olması gerekir. Buradaki gap junctionlar sayesinde nörotransmitterler daha içteki kas hücrelerine taşınır. Bu şekilde düz kas hücrelerinin tümü birlikte taşınır ve damar lümeninin çapı azaltılır (Snell, 1995; Williams, 1995).

2.2. Hipertansiyon

Kan basıncı (KB): Damar içinde bulunan kanın damar duvarına lateral olarak yaptığı basınçtır.

Sistolik kan basıncı (SKB): Kanın sol ventrikülden aortaya atıldığı esnada kaydedilen kan basıncıdır. Arteriyel basıncın en yüksek olduğu seviyedir. Maksimal kan basıncı (büyük tansiyon) adı da verilir (Özcan, 2001).

Diastolik kan basıncı (DKB): Sol ventrikülün dolması sırasında kaydedilen basınçtır. Ayrıca istirahat halinde oluşan en düşük basınçtır ve minimal kan basıncı (küçük tansiyon) da

denir (Özcan,2001; <http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin-belgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf>).

Nabız basıncı: Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır (Özcan, 2001).

Farklı iki günde en az iki kez yapılan ölçümlerde 18 yaşını geçmiş erişkin bir bireyde sistolik basınç 140 mm Hg ve üzerinde veya diastolik basınç 90 mm Hg ve üzerinde olması durumuna hipertansiyon adı verilmektedir (Chobanian vd., 2003; <http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin-belgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf>). KB'nin değerine göre hipertansiyon (HT) sınıflaması şöyledir:

Çizelge 2.1. Kan basıncı sınıflandırması (Özcan, 2001).

KB SINIFLAMASI	SKB mm Hg		DKB mm Hg
Normal	120	Ve	< 80
Prehiperansiyon	120-139	Veya	80-89
Evre 1 (Hafif HT)	140-159		90-99
Evre 2 (Orta HT)	160-179		100-109
Evre 3 (Şiddetli HT)	≥ 180		≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon (Ish)	≥ 140		< 90

Böbrek hastalığı, kalp damar ve periferik damar hastalıkları hipertansiyonda önemli risk etmenleridir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kan basıncındaki artış ile kalp damar rahatsızlıklarındaki risk arasındaki bağlantıyı göstermiştir. Bu bağlantı herhangi bir eşik değer olmaksızın güçlü, devamlı ve dereceli bir ilişkidir. Bu ilişki erkeklerde, kadınlarda, gençlerde ve yaşlılarda bilinen koroner hastalığı olanlarda veya olmayanlarda, farklı ülkelerde, farklı etnik gruplarda ve ırklarda mevcuttur. Dördüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi (The Fourth National Health and Nutrition Examination Survey) hipertansiyon sıklığının 1999-2000' de %28,7 olduğunu ve oranların 18-39 yaş arası ile 60 yaş ve üzeri arasında değiştiğini, ayrıca kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon sıklığının arttığı en önemli grup 60 ve üzeri olmasına karşın, 1988-1991 yıllarından beri kadınlarda ve tüm yaş gruplarında belirgin ölçüde arttığı dikkate alınması gereken bir olgudur. Hipertansiyon genellikle diğer kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eder ve metabolik olarak dislipidemi, glukoz intoleransı, abdominal obezite ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Hipertansiyon yaklaşık %20 oranında tek başına bulunur. Hipertansiyonu olan kişilerin yaklaşık yarısında, iki veya

daha fazla ek kardiyovasküler risk faktörü mevcuttur (Oparil ve Weber, 2006). Kan basıncı ve kalp damar rahatsızlıkları, böbrek hastalığı ve ölüm oranları arasında normotensif sınırlarda bile kuvvetli pozitif ve bir korelasyon vardır (Fotbolcu, 2004). Bunlara ek olarak aort anevrizması da görülür. (<http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin-belgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf>). Hipertansiyonun neden olduğu kalp damar hastalıklarına bağlı tüm ölümler değerlendirildiğinde, kan basıncını düşürücü tedavi ile %25 düzeyinde bir azalma elde edildiği görülmektedir (Öngen, 2005).

Fizyopatolojide ve pratik uygulamada kullanılan HT sınıflaması kısaca şöyledir:

Esansiyel (Primer, İdiyopatik, Sistemik) HT: Tam olarak açıklanamamış nedenlerle KB' nin normal kabul edilen değerlerden sürekli olarak yüksek olması durumudur. Hastaların %90-95' i bu gruba girer.

Sekonder (İkincil) HT: Ekzojen veya endojen bir nedenden dolayı KB' nin yüksekliğidir.

Dirençli (Rezistans) HT: Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemlerine rağmen KB' nin normal sınırlara getirilememesi durumudur.

Gestasyonel HT: Gebelik döneminde oluşan KB yüksekliğidir.

İzole Sistolik HT: DKB normal sınırlarda iken SKB' nin yükseldiği karakterize bir hipertansiyon çeşididir.

Epizodik HT: KB' nin nöbetler halinde yükselmesiyle olur. Nöbet aralarında tansiyon normaldir.

Beyaz önlük (White coat, Alerting reaction) HT: Hastanelerde kan basıncı ölçülen hastalarda heyecana bağlı oluşan tansiyondur (Özcan, 2001).

Hipertansiyon Etiyolojisi

Sistolik ve Diyastolik HT

Esansiyel HT

Sekonder HT

renal

endokrin

aort koarktasyonu
gebeliğe bağlı hipertansiyon
nörolojik hastalıklar
cerrahiye de içeren akut stres
intravasküler volümün artması
aşırı alkol, nikotin, ilaçlar
vazodilatör doku enzimlerinin eksikliği
aşırı tuz alımı
milk-alkali sendromu, D hipervitaminozu
Sistolik HT
Kardiyak output' un artması
Aortun rijiditesi (Özcan, 2001).

Esansiyel hipertansiyonun oluşmasında etkili faktörler çeşitlidir ve bunlar kan basıncının düzenlenmesini de doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedirler. Kan basıncının düzenlenmesi kardiyovasküler, renal, nöral ve endokrin sistemlerin bir bütün içerisinde çalışmasını gerektirmektedir. Hipertansiyon, ortalama kan basıncı düzeyinin ayarlanamaması sonucu ortaya çıkan bir sorundur. Bunun sonucunda kalpte, kan damarlarında ve böbreklerde hasarlar ve sorunlar meydana gelmesi nedeniyle klinik olarak önemli bir konudur.

Kan basıncı temel olarak damar sistemi aracılığıyla kanın taşınmasında ve tüm doku ve hücrelere iletimini sağlayan itici bir güçtür (Oparil ve Weber, 2006). Tüm memeliler temel olarak aynı dolaşım sistemine sahiptirler ve kan basıncı kontrol sistemleri de önemli oranda aynıdır. Memelilerde aort kökü ortalama kan basıncı temelde birbirine yakın olarak düşünülür ve yaklaşık 100 mmHg' dir (Pattersen vd., 1965).

Beyin perfüzyonunu sağlamasına ek olarak, kan basıncı diğer organ ve tüm vücut fonksiyonlarının en iyi şekilde korunmasında anahtar rol oynar. Starling 1909 yılında total vücut sodyumu ve su dengesinin kısmen renal arter perfüzyon basıncı ile düzenlendiğini bulmuştur. Bu görüş sonraki araştırmacılar tarafından daha da geliştirilmiştir. En dikkat çeken Guyton ve arkadaşları tarafından ileri sürülen ve kan basıncı ile sodyum dengesinin basınç natriüresisi ile ilgili görüşüdür: perfüzyon basıncı yükseldiğinde böbrekte sodyum atılımı artar ve hücre dışı

sıvı ve kan volümleri arteryal kan basıncını başlangıçtaki değere döndürecek miktarda azalır. Kan basıncının tuza duyarlı olması, önemli bir biyolojik ihtiyacı karşılar ve sodyum dengesinin diğer bir önemli fizyolojik düzenleyicisi olan TGF' ye ait bir sorun olduğunda sodyum dengesinin devamını sağlar. Kardiyovasküler-renal denge (homeostatik) mekanizmalarının yüksek oranda bütünleşmiş olması önemlidir (Oparil ve Weber, 2006).

Postsinaptik reseptörler: $\alpha 1$ adrenerjik reseptörleri adrenerjik sinapslarda bulunmakta ve IP3 oluşumunu artırır, böylece Ca artışı meydana gelir ve damar düz kaslarının postsinaptik membranlarının uyarılması sonucu vazokonstriksiyona neden olur (Bronş damarında bulunmadığı için bronşlarda etkisi yoktur). İntrasinaptik rolüne ek olarak, α -2 reseptörleri, endotel, trombosit, lökosit ve fibroblastlarda da bulunur. $\beta 1$ reseptörleri ağırlıklı olarak kalp ve böbreklerde bulunmasına karşın, β -2 reseptörleri düz kaslarda, endotel ve perisinaptik sinir membranlarında bulunur. B-2 reseptörlerinin uyarılması-genellikle epinefrin ile- direkt olarak vazodilasyona neden olur (Oparil ve Weber, 2006).

Yüksek basınç baroreseptörleri: İki farklı inhibitör baroreseptör refleks uyarı sistemi vardır: birinci arteriel sistemdeki değişikliklere cevap vermekte, diğeri ise kardiyak hacim ve doluma yanıt vermektedir (Oparil ve Weber, 2006).

2.3. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit; güçlü bir vazodilatör, önemli bir sinyalleme ajanı, atipik bir nörotransmitter ve çevresel bir toksin olan gaz yapısında bir moleküldür.

Çoğu hücre dışı sinyal, hedef hücre yüzeyindeki almaçlara bağlanan hidrofilik moleküller olsa da bazı sinyal molekülleri hedef hücre zarından kolaylıkla geçebilecek kadar hidrofobik ve küçüktür. Bunlar bir kez içeri girdikten sonra özgün bir hücre içi proteinin etkinliğini düzenlerler. Buna örnek hem hayvan hem de bitkilerde sinyal molekülü olan NO' dur (Alberts vd., 2008).

İlk kez 1980 yılında Furchgott ve Zawatzki tarafından asetilkolinin oluşturduğu vazodilasyonun damar endotelinden kanaklanan bir humoral faktöre bağlı olduğu ileri sürülmüş ve endotel kaynaklı gevşetici faktör EDRF (Endothelium-Derived Relaxing Factor) olarak adlandırılmış(Paşaoğlu, 2011; Griffiths, 1991). Daha sonra yapılan çalışmalarda EDRF' nin nitrik oksit (NO) veya benzeri bir molekül olabileceği ileri sürülmüş NO sentezinin L-arginin' in terminal azot grubu ile moleküler oksijenden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile gerçekleştiği gösterilmiştir (Palmer, 1988; Moray vd., 1996).

Yakın geçmişe kadar hakkında yeterli bilgi bulunmayan, yalnızca damar duvarında bir bariyer olarak bilinen endotel, organizmanın en büyük organı özelliğini taşımaktadır. Vazomotor tonusun sağlanmasında, homeostazisde, vasküler hücre büyümesinde, inflamasyon cevaplarında önemli etkiler göstermektedir. Endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu; immunolojik hastalıklar, ateroskleroz, diyabet ve hipertansiyon gibi önemli hasarlar oluşmaktadır. Uzun bir süre EDRF etkisini neyin oluşturduğu konusunda çalışmalar yapılmış ve NO ya da benzeri moleküller olduğu 1980'li yıllarda saptanmıştır (Snell, 1995; Nichols ve O' Rourke, 1998; http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin_belgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf).

Asetilkolin, ADP, ATP, anjiotensin II, noradrenalin, araşidonik asit, substans P, histamin, bradikinin, serotonin, endotelin, trombin, vazopressin gibi bazı maddeler NO salgılanmasını uyaran etkenlerdendir. Yarı ömrü oldukça kısa olan NO' un etkisi lokal olup kısa sürmekte ve derhal inaktif hale geçmektedir.

Canlılarda NO, L-arjininin L-strüline dönüşümü ile oluşur ve bu reaksiyonu nitrik oksit sentaz (NOS) katalizlemektedir. NO sentezini katalizleyen NOS üçe ayrılır:

nöronal NOS (nNOS)

indüklenebilir NOS (iNOS)

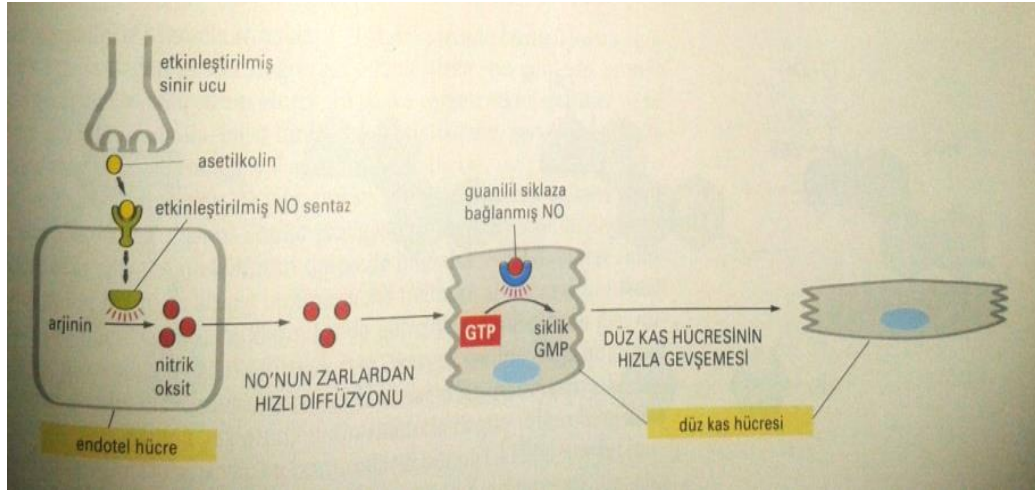
endotelyal NOS (eNOS)

Bu enzimlerden nNOS ve eNOS'a beraber yapısal NOS da denilmektedir. Kalsiyuma bağımlı olan nNOS ve eNOS canlılarda sürekli olarak belirli miktarlarda aktivite gösterirken, iNOS bazı sitokinlerin uyarısıyla NO üretmektedir (Williams vd., 1995; Junquera, 1998). NOS enzimlerinin her üç formu da katalizledikleri substrat, içerdiği prostetik gruplar ve koenzimleri bakımından ortak özellik gösterirler. nNOS ve eNOS'ın aktiviteleri kalsiyum/kalmodulin (Ca^{+2}/CaM) bağımlıdır. Kalmodulin iNOS izoformunun bir alt birimi olup enzimin aktivitesinde Ca^{+2} ' nin etkisi bulunmaz (Oparil ve Weber, 2006).

Ekzojen ve endojen uyarılara maruz kalmadan fizyolojik şartlarda ortaya çıkan NO'in sentezinden, genellikle eNOS ve nNOS sorumludur. NO, bazı enzimlerle etkileşimde bulunabilmektedir. Örneğin, demir-sülfür merkezleri içeren enzimlerle, *hem* grubu içeren miyogloblin, hemoglobin ve sGC (siklik guanilat siklaz) enziminin *hem* prostetik grubuyla etkileşebilir. NO' nun önemli etkileri sGC enziminin aktivitesiyle gerçekleşir (Pattersen vd., 1965; Fotbolcu, 2004; Öngen, 2005). NO, hedef hücre sine difüzyonla ulaştıktan sonra sGC enziminin *hem* prostetik grubuna bağlanarak aktivite kazanabilmektedir (Fotbolcu, 2004;

Öngen, 2005). Aktive olan enzim sayesinde cGMP üretimi artar böylece hedef hücredeki işlevsel mekanizmalar harekete geçirilir ve NO aracılığıyla etki oluşturulur. cGMP düzeylerinin artışı, hücrelere göre değişkenlik göstermekle birlikte, sıklıkla hücre içi Ca konsantrasyonunun düşmesine ve cGMP bağımlı protein kinazların aktive olmasına yol açar. Bu sayede cGMP, düz kasların gevşemesini sağlar. Bunun yanı sıra, trombosit tutunmasını ve kümeleşmesini, polimorf çekirdekli lökosit kemotaksisini durdurucu etki gösterir. cGMP'in inaktivasyonu ise fosfodiesteraz aracılığıyla GMP' ye dönüştürülerek gerçekleşir. Patolojik şartlarda NO sentezi iNOS tarafından gerçekleştirilir. Sentezlenen NO aynı olduğu halde NO'in miktarı ve sentezlenme süresi farklıdır. Bu fark sentezlenen NO'in başka etkilerini de ortaya çıkarmaktadır. NO bu durumda solunum zincirinde ve nükleik asit sentezinde rol alan bir grup enzimi inhibe etmektedir. Bu inhibisyon NO' e maruz kalan hücrenin ölümüne sebep olmaktadır. Patolojik şartlarda NO' in gerçekleştirmiş olduğu inhibisyonlar; *hem* demirine bağlanma (Oksido redüktazların, NADP ubikinonun, süksinat ubikinonun inhibisyonu), demir-sülfür merkezine bağlanma (cisakonitaz, ribonükleotid redüktaz inhibisyonu), ADP ribozilasyonunun inhibisyonu deaminasyon (nükleik asit sentezinin bozulması), radikallere bağlanma (süperoksit radikale bağlanıp peroksinitrit radikali oluşturma) şeklindedir (Pattersen vd., 1965). iNOS aktivitesi sonucu oluşan fazla miktardaki NO, septik şoktaki hipotansiyondan sorumludur ve NO sentez inhibitörleri bu hipotansiyonu düzeltebilmektedirler. Bu sebeple NO üretiminin arttığı patolojilerde, NO yapımının azaltılması yaşamsal faaliyetler için büyük önem taşımaktadır. NO sentezinin önlenmesinde L-arjinin analogları (L-NAME, NARG, L-NMMA) substrat taklit edici maddeler olarak görev yaparlar ve böylelikle NO sentezini engellerler. NO azlığı söz konusu olan patolojilerde NO' in endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarjininin (ADMA) sorumlu tutulmasının yanı sıra, fazla miktarda NO sentezinin engellenmesinden de sorumlu tutulduğu bilinmektedir. Diğer yandan NO eksikliği olan patolojilerde (pulmoner hipertansiyon, yeni doğan veya yetişkin solunum distresi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları) NO' in mutlaka yerine konması gerekmektedir. NO' in gaz olarak solutulması yeni doğan veya yetişkin solunum distresinde tedavi edici özellik göstermektedir. NO vericisi olarak kullanılan nitrovazodilatörler uzun zamandır koroner kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. NO eksikliği olan durumlarda NO seviyesini arttırmada, NO' in substratı olan L-arjininin yararlı olabileceği bilinmektedir. Vücutta L-arjinin kaynakları yeterince bulunmaktadır, fakat sadece NO sentezi için kullanılmamakta başka enzimler için de substrat olabilmektedir (arginaz, arjinin-glisin transaminaz, kyotorphinesentetaz). L- arjinini substrat olarak kullanan dekarboksilaz, arjininden agmatin sentezler ve agmatin santral alfa-2 reseptörlerinin nonkatekolamin endojen ligandıdır. Bu mekanizma, L-arjininin hipotansif etkisinde önemlidir ve NO sentezine ilave olarak kan

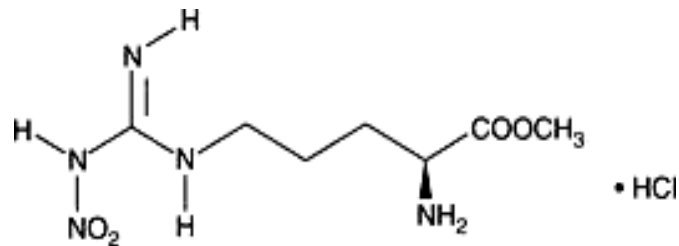
basıncının düzenlenmesinde de rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (Pattersen vd., 1965; Williams, 1995; Junquera, 1998; Fotbolcu, 2004).



Şekil 2.3. Nitrik oksit sentezi (Alberts vd., 2008).

2.3.1. Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ve L-NAME

N (G)-nitro-L- arginine methyl ester (L-NAME); beyaz toz halinde, suda çözünebilir, molekül ağırlığı 269,69 g/mol olan bir maddedir ve -20°C' de muhafaza edilmelidir. L-NAME; asetilkolin kaynaklı gevşemeyi inhibe eder ve arter kan basıncında artışa neden olur. Mikrovasküler sıvı ve protein akışına neden olur ve geçirgenliği artırır. Ayrıca öğrenme ve hafıza çalışmalarında kullanılmıştır (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n5751?lang=en®ion=US>).



Şekil 2.4. L-NAME molekül formülü (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n5751?lang=en®ion=US>).

NO sentezini katalizleyen enzim olan NOS'ın tanımlanıp L-arjininden NO sentezini nasıl gerçekleştirdiği araştırılırken L-arjinin analoglarının bu reaksiyonları inhibe ettiği tespit

edilmiştir. NOS inhibitörü olarak ilk gözlenen L-arjinin analogu, yapısında metil grubu bulunduran N-monometil-L-arjinindir (L-NMMA veya diğer adıyla LNMA; Nmetil- L-arjinin) (Sign vd., 1996; Öngen, 2005). L-arjinin aminoasidinin yapısına çeşitli gruplar katılarak değişik L-arjinin analogları geliştirilmiş ve bunların da NO yapımı üzerine etkileri araştırılmıştır. L-NMMA dışında N-nitro-L-arjinin (L-NA), N-amino-L-arjinin (LNAA), N-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME) ve N-iminoetil-l-ornitin (L-NIO) gibi L-arjinin analogları oluşturulmuştur. L-arjinin analoglarından olan L-NIO sadece eNOS ve nNOS izoformlarına etki ederken, L-NNA, L-NA, L-NMMA ve L-NAME her üç izoforma da etki etmektedir. En güçlü inhibisyon etkisine L-NIO sahiptir ve bunu geri dönüşümsüz olarak gerçekleştirir. L-NMMA'nın etkisi geri dönüşümlüdür ve etki gücü olarak L-NIO'dan daha zayıf, L-NAME ve L-NA'dan ise daha güçlüdür (Pattersen vd., 1965; Hunt vd., 1998). LNMA'ın insan damarlarındaki etkisi kol arterine ve el sırtındaki venlere infüzyon yoluyla araştırılmıştır. Asetilkolin ve bradikininin bu damarlarda oluşturduğu gevşemenin L-NMMA ile önlediği bildirilmiştir (Öngen, 2005). Benzer şekilde kobaylarda ve köpeklerde de L-NMMA'ın vazokonstriktör ve kan basıncını artırıcı etkileri tespit edilmiştir (Hunt vd., 1998). L-NMMA ve L-NAME'in ağız yoluyla verilmesi de sıçanlarda kan basıncında artışa yol açmıştır (Öngen, 2005).

Nitrik Oksit ve Hipertansiyon

Nitrik oksit, sistemik kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. NO' nun hipertansiyon üzerine nasıl bir etki yaptığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Pattersen vd., 1965; Sign vd., 1996). NO sentezinin uzun süre engellenmesi, sistemik kan basıncının yükselmesine ve renovasküler parankimal hasarın oluşmasına yol açmaktadır. Renovasküler sistem NO sentezi inhibisyonuna, sistemik dolaşımdan daha duyarlıdır. NO sentez inhibisyonu ile renal kan akımının ve glomerül filtrasyon hızının azalması durumları, NO' nun böbrek dolaşımı için ne denli önemli olduğunu göstermektedir. eNOS geni bloke edilmiş farelerde sistemik kan basıncının normalden daha yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu durum genetik bozuklukların NO eksikliğine yol açabileceğini düşündürmektedir. İnsanlarda yapılan araştırmalarda ise eNOS geni ile hipertansiyon arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır. Dolaşımda NO' nun azalmasıyla birlikte asimetri dimetilalerjin düzeylerinde artış ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stresle birlikte NO düzeylerinin azalması sonucu endotel fonksiyonlarında da bozulmalar meydana gelmektedir. Bu durumda, gelişen hipertansiyonun düzeltilmesinde, artan antioksidan düzeylerinin etkili olabileceği bildirilmektedir. Endotel hücrelerinin damarlardaki önemi, onun çeşitli risk faktörlerine karşı ilk olarak maruz kalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Esansiyel hipertansiyon gelişiminde gözlenen periferik, koroner ve renal vasküler sistemlerdeki endotel hücrelerinin işlevlerinde ortaya çıkan bozukluklar sonucunda,

NO salgılanmasının durdurulduğu veya azaltıldığı bildirilmektedir. Esansiyel hipertansiyonun tedavisinde NO sentezinin artırılması, son zamanlarda kullanılan etkili yöntemler arasında yer almaktadır. Hipertansiyonun gelişimi esnasında veya sonucunda, lipid oksidasyonu gibi canlı organizmada birçok önemli hasara yol açabilen, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi de önemli ölçüde artmaktadır. ROS, aynı zamanda hipertansiyonda çok önemli etkilere sahip olan vasküler düz kas proliferasyonunu ve hipertrofiyi de arttırmaktadır. ROS, damarların şekillenmesi ve akut koroner sendromlarda etkili olan plak oluşumlarına yol açan matriks metalloproteinazların aktivitesini ve ekspresyonunu da arttırmaktadır. Süperoksit, NO ile birlikte tepkimeye girerek organizmada önemli hasarlara sebep olabilen güçlü oksidan peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumuna yol açarak NO' nun organizmadaki aktivitesinin kaybolmasına öncülük eder (Cusi vd., 1997).

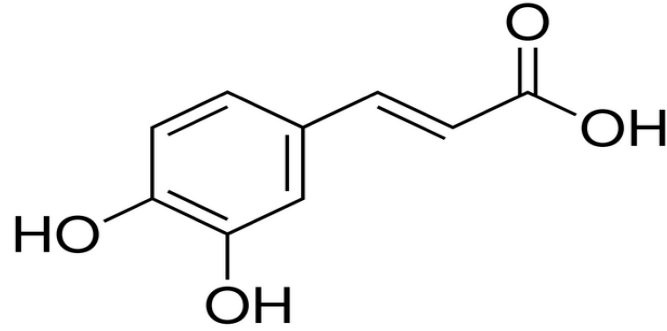
2.3.2. Hipertansiyonda nitrik oksit ve oksidatif stres:

Oksijen radikali olan süper oksit anyonunu (O₂⁻) peroksinitrit (ONOO⁻) formuna çevrilip, endotel kaynaklı NO' nun biyoyararlanımını etkin olarak azaltır. Ayrıca vazokonstriktör rol oynar. Süper oksit, süper oksit dismutaz (SOD) tarafından ileride katalaz tarafından metabolize edilecek olan H₂O₂' ye detoksifiye olur. Yine de iki radikal arasındaki reaksiyon detoksifiye işleminden üç kat daha hızlıdır. Yani; sonuç olarak NO' nun biyoyararlanımı azalır.

Bir antihipertansif ilacın antioksidan özelliği önemlidir. Çünkü insandaki hipertansiyon patofizyolojisinde oksidatif stres merkezi bir rol oynar. Hipertansif hastaların endotel fonksiyonları, bir antioksidan vitamin olan ve süperoksit tarafından oluşturulan artmış NO bozunması dengesizliğini düzelten askorbik asit tarafından iyileşir. Antioksidanlar tarafından

2.4. Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)

Kafeik asit fenil ester (CAPE); bir fenolik asidin türevi olan kafeik asit esteridir (Göçer, 2011) ve balırları tarafından sentezlenen propolisin aktif bir bileşenidir (Batçioğlu ve Öztürk, 2002). Aynı zamanda *Thyme*, *Origanum vulgare*, *Pyrus*, *Verbana officinalis*, *Crataegus*, *Rosmarinus officinalis*, *Equisetum*, *Achillea millefolium*, *Taraxaum* ve *Curcuma longa* bitkilerinde ve kahvede de bulunmaktadır (Mohammad vd., 2014). -20C'de saklanmalıdır. Molekül ağırlığı 284,31 gr/mol' dür ve formülü C₁₇H₁₆O₄' dir. Etil asetat, dimetilsülfoksit (DMSO) ve etanolde tamamen çözünebilen, sentetik olarak da üretimi yapılan bir maddedir (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=cape&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=TR&focus=product>).

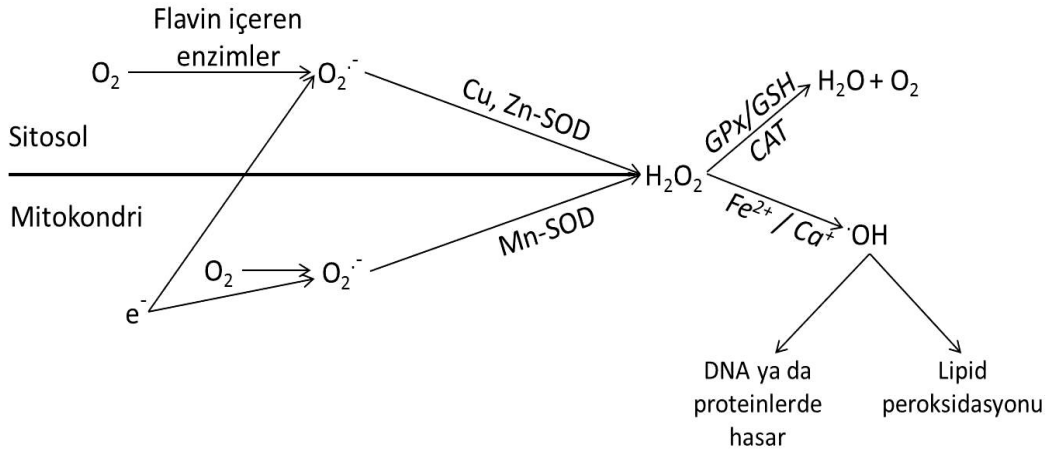


Şekil 2.5. CAPE' nin molekül formülü (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=cape&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=TR&focus=product>).

CAPE' nin, en önemli etkisi antioksidan etkisinin olmasıdır. Bunun dışında antiinflamatuvar, antikanserojen, antiimmünomodülatör, antiviral, antibakteriyal, antifungal, nöroprotektif ve immünoestimülatör etkileri de mevcuttur (Batçioğlu ve Öztürk, 2002; Göçer, 2011; Mohammad vd., 2014). İmmünomodülatör etki göstererek gram (+) infeksiyonlara karşı profilaktik olarak etkilidir (Hepşen vd., 1996). Öte yandan toksik olmayan önemli bir serbest radikal süpürücüdür (Batçioğlu ve Öztürk, 2002; Göçer, 2011).

CAPE'nin iki halkasal yapısı vardır. Bu halkasal yapılardan bir tanesinde, CAPE molekülünün neredeyse tüm kimyasal özelliklerini gösteren, fonksiyonel iki OH grubu taşır. Bu hidroksil grupları, elektronları aktif bir şekilde alıp verir ve bu sayede oksitleyici ve redükleyici özellik gösterir ve kuvvetli antioksidan özellik kazandırır. Aromatik ve alifatik yapıda çok uzun karbon grupları taşımaya bağlı olarak da lipofilik özelliğe sahiptir (Akyol vd., 2011; Göçer 2011).

Propoliste bulunan bir diğer madde olan kafeik asidin ve CAPE' nin antikanserojen, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri propolise kazandırdığının ortaya konmasının yanında, CAPE' nin bu etkinliklerinin kafeik asitten daha iyi olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi ise, CAPE'nin membranları rahatlıkla geçmesine fırsat verecek fenil ve polihidrokarbon zinciri ile birlikte taşıdığı iki adet hidroksil grubuna (OH) bağlıdır (Chiao vd., 1995). Şöyle ki; CAPE büyük oranda kalsiyum ile uyarılan sitokrom C salınımını önleyerek mitokondrial koruyucu özelliği nedeniyle antioksidan etkinlik gösterdiği ve inflamasyon öncesi sitokinlerin salınımını önleyerek de antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur (Song vd., 2002).



Şekil 2.6. Hücrelerdeki oksidatif ve antioksidatif sistemlerin şeması (Nordberg ve Arner, 2001).

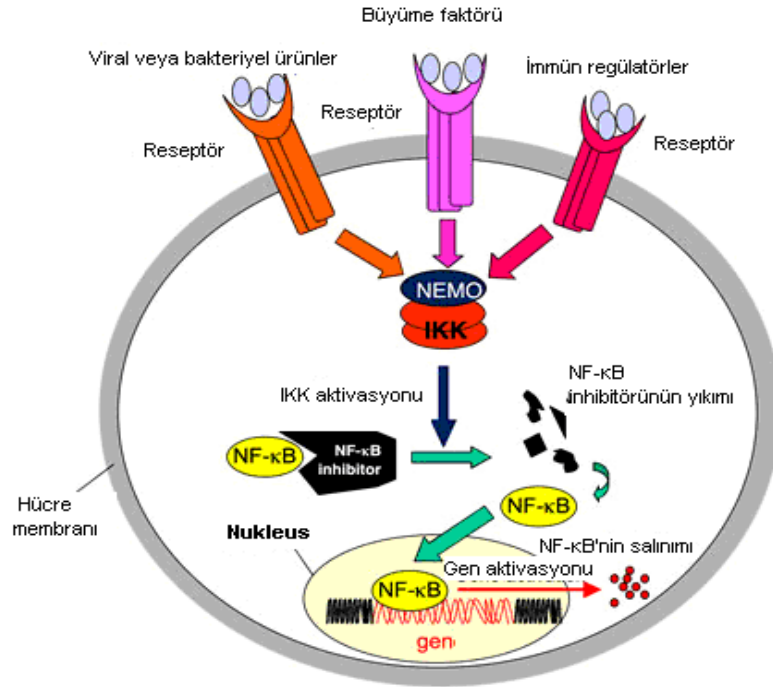
CAPE, koruyucu etkinliğini hasarlı dokuda glikoliz ve pentoz fosfat yolunun bütünlüğünü koruyarak gerçekleştiren, bir antioksidandır. Bu etkinliğini, nükleik asit sentezini artırıp hasarı azaltarak ve sitrik asit siklusunu da daha aktif tutarak sağlamaktadır (Uz vd., 2002; Yılmaz vd., 2004). CAPE uygulamasının karaciğer ve mide kültür hücrelerinde malondialdehit (MDA) düzeylerini düşürerek, DNA hasarından hücrelerin korunduğunu ve böylece hücre antioksidan enzim düzeylerinin yüksek kaldığını göstermiştir (Koç, 2011). CAPE' in antioksidan aktivitesinin ortaya konduğu bir çalışmada; ortamdaki süperoksit anyon radikallerini ve ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerini temizlediği gösterilmiş olup, ilaveten çalışmada CAPE' in ortamdaki MDA seviyesini belirgin olarak azalttığı ortaya konmuştur. Yıldız ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı çalışmasında; CAPE ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna göre katalaz (CAT), SOD ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) antioksidan enzim aktivitelerinin anlamlı derecede arttığını ve CAPE'in barsak dokusunu lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu ortaya koymuşlardır (Çeçen, 2010).

CAPE' nin 5- lipooksijenaz enzimin inhibe eder ve insan nötrofillerinde ve ksantin/ksantin oksidaz sisteminde ROS üretimini tamamen engeller. Böylece antioksidan etki oluşturur (Hepşen vd., 1996; Mohammad vd, 2014). Rezzani ve ark. çalışmaları sonucunda ratlarda siklosporin A ile indüklenen kardiyotoksisteye karşı CAPE uygulamasının sitokrom-c oksidaz aktivitesini yükselttiğini ve ROS üretimini azalttığını bildirmişlerdir (Rezzani vd., 2005). Lipopolisakkarit (LPS) uygulamasına bağlı olarak artmış MDA seviyelerinin, LPS ile birlikte CAPE uygulaması neticesinde düştüğü belirlenmiştir (Koksel vd., 2006).

CAPE' nin antiinflamatuvar etkisini, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz enzim aktivitesini baskılayarak ve ayrıca prostaglandin E2 (PGE2) salınımını düşürüp, COX' ın uyarılabilir izoformlarının baskılanması yoluyla gösterildiği açıklanmıştır (Borrelli vd., 2002). CAPE' nin antiinflamatuvar özellikleri COX 1' i inhibe, COX 2' yi aktive ederek COX 2 geninin ifadesi ve hücre membranından salınan araşidonik asidin inhibasyonu sayesinde(sırasında) eikosanoid sentezinin baskılanmasına bağlanmıştır (Cicala vd, 2003). CAPE, popolisin diğer bileşenlerine göre araşidonik asidin, ayrıca linoleik asidin 5-lipooksijenaz tarafından oluşturulan oksijenasyonunu inhibe etmesi dolayısıyla antiinflamatuvar etkisi daha belirgindir (Çeçen, 2010; Borelli 2002).

CAPE, özgül olarak Nükleer faktörü ve birçok inflamatuvar ajanları bloke eder. Bunu oksijen radikallerini bloke ederek gerçekleştirir. Bunların başında TNF- α gelir. NF- κ B bir protein kompleksidir ve transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Hücre tiplerinin hepsinde mevcuttur. Görevi; bakteriyel ve viral ajanlar, stres, serbest radikaller, sitokinler gibi hücre için tehdit olan etmenlere hücreyel yanıt oluşturmaktadır. Bu nedenle immün ve inflamatuvar cevapların oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. Bu rolü, indükleyici nitrik oksit sentaz ve COX 2 gibi indükleyici enzimler, büyüme faktörleri, kemokinler, adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin regülasyonu ile yerine getirirler. NF- κ B' nin beş elemanı bulunur ve her eleman rel-homoloji domain (RHD) adı verilen amino-terminal bir alan içerirler ki, bu alan; DNA bağlanma, dimerizasyon alanı ve nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) bölgesi bulundurur (Özeren, 2008).

NF- κ B Sinyal Yoluğu: NF- κ B, inhibitörü olan I κ B ile kompleks halde inaktif olarak sitoplazma içinde bulunur. Hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere ligandlar bağlandıkları zaman NF κ B' nin uyarı düzenleyici proteinleri olan, I κ B- α ve I κ B- β ' nin N-terminallerindeki serin 32 ve 36 kalıntıları fosforilize olur. Fosforilasyon sonrası I κ B' ler ubiquitine olur ve proteolitik yolla yıkıma uğrarlar. I κ B' nin yıkımı sonrası sitoplazmada serbest kalan NF- κ B çekirdeğe taşınır. Aktive NF- κ B; çekirdekte spesifik genlerin başlatıcı veya arttırıcı bölgelerine bağlanmak suretiyle immüno-inflamatuvar yanıtlar, hücre siklusu, apoptozis, hücre adezyonu, anjiyogenez gibi olaylarda rol oynayan 200'den fazla genin transkripsiyonunu düzenler (Yalçın, 2008; Özeren, 2008). Aktif hale gelmiş olan NF- κ B klinik olarak viral enfeksiyonlar, immüno-inflamatuvar hastalıklar, kanser ve lösemiler gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynar (Yalçın, 2008). Natarajan ve diğerleri; CAPE' nin tamamen ve özellikle birçok farklı inflamatuvar ajanın sebep olduğu NF- κ B' nin aktivasyonunu blokladığını kanıtlamış durumdadır ve bu inhibitör etki son zamanlarda rat modellerinin vasküler yaralarında bileşiğin faydalı bir etki oluşturduğunu göstermiştir (Maffia vd., 2002).



Şekil 2.7. NF-κB sinyal yolunun aktivasyon mekanizması (Özeren, 2008).

TNF- α ; immün hücre tarafından oluşturulan glikoproteinlerdir. Birçok düzenleyici etkileri vardır (Karauz, 2013). TNF- α doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre proliferasyonu ve apoptoziste rol oynar. Proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin makrofaj ve monositlerin yanında, T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından da üretilmektedir. TNF- α 'nın sinyal iletim yolları oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. TNF- α sinyal iletimindeki en önemli faktörlerden biri transkripsiyon faktörü NF- κ B aracılığı ile düzenlenmesidir. TNF- α - NF- κ B yolağını kontrol eden 300 civarında moleküler bağlantı mevcuttur (Yalçın, 2008). Organizma inflamatuvar ya da infeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- α üretimi gerçekleşmektedir. TNF- α 'nın majör biyolojik rolü bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır. TNF- α 'nın en önemli fonksiyonu ise doğal immün sistem tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar reaksiyonu başlatması olayıdır. Doğal immün sistemde bakteriyel patojenler toll- benzeri reseptörler (TLR) ve NF- κ B aracılığı ile TNF- α üretimini stimüle eder. Üretimi artan TNF- α hem kemokin, sitokin ve endotel adezyon moleküllerini etkileyerek nötrofil, makrofaj ve lenfositlerin aktivasyon ve göçünü sağlar hem de NF- κ B'yi aktive ederek kendisinin ve bazı sitokinlerin üretimini artırmak suretiyle inflamatuvar kaskadı tetikler. İyi bir cevap için, bu glikoproteininin yer, zaman ve

miktarının doğru olması gerekmektedir. Zamansız veya artmış TNF- α organizmaya kanser, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi olumsuz sonuçlar getirir. TNF- α hem kanser gelişimini başlatmakta hem de tümör progresyonunu artırmaktadır. Bunu yaparken NF- κ B ve aktivatör protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktör komplekslerini aktive ederek etki göstermektedir. TNF- α 'nın tümörojenik etkisinin tersine antitümör etkisi de vardır. TNF- α antitümör etkisini tümör damarlanmasını bozarak hemorajik nekroz oluşturarak ve antitümör etkinlik gösteren T hücrelerinin ortama gelmesini sağlayarak yapar (Yalçın, 2008).

CAPE' nin tümöral veya viral olarak transforme olmuş hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bilinmekte olup, normal hücreler üzerinde herhangi bir etkisi belirlenmemiştir (Biray vd., 2006). Ayrıca CAPE; ornitin karboksilaz, 5-alfa redüktaz, proteaz, lipoksijenaz, HIV-1 integraz gibi bazı enzimlerin potansiyel engelleyicisidir (Gülşen, 2011).

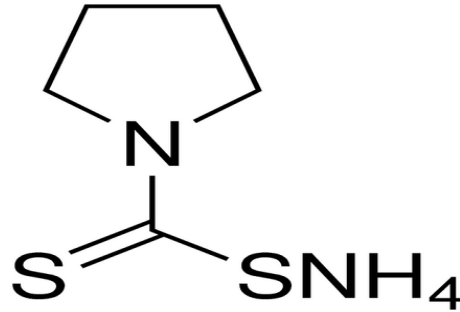
CAPE' nin antiproliferatif, apoptozisi tetikleyici ve tümör hücre serilerinde radyosensitiviteyi arttırıcı etkilerinden kaynaklanan antikanser özellikleri nedeni ile araştırmacılar bu ajanı medulloblastoma hücre kültürlerinde denemişlerdir. Bir çalışmada CAPE'nin medulloblastoma hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Buna benzer bulgular diğer bazı araştırmacılar tarafından da doğrulanmıştır. CAPE, Daoy hücrelerinin (medulloblastoma tümör hücresi) büyümesini, hücre siklusunu durdurarak inhibe etmiş, apoptozis üzerinden herhangi bir etki göstermemiştir (Akyol, 2011)

CAPE; NF- κ B aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, lipioksijenaz aktivitesi, protein tirozin kinaz ve ornitin dekarboksilaz üzerinde inhibitör özelliklere sahiptir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu bileşiğin iskemiyle oluşturulan nöronal hasara karşı nöroprotektif özellikler gösterdiğini göstermiştir (Gürsul, 2006). CAPE; böbrek, testis, bağırsak ve medulla spinalis gibi organlarda iskemi/reperfüzyon hasarından dokuları korumuştur. Son yapılan çalışmalar CAPE' nin ratlarda iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kalbi koruduğunu göstermiştir. İskemi/reperfüzyon hasarı oluşturulan grupla karşılaştırıldığında CAPE' nin; apoptosisi azalttığı, nitrik oksit (NO) üretimini arttırdığı, miyokardiyal süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesini arttırdığı, serum kreatin kinaz ve aspartat transaminaz aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. CAPE, küçük ve yağda çözünür bir bileşiktir. CAPE' nin propolisin karsinostatik etkisinden sorumlu en önemli madde olduğu düşünülmektedir. CAPE adenovirüstransforme rat embriyo fibroblastlarının çoğalmasını engeller. Kültür ortamında transforme rat ve insan hücrelerinde apoptozisi uyararak gelişimini yavaşlatır. Transforme hücrelere karşı seçici olarak stostatik etki gösterirken normal fibroblastlara karşı çok az etki ya da hiç etkisiz olduğu görülmüştür. İlaveten, insan tümör hücrelerinin de çoğunun çoğalmasını engelleyebilir ve bu

etkisini mitojenik uyarandan indüklenen oksidatif süreci engelleyerek yapabilir (Gürsul, 2006).

2.5. Amonyum Pyrolidin Ditiokarbomat (APDTC)

Moleküler ağırlığı 164,29 ve kimyasal formülü $C_5H_9NS_2.NH_3$ olan toz halinde kimyasal bir maddedir. 2-8°C’ de muhafaza edilen madde distile suda çözünmektedir (<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p8765?lang=en®ion=US>).



Şekil 2.8. APDTC’ nin molekül formülü (<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p8765?lang=en®ion=US>).

Hem antioksidan hem de metal şelatörü olan APDTC stabil bir ditiyokarbomattır (Macit, 2009; Parlak, 2009). APDTC’ nin deneysel koşullara göre değişmekle birlikte prooksidan etkinliğe sahip olduğundan da söz edilmektedir. Hücre kültürü çalışmalarında oldukça yaygın olarak kullanılır, çünkü hücrelere basitçe penetre olmaktadır (Parlak, 2009). APDTC; IL-1, TNF, PMA, H_2O_2 , LPS tarafından indüklenen NF- κ B’ nin inhibitörüdür ve bu durum insan lenfositik hücrelerinde ve fare fibroblastlarında yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (Schreck vd., 1991, 1992). NF- κ B’ nin inhibisyonuna antioksidan özelliği nedeniyle engellediği düşünülmektedir. Fakat bu olayda APDTC’ nin prooksidan özelliğinin de katkısı olması ihtimali de hesaba katılmalıdır. Bu etki ditiyokarbomatların ROS ve nitrojen ile reaksiyonları sonucu oluşan tiüram disülfidlere bağlanmaktadır. GSH ve protein tiyollerin oksidasyonuna Tiüram disülfitlerince neden olduğu ortaya konmuştur. Bu bilgilerin ışığında APDTC’ nin bazı transkripsiyon faktörlerinin kritik tiyol gruplarını okside ederek NF- κ B inhibisyonu oluşturabileceği sonucuna ulaşılabilir APDTC’ nin, NF- κ B’ nin inhibisyonuna neden olmasını açıklayan başka bir mekanizma ise onun NF- κ B yolağında bir proteozom inhibitörü olarak davrandığının gösterilmiş olmasıdır. Proteozom inhibitörleri kanser tedavisi

için oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Bunu apoptoza karşı koruyucu etkileriyle sağlarlar. Ayrıca, immün ya da enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rolü olan NF-κB aktivasyonu ile iNOS transkripsiyonunun ilişkisini açığa çıkaran araştırmalar APDTC' nin başka bir yönünü gösterir. Bu durum, APDTC' nin patolojik süreçlerde aşırı artan NO üretimini iNOS ekspresyonunu engellemek suretiyle azaltmasıdır (Parlak, 2009).

APDTC' nin serbest radikal inhibitörü ve güçlü antioksidan etkinliği sebebiyle böbrek üzerine koruyucu etkisi ortaya konmuştur. APDTC gibi antioksidanlar NF-κB' nin aktive olmasını, IκB' nin fosforilasyonunu engelleyerek sağlarlar (Aras, 2008).

APDTC' nin kolorektal kanserin hayvan modellerinde kullanılan kemoterapötik ajan olan 5-florourasilin sitotoksitesini arttırdığı gösterilmiştir. APDTC' nin aynı zamanda prostat kanseri, T hücreli lösemi, lenfoma, miyeloid lösemi ve gastrik kanser hücrelerinde pro-apoptotik ve anti-proliferatif etkileri uyardığı bilinmektedir. APDTC' nin aynı zamanda bazı çalışmalarda IKK-a, IKK-b ve IκB-a' yi inhibe ettiği gösterilmiştir (Aras, 2008).

NF-κB' yi inhibe etmesine bağlanabilse de, APDTC NF-κB' nin etkilerinden bağımsız olarak, süperoksid dismutaz gibi endojen antioksidanların gen ekspresyonunu aktive etme potansiyeline sahiptir. Son çalışmalar, aynı zamanda oksidatif strese karşı hücre korunması sağlayan APDTC' nin hemoksijenaz-1 (HO-1)' in en etkili uyarıcılarından olduğunu göstermektedir. Ditiokarbamatların hücre aktivasyonu üzerindeki antioksidan ve düzenleyici etkileri nedeniyle diyabetik nefrotoksisite hasarında terapötik faydaları olabileceği düşünülmektedir (Esmaceli ve Yazdanparast, 2004).

Ayrıca APDTC' nin ratlarda iskemi/reperfüzyonla indüklenmiş mide hasarları sırasında NF-κB' aktivasyonuna karşı koruduğu gösterilmiştir (Hagar vd., 2007).

APDTC uygulamasına bağlı olarak lipit peroksidasyonunun inhibe edildiği, karaciğerde enflamasyon, hemoraji /konjesyon, yağlanmanın (vakuolizasyon) azaldığı ve kollajen artışını engellendiği, piknotik çekirdek ve apoptotik hücre sayısında azalma oluştuğu, karyomegali skorunun da düştüğü ortaya çıkarılmıştır (Parlak, 2009).

APDTC ile tedavi edilen sıçanlarda TAK' da anlamlı bir artış saptanmıştır (0,70±0.01 μmol/mg protein). APDTC ile elde edilen bu sonuç aslında şaşırtıcı değildir. Çünkü kolestazis bağımlı hepatik hasar modelinde de APDTC' nin antioksidan enzim aktivitesini artırdığı belirlenmiştir (Parlak, 2009).

Deney hayvanlarında oluşturulan enflamatuvar hastalık modellerinde, antioksidanların NF-κB inhibitörü olarak potansiyel terapötik değeri gösterilmiştir (Kovacich vd., 1999;

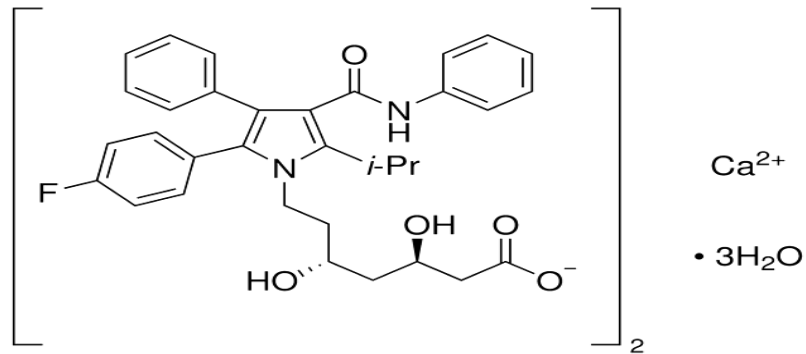
D'Acquisto vd., 1999). Örneğin APDTC' nin, sıçanlarda omurilikte NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek deneysel alerjik ensefalomyelitin klinik semptomlarını hafiflettiği deneylerle ortaya konmuştur (Pahan ve Schmid, 2000).

APDTC' nin antienflamatuvar olarak etkisi iki şekilde ele alınabilir. Birincisi APDTC' nin antioksidan özelliği iken, ikincisi ise APDTC' nin spesifik ve potent bir NF-κB inhibitörü olması durumudur (Macit, 2009).

APDTC' nin antioksidan aktivitesi kollojenle indüklenmiş eklem iltihabının bir modelinde, mide, beyin, akciğer, miyokardiyal, renal iskemi/reperfüzyonda ve organ yaralanmalarında gözlenmiştir. APDTC, lipopolisakkarit ve sitokinler dahil çeşitli uyarılar tarafından indüklenmiş patolojik etkiler aracılığıyla NF-κB' ye karşı koruma gösterir (Hagar vd., 2007).

2.6. Atorvastatin Kalsiyum

Moleküler ağırlığı; 604,69 g/mol ve çözücüsü DMSO olan bir maddedir. Ayrıca tam beyaz olmayan toz yapısında olup, statinler grubunun bir üyesidir. Atorvastatin calcium [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-b,d-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino) carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate yapılarından oluşur (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0001?lang=en®ion=TR>; Kim vd., 2008).



Şekil 2.9. Atorvastatin Ca' nın molekül formülü (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0001?lang=en®ion=TR>).

Statinler; antihiperlipidemik ilaçlardır ve HMG CoA redüktaz inhibitörleridirler (Kültürsoy, 2001). Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin statin türevleridir. Bunlardan fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin sentetik analog diğerleri ise

doğal maddelerdir (Bökesoy vd., 2000). Kolesterol sentezi ve LDL katabolizmasında birincil organ karaciğerdir. Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregülasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırırlar. Dolaşan LDL ve TG miktarında azalma olurken HDL miktarında artma meydana gelir ((http://www.istanbul saglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ferhan_aytug.pdf; Kültürsoy, 2001). HDL üzerindeki etkileri dozdan bağımsız olan statinlerin TG'ler üzerinde etki etmesi için yüksek doza ihtiyaç vardır (Kültürsoy, 2001). 80 mg atorvastatin kullanılarak LDL' de %60' lık bir azalma ile sonuçlanan çalışmalar mevcuttur. Atorvastatin ayrıca yüksek trigliserit düzeyini de düşürmektedir (Bökesoy vd., 2000). Statinler, trombosit adezyonu, trombozu önleyebilme ve aktivasyonunu inhibe edebilme, monosit adezyonunu önleme, endotel fonksiyonunu tersine çevirme, inflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleme, antioksidan etki ve plak stabilizan etkilerine sahiptir (Crawford ve DiMarco, 2003; Pahan, 2006). Hiperlipidemik hastalarda artan monositlerin endotel hücrelere bağlanma kabiliyetleri simvastatin ve lovastatin ile azalmıştır (Stone ve Conrad, 2004). Koroner arter hastalığı bulunanlarda inme riskini, statinler %42 düşürürken, diğer lipid düşürücüler bu duruma etki etmemektedir (Laufs vd., 2000).

Atorvastatinin izole sıçan aorta halkalarında spazmojen ajanlara karşı reaktivitesi üzerindeki inhibitör etkisinin olup olmadığını araştırılmış, konsantrasyona bağımlı olarak Nöradrenalin (NA), Endotelin-1 (ET-1) ve KCl gibi spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe ettiğini gözlemlenmiştir. Bu inhibitör etkininde NA ve ET-1 kasılmaları için mevalonat yolağı inhibisyonu üzerinden olduğu; K⁺ kasılması için ise voltaj bağımlı kanallardan hücre içine kalsiyum girişinin engellenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu sayede atorvastatinin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bir mekanizma ile, vasküler reaktivite üzerinde akut bir etkisi olduğu gözlenmiştir (Alp, 2002).

2.6.1. Endotelyal NOS' un stimülasyonu

Aterosklerotik ve hiperkolestrolemik hastalarda, endotel fonksiyonunun endotelden kaynaklı NO sentezinin azalmasından dolayı bozulmuş olduğu bilinmektedir. Damar duvarı NO, eNOS tarafından sentezlenir. Statinlerin iNOS ekspresyonunu inhibe ettiği ve eNOS' la stimüle edilen NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Statinlerin bu faydalı etkilerinin kolesterol düşürücü etkisinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Bu etkinin, geranilgeranil pirofosfatca geri döndürülmesi fakat, farnezil pirofosfatca geri döndürülememesi Rac ve Rho' nun eNOS down regülasyonunda rol oynadığını, fakat Ras' ın rol oynamadığını gösterir. Ek olarak Akt eNOS' u fosforlayarak NO üretimini arttırmıştır. Diğer taraftan mevalonat, phosphatidyl inositol (PI-3)

kinaz inhibisyonu yaparak proteinkinaz B aktivasyonunu azaltmaktadır. Bu çalışmalar statinlerin, eNOS upregülasyonunu mevalonat sentezini inhibe ederek yaptıklarını gösterir. Dahası yapılan bir çalışmada, atorvastatinin caveolin-1 (eNOS un negatif regülatuarı) ekspresyonunu azaltarak NO üretimini arttırdığını gösterilmiştir (Pahan, 2006).

2.6.2. Düz kas hücrelerindeki migrasyon ve proliferasyonun inhibisyonu

Düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Ras ve Rho gibi küçük G proteinleri, düz kas hücrelerinin migrasyon ve poliferasyonunu artırır. Ras MAP kinaz aktivasyonu yaparak hücre siklusunun progresyonunu sağlarken, Rho ve Rho kinaz, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27 (kip-1)' i de stabilize ederek hücre proliferasyonunu uyarır. Statinler Ras ve Rho aktivasyonunu inhibe edebildiğinden dolayı, bu ilaçlar aynı zamanda düz kas hücre migrasyon ve proliferasyonunda baskılarlar (Pahan, 2006).

2.6.3. Koroner arter hastalığına etkisi

Statinlerin aterosklerotik problemleri iyileştirdiği görülmüştür. Kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak akut faz proteinlerinin düzeyini azaltır ve böylece ilerlemiş aterosklerotik hastalığın kötü etkilerinden hastayı korur. İnflamasyonun aterosklerozisin progresyonunda katkıda bulunduğunu bilinmektedir. Vasküler inflamatuvar süreç plak rüptürünü ve aterotrombozisi artırarak aterosklerozisin klinik komplikasyonlarının oluşmasına neden olur.

Schillinger ve arkadaşları, statin kullanımının ve hayatta kalmanın, hastanın inflamatuvar durumundan epeyce etkilendiği ilişkisini göstermişler ve vasküler inflamasyonu iyileştirdiğini söylemişlerdir.

Statinlerin kolesterol düşürücü ve antiinflamatuvar etkilerine ek olarak, endotel fonksiyonunu iyileştirmeleri ve plak stabilizasyonu yapmaları, bunların aynı zamanda antitrombotik, antiproliferatif ve antioksidant etkilerinden dolayıdır (Pahan, 2006).

2.6.4. Statinlerin kan basıncı üzerine olan etkileri

Hiperkolesterolemik ve hipertansif bireylerle yapılan çalışmaların bir kısmında statin kullanımı ile kan basıncında azalmanın gözlenmesi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile bu alanda çalışmalar yapılmasına yol açmış bulunmaktadır.

Atorvastatin ve simvastatin ile yapılan bir çalışmada, ratlarda diltiazemle oluşturulan hipotansif etkiyi bu iki maddenin kuvvetlendirdikleri bulunmuştur. Aynı çalışma grubunda

provastatinle bu etkinin gözlenmemiş olması provastatinin hidrofilik özelliği ile açıklanmıştır (Tonolo vd., 1997).

2.6.5. Statinler ve yeni gelişmeler

Diyabet gelişme riskini azaltmakta ve Alzheimerın prevalansını azaltmaktadır. Kemik formasyonunu ve hacmini artırır ve menopoz sonrası kemik fraktür insidansını azaltırlar. Fatal veya non-fatal inmeden korumaktadırlar. Yapılan çeşitli çalışmalarda statinlerin ayrıca immunsupresif onkoprotektif antihipertansif insülin direncini düzeltici etkileri gösterilmiştir. Statinlerin faydalı etkileri kronik böbrek hastalığında da gösterilmiştir (http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ferhan_aytug.pdf).

2.7. N-(Diaminomethylene)-4-(1,8-Dioxo-9-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydroacridin - 10(9H)-YL)Benzenesulfonamide (SG-Benz)

SG-Benz bileşiği akridin ve sülfanamid yapılarından oluşan yeni sentezlenmiş bir madde olup, molekül ağırlığı 490,57' dir.

2.7.1. Akridin

Akridin molekülleri düzlemsel çok halkalı hetero aromatik bileşiklerdir. Akridin bileşikleri bu özel yapılarından dolayı floresans özellik gösterirler. Bu bileşiğin ilk keşfi; 150 Graebe ve Carol' un 1870 yılında kömür katranındaki antrasenden seyreltmelerek sülfrik asitle ayırmalarıyla olmuştur. Ancak bu yeni bileşiğin yapısının karakterizasyonu kolay olamamıştır. Öne sürülen birçok muhtemel yapının ardından nihai yapı ilk kez Hinsberg tarafından ortaya atılmış ve Kekule yapısına uyduğu için kabul görmüştür. Bernthsen reaksiyonu 1883 yılında gerçekleştirilmiş ve. günümüzde halen akridin sentezinde kullanılan bu reaksiyonda istenirse direk *N*-formildifenilamin bileşiği çinko klorür katalizöründe ya da difenilamin bileşiğinin alifatik yada aromatik karboksilik asitlerle çinko klorür varlığında etkileştirilmesiyle akridin elde edilir. Ketonların aminlerle asidik ortamda halkalaşmasından da akridin bileşikleri elde edilebilir. Kullanılan keton bileşiğine göre 9-süstitüe akridin bileşikleri elde edilir. Bradsher tarafından yapılan reaksiyonda kullanılan fenil keton bileşiği üzerinde orto konumunda halojen atomu mevcut olup, ilk olarak aminle hidrojen atomu arasında nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu olmaktadır. Devamında ise asidik ortamda protonlanan karbonil karbonu diğer aromatik halka tarafından elektrofilik aromatik yer değiştirmeye maruz bırakılır. Oluşan ara üründen suyun ayrılmasıyla akridin bileşiği kararlı hale gelir (Ulus, 2012).

Akridin türevlerinin yapılan çalışmalar sayesinde interkalatör ajan, üriner antiseptik, antibakteriyel, antifungal antikanser, antimalaryal, antiviral, antiglukom özellik gösterdikleri

belirtilmiştir. Bu bileşikler düzlemsel polisiklik yapılarından dolayı, DNA' nın çift sarmal yapısıyla interkalasyon yapmaktadırlar (Göker, 2010; Ulus, 2012).

Akridinler (1,4-dihidro piridin türevleri) hücrelerde bulunan ve önemli bir koenzim olan Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) yapısına benzeyen bileşiklerdir. Akridin bileşikleri; kalp rahatsızlıklarında β -kanal açıcılar olarak, hipertansiyon rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca glukom tedavisinde kullanılan bir maddedir (Ulus, 2012).

2.7.1.1. İnterkalatör ajan olarak kullanımları

İnterkalasyon uygun yapıdaki moleküllerin DNA sarmalını açarak kovalent bağlar oluşturmaksızın elektrostatik etkileşimler ile DNA bazlarının aralarına girmeleri olayıdır. Lerman, bir akridin olan proflavin molekülünü interkalatör ajan olarak kullanmış ve pozitif sonuçlar almıştır. En yaygın uygulamaya sahip bileşik akridin oranjdır. Çok tercih edilmesinin nedeni ise florensan mikroskopu altında görünür olmasıdır Akridin oranj düzlemsel yapısı antrasenden köken alan temel bir boyadır. Nükleik asitler için yüksek affinite gösterir ve çift ipliğin arasına girer.

2009 yılında Kapuriya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akridin bileşikleri sentezlenmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin DNA üzerine interkale olabilme yetenekleri olduğu belirlenmiştir.

2011 yılında Janovec ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada proflavin türevleri sentezlenmiş, sentezlenen bu bileşikler interkalatör ajan olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Ulus, 2012).

2.7.1.2. Kanser tedavisinde kullanımları

DNA yaptığı kıvrılmalarla daha kararlı bir yapı oluşturur. Ancak ortamda yan yana iki DNA zincirinin oluşturulması sırasında DNA zincirlerinin birbirine karışması sorun oluşturur. Bu durumun ortadan kaldırılması topoizomeraz denem enzim sayesinde gerçekleşir.

Topoizomeraz-I enziminin inhibisyonu ise anti proliferatif etki yani kanser hücrelerinin büyümelerini engelleyici etki gösterdiği çalışmalarla ortaya konulmuştur. Topoizomeraz-II enziminin inhibisyonu ile de kanser hücrelerinin yok edilebileceği ortaya konmuştur (You vd., 2009; Hochster vd., 2001; Chena vd., 2001).

Janovec ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akridin bileşiklerinin anti-kanser aktivitesi incelenmiş ve potansiyel anti-kanser ajan olarak rapor edilmiştir (Janovec vd., 2011) Kapuriya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise bu maddenin yine anti kanser özellikleri

incelenmiştir ve sonuç olarak etkin ajanlar oldukları belirlenmiştir. Ayrıca yapılan yorumlamada karbamat ve karbonat bağlarının interkale olabilme ve anti kanser ajan olma yeteneğini artırdığı belirtilmiştir (Kapuriya vd., 2009).

Topoizomerazın inhibisyonu ile kanser hücrelerinin bertaraf edilebileceği düşüncesinden yola çıkılarak Topo-I ve Topo-II enzimlerinin inhibitörü olan bileşiklerin keşfi üzerine çalışmalar yapmışlardır. en çok dikkat çeken M-Amsakrin' dir. Bileşiğinin anti kanser özellik göstermesi analoglarının sentezlenmesine neden olmuştur. Böylece sentezlenen asulakrin bileşiği, güçlü anti-tümör aktivite göstermiştir (Skların vd., 1992; Isaacs vd., 1998).

Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-amino-10-(3,5- dimetoksi)benzil-9(10H)-akridinon türevleri sentezlenerek, Topo-I inhibisyon etkileri incelenmiş olup sınırlı inhibisyon gösterdikleri belirtilmiştir.

Pitta ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada ise, 5-akridin-9-ilmetilen-3- (4-metil-benzil)-tiyazolidin-2,4-dion bileşiği sentezlenmiş ve anti kanser özelliği incelenmiş sonuç olarak çok iyi bir Topo-II enzim inhibisyon gösterdiği ortaya konulmuştur (Ulus, 2012).

2.7.1.3. Antimalaryal tedavide kullanımları

9-Aminoakridin bileşiği 1933 yılında keşfedilmiş ve kliniklerde ilk kez test edilen antimalaryal ilaç olma özelliğini taşımaktadır. İlerleyen süre zarfında yapılan araştırmalarda 1970 yılında pironakridin bileşiği sentezlendi ve on yıl sonra Çin'de antimalaryal ilaç olarak kullanılmaya başlandı. Kuinakrin bileşiği ilk kez Ehrlich ve Benda tarafından 1912 yılında sentezlenmiş olup, sonrasında yapılan çalışmalarda bileşiğin antibakteriyel özelliği olduğu Carl Browning tarafından belirlenmiş ve 1940' lı yıllarda Amerikalı bilim adamları malaria mikrobunun yok edilmesine katkı sağladıklarını kaydetmiştir.

Floksakrin, 7-kloro-10-hidroksi-3-[4-(triflorometil)-fenil]-3,4-dihidroakridin-1,9(2H,10H)- dion bileşiği yeni sentezlenen dihidroakridindion bileşikleri içerisinde en iyi antibakteriyel ilaç olup, ayrıca anti malaryal özellik göstermektedir (Ulus, 2012).

2.7.1.4. Alzheimer tedavisinde kullanımları

Takrin alzheimer tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. Takrin; ilk olarak 1945 yılında Adrien Albert tarafından sentezlenmiş ve 1953 yılında alzheimer tedavisi için kolinesteraz inhibitörü olarak kaydedilmiştir. Klinik testleri tamamlanan ilaç 1993 yılında FAD tarafından alzheimer tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmüştür.

Shutske ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tetrahydroakridin türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen moleküllerin asetilkolinesteraz inhibisyonlarına bakılarak güçlü inhibisyon etkisi gösterdikleri rapor edilmiştir.

Proctor ve Harvey tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada takrin türevleri sentezlenmiş ve moleküllerin asetilkolinesteraz inhibisyon etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak takrin molekülünden daha etkili ve daha seçici inhibisyon etkisine sahip olduğu rapor edilmiştir (Ulus, 2012).

2.7.2.Sülfonamit

Beyaz, kokusuz, suda az çözünen, buna karşın serum ve safrada iyi çözünen, acı tatta kristalize toz şeklindedirler. Ayrıca alkali pH' da daha çok erirler(Bökesoy vd., 2000). Bir benzol halkasına para durumunda bağlı bir amino (NH₂) ve bir de amido (-SO₂NHR) grubu ana yapıyı belirler. Kimi zaman bir grubun kimi zaman da her iki grubun H' lerinden birinin yerine getirilen eklerle değişik türevler elde edilir. Fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve antiinfeksiyöz özellikleri bu farklılıkları sağlar. Sülfonamitler, esas itibarıyla para-aminobenzensülfonamit (diğer adıyla sülfanilamit) maddesinin türevleridir (Kayaalp, 1991; Sağduyu, 1991).

Etki sürelerine göre;

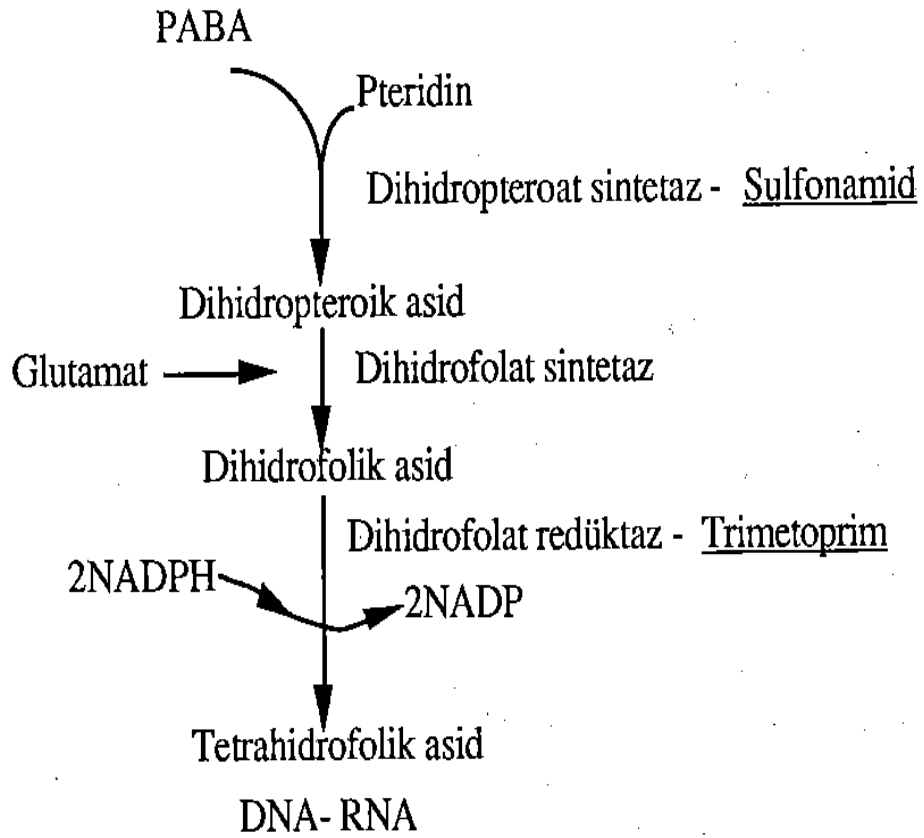
Çizelge 2.2. Etki sürelerine göre sülfonamitler (Kalender, 2007).

Kısa Etkili	Orta Etkili	Uzun Etkili
Sülfisoksazol	Sülfadiyazin	Sülfadoksin
Sülfasitin	Sülfametoksazol	
Sülfametyazol	Sülfapiridin	

Sülfonamitler, antitiroit, bazı antikanser, antihipertansiyon ve hipoglisemik yeni ilaçların gelişmesinde büyük bir role sahiptirler (Maren, 1967, 1976; Drew, 2000; Owa ve Nagasu, 2000;). Ayrıca glaukoma hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır (Kalender, 2007). Günümüzde ilaç olarak kullanılan sülfonamit bileşikleri; zatürre, üriner sistem enfeksiyonları, yanıklardaki bakteri enfeksiyonları, sıtma, AIDS hastalığının tedavisi, ağrı kesici olarak osteoartrit ve romatoartrit rahatsızlıkları, kemoterapi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, nokardiyozis, toksoplazmozis, uyku bozukluğu, depresyon, şizofreni, kulak ve göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Tamura vd., 1998; Ienco vd., 1999; Dauban ve Dodd, 2000). Sülfonamitler gram pozitif ve negatif bakterileri, *Streptococcus pyogenes* ve Pnömania' yı, *Bacillus anthracis*' i, Nocardia, *Klamidya trakomatis* ve Difteriaların bazılarını,

Hemofilus influenza, *Brucella*, *Vibrio cholerae*, *Aktinomyces* ve protozoonları in vitro inhibe ederler(Sağduyu, 1991). Sülfonamidler, uzun seneler boyunca başarıyla kullanıldıkları *Neisseria meningitidis* ve *Shigella* olgularına karşı rezistans gelişimi nedeniyle günümüzde bu endikasyonlarda kullanılmazlar. Aynı zamanda *E. coli* ve *N. gonorrhoeae* de sülfonamidlere rezistans kazanmıştır (Bökesoy vd., 2000). Bakterilerin kazandığı direnç neticesinde sülfonamidlerin enfeksiyon tedavisindeki kullanımları azalmıştır. Ancak 1970’li yıllarda trimetoprim, tetroksoprim ya da pirimetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle sülfametoksazolün kombinasyonu ile sülfonamidler spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanılmaya başlanmıştır (Ulus, 2012). Bu bileşikler günümüzde özellikle üriner kanal ve solunum yolu enfeksiyonlarında, hayvan hastalıklarının tedavisinde ve hastalıklara karşı korunmada yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

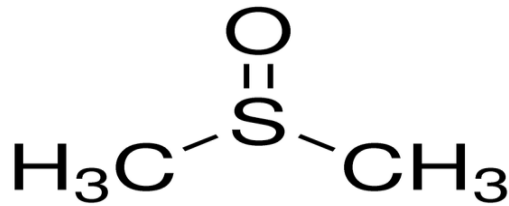
Etki mekanizmaları: Duyarlı bakteri ve parazitlerin folinik asit (tetrahidrofolat) biyosentezini bozarak bakteriyostatik etki gösterirler. İnsan hücrelerinde alınan folik asit hücre içine geçebilir, fakat mikroorganizmaların hücre membranı folinik asit prekürsörü olan folik aside geçirgen değildir. Bu nedenle öce hücre dışından aldığı p- aminobenzoik asit (PABA) ile pteridini dihidropteroat sentaz aracılığıyla birleştirilerek dihidropteroik asit, daha sonra da dihidrofolat sentaz aracılığı ile bir folik asit sentezi yapmalıdır. Sülfonamidler dihidropteroat sentaz enzimini inhibe ederek folik asidin, dolayısıyla folinik asidin sentez reaksiyonunu inhibe ederler. Bakteri hücresinde folik asit sentezi tamamlandıktan sonra, dihidrofolat redüktaz enzimi aracılığıyla bu madde pürin ve timidinin sentezinde gerekli kofaktör olan folinik aside dönüşmektedir (Bökesoy, 2000).



Şekil 2.10. Sülfanamid etki mekanizması (Sağduyu, 1991).

2.8. Dimetil Sülfoksit (DMSO)

Dimetil sülfoksit ($C_2H_6S_0$) ilk kez 1966'da sentez edilmiştir. Merkezde sülfür apeksde iki metil grubu ve bir oksijen atomu, bir bağlanmamış elektron çifti ile primidal bir yapıya sahiptir (Kolb vd., 1967). DMSO, bir polar domaini ve iki apolar metil grupları ile amfipatik bir moleküldür.



Şekil 2.11. DMSO' nun molekül formülü (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/472301?lang=en®ion=TR>).

Hidrojen bağı yıkıcısıdır. *In vivo* araştırmalarda, suda çözünmeyen maddeleri çözmek için kullanılan en yaygın çözücülerden biridir. Laboratuvarlarda ve klinik de kullanılmıştır (Santos vd., 2003). DMSO hücre membranını ve organellerini rahatlıkla geçebilecek kadar küçük bir moleküldür. Ayrıca hücre membranını geçtikten sonra protein alt ünitelerine bağlanır ve enzimlerin substratları ile bağlantılarını keser (Halliwel, 1994). DMSO' daki serbest elektron çifti elektronların transferine katılmasına izin verir ve onu hidroksil radikallerine yüksek bir spesifitesi olan non-enzimatik serbest bir radikal temizleyicisi yapar. Bunların yanı sıra N^+-K^+ -ATPaz' ın inhibe ettiği de bilinmektedir (Gutteridge ve Halliwel, 1990). Telomeraz aktivitesini inhibe eder (Sharma, 1998). Birçok farklı hücre hatları üzerine *in vitro* olarak denendiğinde tümör hücrelerinde farklılaşmayı indüklediği gösterilmiştir (Bilir, 1998). DMSO aynı zamanda analjezik, antienflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, sitoprotektif ve antisklerotik özellikleri olan bir maddedir (Lubredo, 1992). Bunun dışında DMSO' nun membran penetrasyonu, membran transportu, bağ dokusu üzerine etkileri, anti-inflamasyon, bakterioyostasis, diüretik ilaçların etkilerini azaltması ve arttırması, vazodilatasyon, kas gevşemesi, deneysel hiperkolesterolemide serum kolesterolü üzerine etkisi gibi primer farmakolojik hareketleri laboratuvar çalışmalarında belirlenmiştir (Jacob ve Herschler, 1986).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim Merkezi hayvan laboratuvarında üretilen yetişkin erkek 200-250 gram ağırlığında Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece ve gündüz siklusunda), standart sanayi yemleri ve taze çeşme suyu ile beslendi. Çalışmalara Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun izni (14.05.2014 tarih ve 2014.05.03 karar no) alındıktan sonra başlandı.

3.2. Kullanılan Madde Ve Aletler

3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

- a) $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (Merck)
- b) KH_2PO_4 (Merck)
- c) KCl (Merck)
- d) NaCl (Merck)
- e) D-(+)-Glukoz (Alfa Aesar)
- f) $NaHCO_3$ (Merck)
- g) $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (Merck)
- h) L ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (N-5751, Sigma)
- i) Phenylethyl 3,4-dihydroxycinnamate (Cafeik Asit Fenil Ester) (Alfa Aesar)
- j) 1- Pyrrolidinedithioic acid ammonium salt (Alfa Aesar)
- k) SG-Benz (Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü)
- l) Atorvastatin Ca
- m) Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Merck)

3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler

- a) Genel amaçlı cerrahi makas
- b) Lamaper bisturi

- c) Eğri uçlu doku makası
- d) Hemostatik pensler
- e) Pens
- f) Petri kabı

3.2.2.1. Diğer gereçler

- a) Data Acquisition Analiz Sistemi (MP36 Biopac, ABD)
- b) İzometrik Transduserleri (Biopac, ABD)
- c) İzole organ banyosu (IOBS 99, May, Türkiye)
- d) Su banyosu (WBC3044-PR, May, Türkiye)
- e) Hassas terazi
- f) Vorteks (Velp Scientifica, Türkiye)
- g) Manyetik karıştırıcı (MK-318, Nuve, Türkiye)
- h) Cam tüpler (10ml)
- i) Otomatik pipet (Medispec-plus)
- j) Enjektörler (1; 2,5ml)
- k) Polietilen ip (5/0)
- l) Lamlar ve lameller (İsolab, Almanya)

3.3. Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1. Krebs-henseleit çözeltisi

- $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (0,28 g)
- KH_2PO_4 (0,32 g)
- KCl (0,72 g)
- NaCl (13,8 g)
- Glukoz (10 g)

- NaHCO_3 (4,2 g)
- $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,56 g)

$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hariç diğer tüm maddeler yukarıda belirtilen oranlarda tartılarak behere konuldu ve bir miktar distile su ile çözüldü. Aynı bir beherde $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ belirtilen miktarda alınarak bir miktar distile su ile çözüldü ve yavaşça diğer çözeltiliye ilave edildi. Çözelti 2 litreye tamamlandı.

3.3.2. Atorvastain Ca' nın hazırlanması

1, 20939 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak 10^{-1} M olacak şekilde çözelti hazırlandı. 3,62817 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak $3 \cdot 10^{-1}$ M olacak şekilde çözelti hazırlandı.

3.3.3. SG-Benz' in hazırlanması

0,49057 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak 10^{-1} M olacak şekilde çözelti hazırlandı. 1, 47171 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak $3 \cdot 10^{-1}$ M olacak şekilde çözelti hazırlandı.

3.3.4. CAPE' nin hazırlanması

0,28431 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak 10^{-1} M olacak şekilde çözelti hazırlandı. 0,85293 gram madde alındı ve 10 ml' ye DMSO ile tamamlanarak $3 \cdot 10^{-1}$ M olacak şekilde çözelti hazırlandı.

3.3.5. APDTC' nin hazırlanması

0, 16429 gram madde alındı ve 10 ml' ye distile su ile tamamlanarak 10^{-1} M olacak şekilde çözelti hazırlandı. 0,49287 gram madde alındı ve 10 ml' ye distile su ile tamamlanarak $3 \cdot 10^{-1}$ M olacak şekilde çözelti hazırlandı.

3.3.6. L-NAME' nin hazırlanması

0,26969 gram madde alındı ve 100 ml' ye distile su ile tamamlanarak 10^{-2} M olacak şekilde çözelti hazırlandı.

3.3.7. KCl' nin hazırlanması

0.074 gram KCl tartılır ve 10 ml' ye distile su ile tamamlanarak çözelti hazırlanır.

3.4. Hayvanı Deneye Hazırlama

6-7 aylık, 200-250 gram ağırlığında yetişkin erkek Wistar-Albino sıçanlar rastgele seçilerek ayrı kafeslere yerleştirildi.

3.5. Cerrahi İşlem Ve Deney Protokolü

Deneyde kullanılacak hayvan servikal dislokasyon yöntemiyle öldürülüp, boyundan abdominale kadar olan bölgesi açılarak torasik aortu (arcus aortadan abdominal aortaya kadar) çıkarıldı. Hemen Krebs-Henseleit solüsyonunun içerisine konuldu

Çevre dokulardan temizlendikten sonra 3 mm uzunluğunda halkasal parça alınarak, izole organ banyosuna yerleştirildi. İzole organ banyosunun ısısı 37°C' de sabitlendi ve izole organ banyosuna %95 O₂ - %5CO₂ gaz karışımı verilerek dokuların oksijenlenmesi sağlandı. Her çalışmada aynı boyutlarda aort kullanılmaya dikkat edildi. İzole organ banyosunda organparçasına 1 gram gerim uygulandı. Bu gerim altında doku örnekleri 1 saat boyunca 15 dakikada bir Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkanarak dengeye getirildi. Bu sürenin sonunda KCl ile yapılan organın canlılık durumu kontrol edildi ve L-NAME verilerek NO' nun oluşturabileceği etkilerin önüne geçildi. Daha sonra KCl ile prekontraksiyon ve maddeler verilerek buna karşı gevşetme durumları kaydedildi.

KCl' nin banyodaki dozu 10⁻² M olacak şekilde verildi.

Banyodaki dozları; 10⁻⁹, 3.10⁻⁹, 10⁻⁸, 3.10⁻⁸, 10⁻⁷, 3.10⁻⁷, 10⁻⁶, 3.10⁻⁶, 10⁻⁵, 3.10⁻⁵, 10⁻⁴, 3.10⁻⁴ olacak şekilde Atorvastatin Ca, SG-Benz, APDTC ve CAPE verildi.

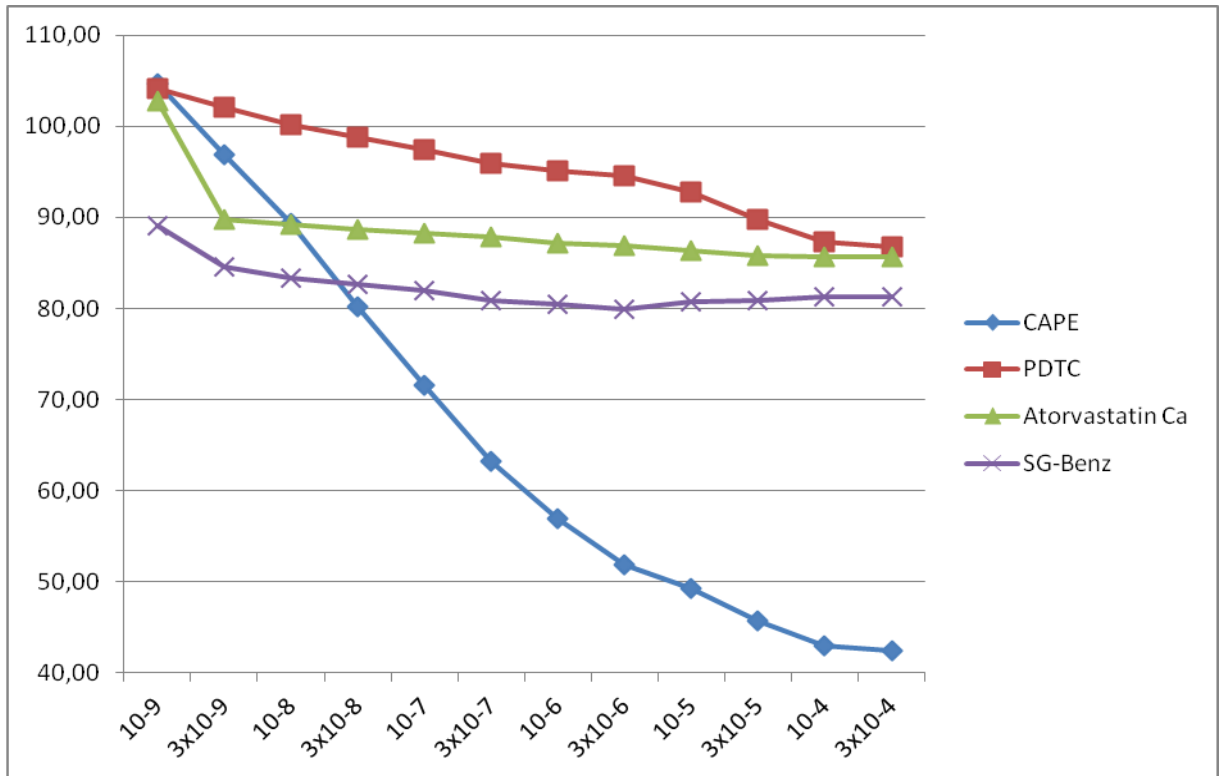
3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışımızda elde edilen bulgular Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testlerine tabi tutularak analiz edildi.

4. BULGULAR

Deneyleyler CAPE, PDTC, Atorvastatin Ca ve SG-Benz uygulananan olmak üzere 4 farklı grupta gerçekleştirildi.

KCl ile kastırılan aort düz kaslarının CAPE, PDTC, Atorvastatin Ca, ve SG-Benz' e vermiş oldukları gevşeme cevapları şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. 10⁻² M KCl ile prekontrakte aort düz kasının maddelere oluşturduğu cevaplar.

KCl ile prekontrakte aort düz kası preparatlarında doza bağlı artan gevşeme cevapları oluşmuştur. En yüksek gevşeme cevapları kafeik asit fenil ester uygulanan preparatlarda görülmüştür. Sonra sırasıyla SG-Benz, Atorvastatin Ca ve APDTC' nin geldiği görülmektedir. (p<0,05)

APDTC ve SG-Benz grupları arasında 10⁻⁴, 3x10⁻⁴ ve 3x10⁻⁵ dozlarında anlamlı farklılık bulunmazken (p> 0,05) diğer dozların tamamında anlamlı farklılık (p < 0,05) görülmüştür.

Kafeik asit fenil ester ve SG-Benz grupları arasında 10⁻⁸ ve 3x10⁻⁸ dozları haricindeki tüm dozlarda anlamlı farklılık saptanmıştır(p<0,05).

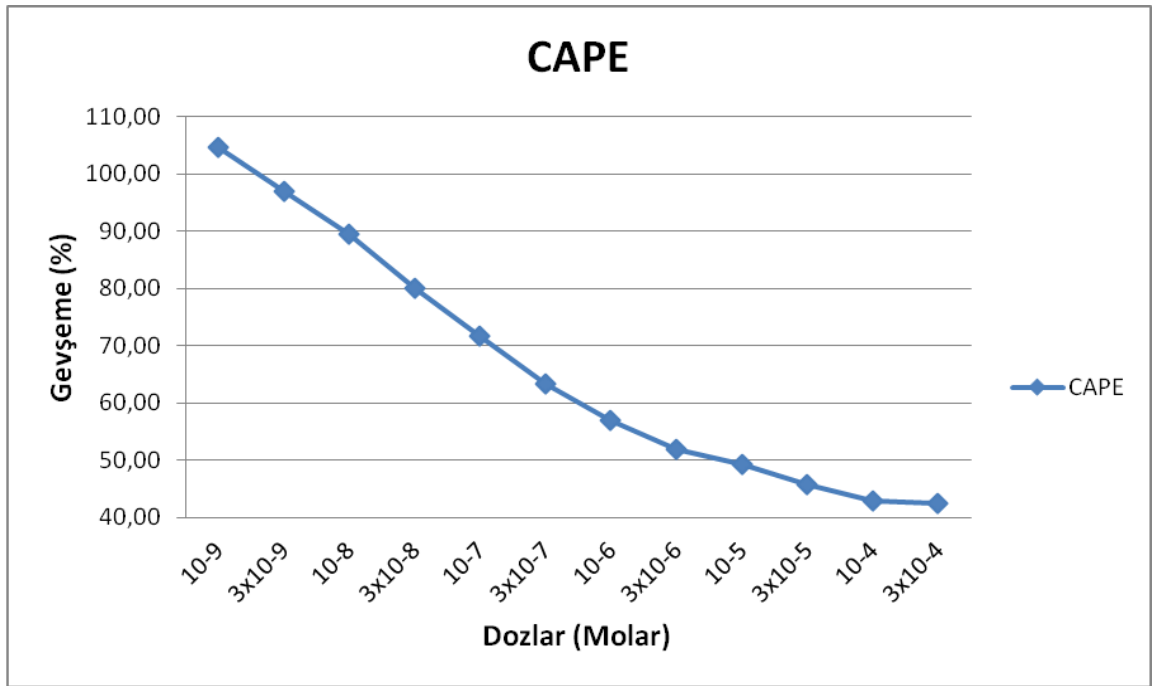
CAPE ile PDTC grupları arasında maddelerinde 10^{-9} , 3×10^{-9} ve 10^{-8} dozlarında anlamlı bir farklılık görülmezken diğer dozlarda farklılığın anlamlı olduğu görülmektedir ($p < 0,05$).

CAPE ve Atorvastatin Ca grupları arasında 10^{-9} , 3×10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} ve 3×10^{-7} dozları haricinde diğer dozlar anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Atorvastatin Ca ve SG-Benz arasında hiçbir dozda anlamlı farklılık yokken, Atorvastatin Ca ile PDTC maddelerinin sadece 3×10^{-9} ve 10^{-8} dozlarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p < 0,05$).

4.1. KCl İle Kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine CAPE' nin Etkisi

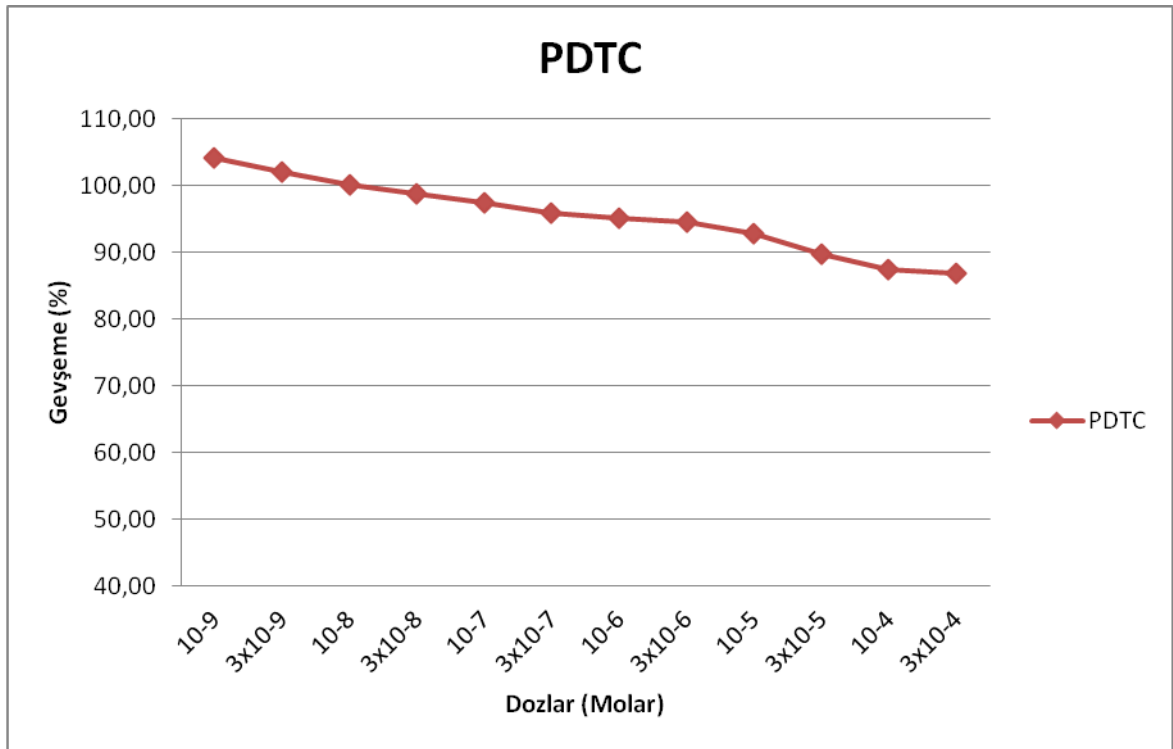
CAPE, KCl prekontraksiyonuna karşı önce kasılma sonra doza bağlı artan bir gevşeme cevabı oluşturmuştur.



Şekil 4.2. 10^{-2} M KCl ile prekontrakte aort düz kasında Kafeik asit fenil ester' in dozlara göre gevşeme cevapları (%).

4.2. KCl İle Uyarılmış Aort Düz Kası Üzerine APDTC' nin Etkisi

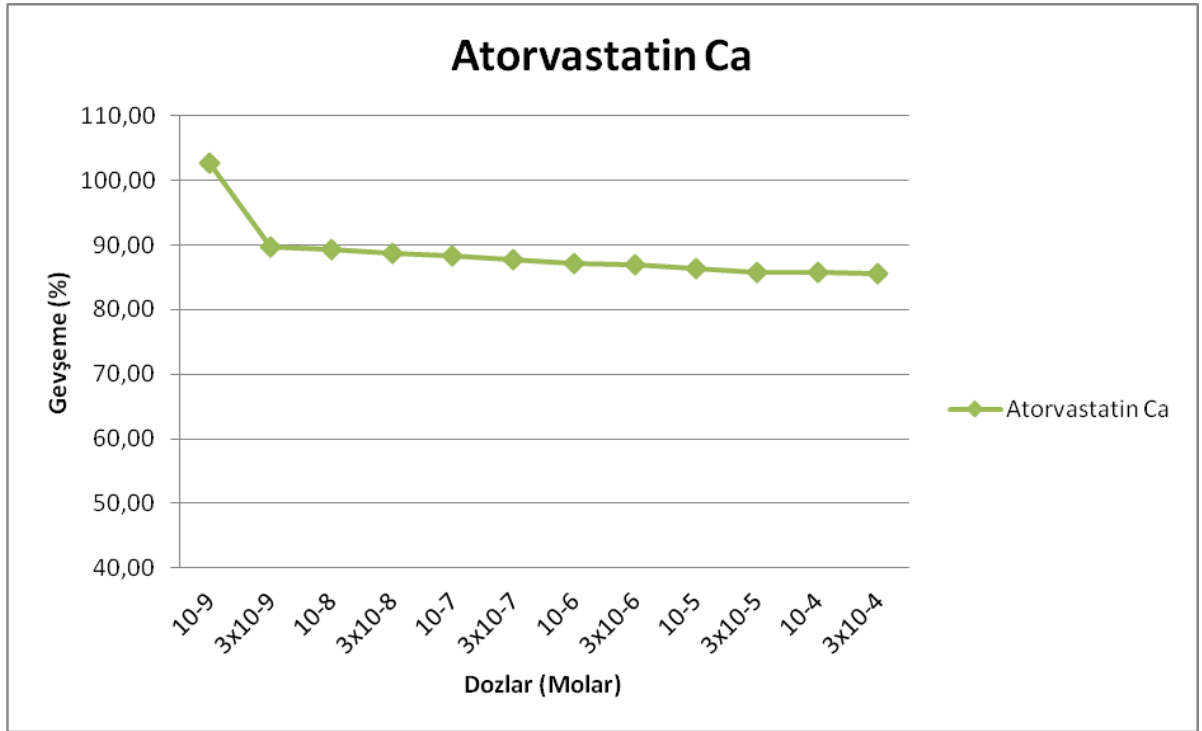
APDTC, KCl prekontraksiyonuna karşı önce kasılma sonra doza bağlı artan bir gevşeme cevabı oluşturmuştur. 10^{-9} M' dan 10^{-6} M dozuna kadar doza bağlı artan bir gevşeme oluştururken 3×10^{-6} M dozunda hafif bir gevşeme cevabı oluşmuştur. Sonraki dozlarda gevşeme cevabının devam ettiği görülmüştür.



Şekil 4.3. 10^{-2} M KCl ile prekontrakte aort düz kasında APDTC' nin dozlara göre gevşeme cevapları (%).

4.3. KCl İle Kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine Atorvastatin Ca' nın Etkisi

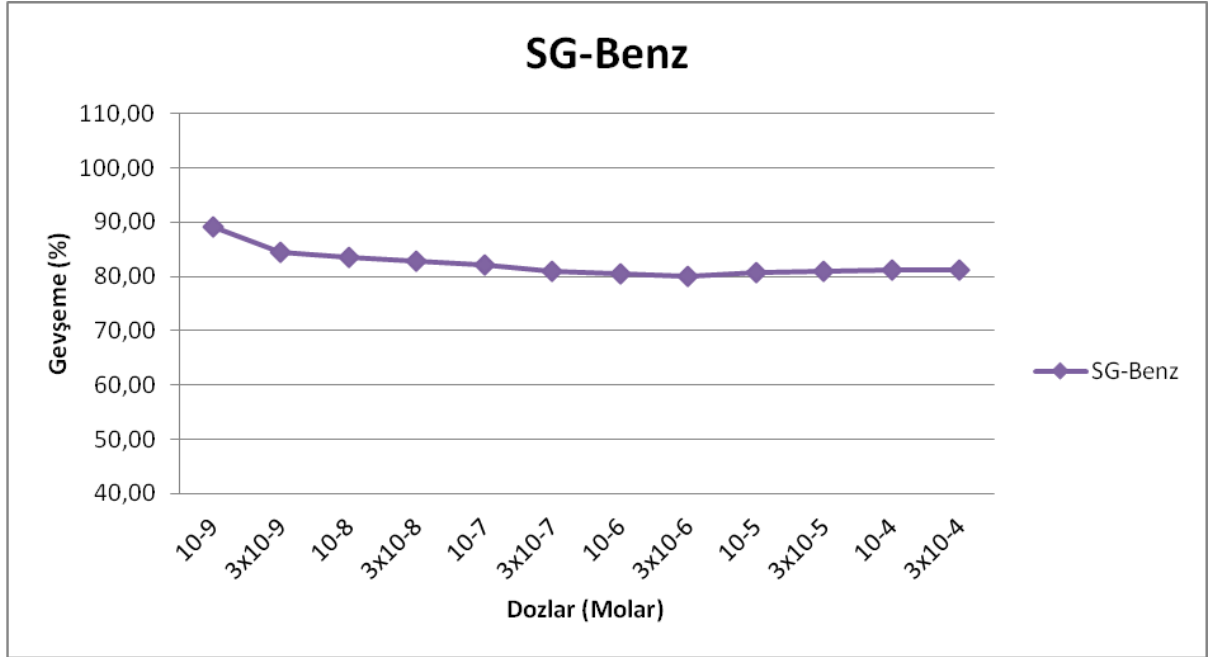
Atorvastatin Ca, KCl prekontraksiyonuna karşı önce kasılma sonra doza bağlı bir gevşeme cevabı oluşturmuştur. En yüksek gevşeme cevabı 3×10^{-9} M dozunda görülmektedir.



Şekil 4.4. 10^{-2} M KCl ile prekontrakte aort düz kasında Atorvastatin Ca' nin dozlara göre gevşeme cevapları (%).

4.4. KCl İle Kastırılmış Aort Düz Kası Üzerine SG-Benz' in Etkisi

SG-Benz, KCl prekontraksiyonuna karşı doza bağlı artan bir gevşeme cevabı oluşturmuştur. En fazla gevşeme cevabı 3×10^{-6} M dozunda görülmüştür. 3×10^{-6} dozundan sonraki dozlarda az miktarda kasılma görülür.



Şekil 4.5. 10^{-2} M KCl ile prekontrakte aort düz kasında SG-Benz' in dozlara göre gevşeme cevapları (%).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda servikal dislokasyonla sakrifiye edilen sıçanlar boyun bölgesinden abdominale kadar açılmış, torasik aort alınmıştır. Çevre dokulardan temizleme işlemi yapıldıktan sonra 3 mm çapında halkalar alınıp, KCl ile prekontrakte edilmiş ve organın Kafeik asit fenil ester, Atorvastatin Ca, APDTC ve SG-Benz maddelerine verdiği doz cevapları incelenmiştir.

En yüksek gevşeme cevapları CAPE uygulanan preparatlarda görülürken, sonra sırasıyla SG-Benz, Atorvastatin Ca ve APDTC maddelerinde belirlenmiştir.

Oksidatif stres hipertansiyonun patogenezisinde önemli bir role sahiptir. Oksijen radikali olan süper oksit anyonu (O_2^-) peroksinitrit ($ONOO^-$) formuna çevrilir ve endotel kaynaklı NO' nun biyoyararlanımını etkin olarak azaltır. Bu nedenle bir antihipertansif ilaç antioksidan özellik taşıması açısından önemlidir (Oparil ve Weber, 2006).

Görevi bakteriyel ve viral ajanlar, stres, serbest radikaller, sitokinler gibi etmenlere hücrel yanıt oluşturmak olan nükleer faktör kapa B' nin bloklanması da oldukça önemlidir. NF- κ B' nin bloklanması sebebiyle immün ve inflamatuvar cevapların oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. Bu rolü, indükleyici nitrik oksit sentaz ve COX 2 gibi indükleyici enzimler, büyüme faktörleri, kemokinler, adhezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin regülasyonu ile yerine getirirler (Tripathi ve Aggarwal, 2006).

Vasküler düz kas ve mononükleer hücre kültürlerinde 10^{-7} M atorvastatin muamelesinin ateroskleroz plaklardaki inflamasyondan sorumlu maddelerin indükleyicisi NF- κ B' nin aktivasyonunu engellediği bilinmektedir (Alp, 2002).

Çeşitli spazmojen ajanlara karşı damar düz kas reaktivitesini statin tedavisi etkilemektedir. Pravastatin tedavisinin hiperkolestrolemik ve hipertansif hastalarda Anjiyotensin II ve noradrenalinin kan basıncını artırıcı etkilerini azalttığı ortaya konmuştur (Straznický vd., 1995). Lovastatin ile spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yapılan çalışmada, sistolik ve diyastolik kan basıncını doz-bağımlı olarak düşürebildiği gösterilmiştir (Bravo vd., 1998).

Atorvastatin, simvastatin ve pravastatin maddeleriyle normokolestrolemik sıçanların aort halkaları ile yapılan çalışma sonucunda, atorvastatin ve simvastatinin fenilefrinin kastırıcı etkisini azalttıkları belirlenmiştir (Teschke vd., 1999).

Rho proteinlerinin aktivasyonu damar düz kasının Ca^{+2} ye duyarlılığının artırılmasına, eNOS ekspresyonunun azalmasına, oksidatif strese ve endotelin-1 ekspresyonunun artırılmasına

aracılık etmektedir. Ayrıca düz kaslarda kasılma meydana getiren agonistlerin etkilerine Rho-Rho kinaz yolağı aktivasyonu aracılık etmektedir. Statinler PI-3 K' nın mevalonat tarafından inhibisyonunu ortadan kaldırarak, NO üretimini arttırır (Pahan, 2006). Bu da damar gevşemesine yol açar. Çalışmamızda L-NAME kullanarak NOS' u inhibe etmemiz sebebiyle NO üretiminin artarak damarı gevşetici etki sağlamış olmayacağı düşüncesindeyiz.

Atorvastatin gibi statin türevi olan lovastatin sıçan aortunda, simvastatinin ise sıçan aortu ve mezenterik arterinde konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkileri gösterilmiştir. Bu durum statinlerin vasküler sistemi etkileyebileceğini göstermektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, insan kaynaklı izole damarlarda atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin gevşetici etkileri ortaya konmuştur. İlâveten atorvastatinin sıçan aortundaki gevşetici özellikleri de araştırılmış ve olumlu yanıtlar alınmıştır (Uydeş-Doğan vd., 1999, 2000; Topal vd., 2000, 2001). Statinlerin belirtilen bu etkileri kolestrol düşürücü etkilerinden bağımsız bir şekilde gerçekleşmektedir. Statinlerin vasküler düz kası gevşetici etkilerinin kolesterolün öncül maddesi mevalonatın ortama ilavesi ile birlikte önemli ölçüde azaltılması mevalonat yolağı ürünlerinin bu etkiye aracılık ettiğini açığa çıkarmaktadır (Bravo, 1998; Sotomayor vd., 2000)

Mevalonat yolağı inhibisyonunun statinlerin hipolipidemik etkilerinin yanında antioksidan, antiaterosklerotik, antitrombotik, eNOS ekspresyonu artıcı ve vasküler düz kası gevşetici etkilerine de aracılık ettiği görülür (Laufs ve Liao, 2000; Lefer vd., 2001; Sotomayor vd., 2001). Yapılan bir çalışmada, atorvastatinin noradrenalin ve endotelin-1 kasılma cevapları üzerindeki inhibitör etkinliğinin mevalonat yolağı inhibisyonu üzerinden olduğu, K⁺ kasılma cevaplarının ise, farklı bir mekanizma ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (Alp, 2002) Statinler mevalonat yolağının oluşumunu engeller. Mevalonat yolağının inhibisyonu NO üretimini arttırır ve böylece damar gevşemesine yol açar. Çalışmamızda L-NAME uygulaması yapıldığından dolayı etkinin bu nedenle olmadığı sonucunu çıkarmaktayız.

Akridin bileşikleri; kalp rahatsızlıklarında β -kanal açıcılar olarak (Berkan, 2002), hipertansiyon rahatsızlıklarının tedavisinde ve son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan çok önemli biyolojik özelliklere sahip bileşiklerdir (Ulus, 2012). Sülfonilamidler de, antiglokom, antitiroit, bazı antikanser, antihipertansiyon ve hipoglisemik yeni ilaçların gelişmesinde büyük role sahiptirler (Maren, 1967, 1976; Drew, 2000; Owa, 2000). Eksert' in yapmış olduğu çalışmada trakea düz kasında ATP duyarlı potasyum kanallarının gevşemeye etkisi saptanmıştır (<http://hastane.omu.edu.tr/saglikli-bilgiler/endokrin-belgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf>). Ayrıca sıçan ve tavşan aortu üzerine yapılan çalışmalarda Acridin türevlerinin ATP' ye duyarlı potasyum kanallarını açarak gevşetici etkisi olduğu belirlenmiştir

(Berkan, 2001; Imenshahidi vd., 2012). Çalışmamızda kullandığımız SG-BENZ maddesi bir acridin sülfonamit türevi olduğu için gözlemlediğimiz gevşeme cevaplarının bu etkiler sebebiyle ortaya çıktığını varsaymaktayız.

CAPE' nin, en önemli etkisi antioksidan etkisinin olmasıdır. Bunun dışında antiinflamatuvar, antikanserojen, antiimmünomodülatör, antiviral, antibakteriyal, antifungal, nöroprotektif ve immünostimülatör etkileri de mevcuttur (Batçioğlu ve Öztürk, 2002; Borrelli, 2002; Mohammad vd., 2014).

Göçer ve arkadaşlarının yaptığı antioksidan ve antiradikal çalışmaların karşılaştırılması sonucunda çoğu antioksidan analizlerde CAPE' nin aktivitesinin kullanılan standartların eşit konsantrasyonlardaki aktivitelerinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Uygulanan indirgeme kapasitesi metotlarında CAPE' nin indirgeme kapasitesinin artan konsantrasyona bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. İndirgeme kapasitesi bir bileşiğin antioksidan aktivite göstermesinde en önemli faktörlerdendir (Göçer, 2011).

Long ve arkadaşları izole domuz koroner arteri üzerine yaptıkları çalışmada, CAPE' nin vazorelaksasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Bunun, CAPE' nin NO-cGMP ve NO-cAMP yolunu aktive ederek düz kas hücre membranından kalsiyum girişini engelleyerek olduğunu belirlemişlerdir. Endoteli olmayan segmentlerde alınan relaksasyon cevabının anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Bu da CAPE' nin relaksasyon etkisinin endotel-NO-cGMP yolu üzerinden olabileceğini ortaya koymaktadır (Long-Yuan Long vd., 2009).

Çeçen ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, norepinefrin ile kontraksiyon oluşturmuşlardır. Norepinefrin, vazokonstriksiyon etkisini direkt olarak damar düz kası üzerindeki α - reseptörlere bağlanarak oluşturur (Guyton ve Hall, 1996). Endoteli sağlam olan aort halkalarında en yüksek kullanılan CAPE dozunda en iyi yanıt elde etmişlerdir. Fakat daha düşük dozlarda da yanıt almışlardır. Bunun sonucunda CAPE' nin NO salınımı üzerinden etki ettiğini düşünmüşlerdir. Çeçen ve arkadaşlarının çalışmalarında endotel hasarı oluşturdukları aortta en düşük CAPE dozunda en az düzeyde yanıt alırlarken, yüksek konsantrasyonlarda daha iyi gevşeme yanıtları almışlardır (Çeçen, 2010).

Cicala ve arkadaşları çalışmalarında, torasik aortta hem sağlam endotelli hem de endotelsiz halkalar kullanarak CAPE' in gevşeme cevabı üzerine etkisini araştırmışlardır. Ayrıca endotelli aortu L-NAME ile inkübe ederek de CAPE' nin etkisini araştırmışlardır (Cicala vd., 2003).

Cicala ile arkadaşlarının endoteli sağlam olan dokularda uyguladığı CAPE' nin etkisi fenilefrin ile prekontrakte dokularda konsantrasyona bağlı iken KCl uygulananlarda sadece yüksek konsantrasyonlarda gözlenmiştir. Bu gözlem, NO salınımının fenilefrinin oluşturduğu kasılmaya etki ettiğini ve onu değiştirdiğini ortaya koyar, fakat KCl' nin oluşturduğu kasılmaya etkisiz kalmıştır. (Cicala vd., 2003). Fenilefrin, Ca^{+2} bulunan ortamda kontraksiyon oluşturmaktadır, bu Ca^{+2} reseptör bağımlı kanallardan içeri akımını artırmasıyla veya intrasellüler sıvıdan salınımını artırmasıyla gerçekleşir. Yüksek konsantrasyondaki KCl ile oluşturulan kontraksiyon, voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarından Ca^{+2} nin içeriye girmesinin artışı nedeniyle olur (Godfraind vd., 1986). CAPE' nin yüksek konsantrasyonlarda kontraksiyonu inhibe edici etkisi Ca^{+2} reseptörleri veya voltaj bağımlı kanallar üzerinden olabilir. Ayrıca CAPE, Ca^{+2} nin olmadığı ortamdaki fenilefrinin meydana getirdiği kasılmayı da inhibe etmiştir (Cicala vd., 2003).

Cicala ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, endoteli olmayan halkalarda düşük konsantrasyondaki CAPE' nin gevşeme cevabı oluşturmadığını konsantrasyon arttıkça gevşemenin arttığını gözlemlemişlerdir. Endoteli kaldırılmış dokuda KCl ile kontraksiyon oluşturulduğunda CAPE, NO bağımlı ve NO bağımsız olarak etki gösterir ve bu durum kasılma için başka ajanlar kullanıldığı durumlarda da geçerlidir. Bu deneylerde, endotelsiz damarlarda CAPE ile oluşturulan gevşemenin adenilat siklaz inhibisyonu üzerinden olmadığını yani bu etkide cAMP' nin rolü olmadığını düşünmüşlerdir (Cicala vd., 2003).

Cicala ve arkadaşlarının endotelli halkalarda L-NAME ile inkübe ederek yapmış oldukları deney sonucunda yalnızca yüksek CAPE konsantrasyonunun gevşemeyi arttırdığı görülmüştür (Cicala vd., 2003).

Cicala ve arkadaşları, Çeçen ve arkadaşları; endoteli kaldırılan veya işlevi durdurulan damarda CAPE tarafından oluşturulan gevşemenin adenilat siklaz inhibisyonu üzerinden gerçekleşmediğini ve bu olayda cAMP' nin etkisi olmadığını düşünmüşlerdir. Çalışmamızda L-NAME uyguladığımız preparatların yüksek konsantrasyon CAPE uygulandığında daha fazla gevşeme cevabı oluşturması durumuyla paraleldir.

Long ve arkadaşları CAPE' nin neden olduğu vazodilatasyonu NO- cAMP yolağına bağlarken Çeçen ve arkadaşları bu yolağın sadece endoteli sağlam aortta etkili olduğunu düşünmüşlerdir. L-NAME ile NO aktivitesinin engellendiği damarda Cicala ve arkadaşları ile Çeçen ve arkadaşları NO-cAMP yolunun etkisi olmadığını ileri sürmektedirler. Çalışmamızda L-NAME uyguladığımız preparatların bütün CAPE dozlarında Cicala ve arkadaşları ve Çeçen ve arkadaşları ile paralel bir şekilde gevşetici etki göstermesi L-NAME uygulayarak NOS

aktivitesini engellememiz nedeni ile bu etkinin sadece voltaj kapılı kalsiyum kanallarından kalsiyumun hücre içine girişini durdurarak yaptığını düşündürmektedir. Bu fikrimizi Long ve arkadaşları ile Cicala ve arkadaşlarının fikirleri de destekler niteliktedir.

Hem antioksidan hem de metal şelatörü olan APDTC bir ditiokarbomattır (Macit, 2009; Parlak, 2009). APDTC' nin prooksidan etkinliğe sahip olduğundan da bahedilmektedir (Parlak, 2009). NF- κ B' yi antioksidan özelliği nedeniyle inhibe ettiği düşünülmekte, fakat bu olayda APDTC' nin prooksidan özelliğinin de katkısı olması ihtimali de göz önünde bulundurulmaktadır. Bu etki ditiyokarbomatların ROS ve nitrojen ile reaksiyonları sonucu oluşan tiüram disüflitlere bağlanmaktadır (Zanocco vd., 1989; Mankhetkorn vd., 1994). APDTC'nin, NF- κ B' nin inhibisyonuna neden olmasını açıklayan başka bir mekanizma ise onun NF κ B yolağında bir proteozom inhibitörü olarak davrandığının gösterilmiş olmasıdır (Cvek ve Dvorak, 2007). Proteozom inhibitörleri kanser tedavisi için oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca, immün ya da enflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rolü olan NF- κ B aktivasyonu ile iNOS transkripsiyonunu arttırdığına ilişkin araştırmalar mevcuttur (Baldwin, 1996). Buna göre APDTC' nin patolojik süreçlerde aşırı artan NO üretimini iNOS ekspresyonunu engellemek suretiyle azaltır (Li ve Billiar, 1999; Ma vd., 2008).

Shi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sağlıklı köpeklerde enflamasyon yanıtından önce ve esnasında APDTC verilmesi asetil koline yanıtta inflamasyonun uyardığı halkasal kas kasılabilirliğinin baskılanmasını geri döndürür. Bu kolon hareketlerinin inflamasyonla uyarılan düzenlenmesinde nükleer faktör kapa B ile aktivasyonun rolü olması fikrini açığa çıkarır (Shi vd., 2003) Bazı çalışmalar enfalamasyon esnasında kasılabilirliğin baskılanmasının L-tipi Ca kanalları Alfa 1C alt ünitesi (Liu vd., 2001), G proteinleri (Shi ve Sharna, 1999), protein kinaz C (Ali ve Sarna, 2002) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz(Shi ve Sarna, 2000) gibi sinyal moleküllerinin ifade etmesinin değişmesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Shi' ye göre her ne kadar nükleer faktör kapa B antagonisti uygulaması kasılabilirliğin baskılanmasının geri döndürse de bazı inflamasyon yanıtları hala bulunmaktadır. Bu durumun nispeten azalmış inflamasyondan nispeten de direkt NF- κ B' nin inhibisyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Tavşan duodenumunda APDTC yapılan bir çalışmada asetil kolin tarafından meydana getirilen kasılmada, lipopolisakkaritlerin etkisi engellenmiş ve I κ B α inhibitörünün (I κ B α inhibitörü bozularak Hodgkin lenfomasını meydana getirebilir) bozulmasını engellemiştir (Hernandez vd., 2011).

Vasküler düz kaslarda Ca kanalları gevşemeyi sağlar. NF- κ B inhibitörlerinin Ca kanallarını düzenlediği bildirilmektedir (Kinoshita vd., 2003). Çalışmamızın sonuçları, bu

bilgilerle uyuşmaktadır. APDTC L tipi Ca kanallarını alfa 1c alt ünitesinin ekspresyonunu arttırdığından dolayı torasik aort gevşemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kullanılan üç NF-κB inhibitörünün (CAPE, APDTC ve Atorvastatin) benzer etkiler göstermesi L-NAME uygulamamız nedeniyle gevşeme mekanizmasının NF-κB yolağının önemli derecede etkide bulunduğu göstermektedir.

Sonuç olarak sıçan torasik aort düz kası üzerinde uyguladığımız CAPE, Atorvastatin Ca ve SG-Benz ve APDTC KCl ile prekontraksiyona karşı gevşeme cevabı oluşturmaktadır. Bu maddelerin fizyolojik mekanizmaların modülasyonu üzerindeki etkileri moleküler düzeyde birçok araştırmayı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ackermann, U., (2006), Pretty Darned Quick(PDQ) Fizyoloji, (çev: Alican, İ.), İstanbul Madikal Yayıncılık.
- Akyol, S., Armutçu, F., Yiğitoğlu, M.D., (2011), Propolisin Aktif Bileşenlerinden Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)’ nin Bazı Nörolojik Hastalık Ve Acillerde Kullanılması, *Spatula DD.*, 1(1), s. 37-42.
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., (2008), Hücrenin Moleküler Biyolojisi, s.838-839.
- Ali, I., Sarna, S.K., (2002), Selective Modulation Of PKC İsozymes By İnflammation İn Canine Colonic Circular Muscle Cells, *Gastroenterology*, 22, 483–494.
- Alp, İ., (2002), 3-Hidroksi – 3 Metilglutaril Koenzim A Redüktaz İnhibitörü Atorvastatinin Varlığında Çeşitli Spazmojen Ajanlara Karşı Damar Düz Kas Reaktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Aras, B., (2008), Streptozosin İle Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda PirolidyumDithiyokarbamat’ ın Böbrek Dokusu Üzerine Koruyucu Etkisi, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Dr: Sadi Konuk, Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul.
- Baldwin AS Jr., (1996), The NF-kB And İkB Proteins: New Discoveries And Insights, *Annu Rev Immunol*, 14, s.649-83.
- Batçioğlu, K., Öztürk, I.Ç., (2002), Investigations Of InVitro Superoxide Scavenging Capacity Of CAPE, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 9(1), s.5-9.
- Berkan, Ö., Saraç, B., Şimşek, R., Yıldırım, Ş., Sarıoğlu, Y., Şafak, C., (2002), Vasorelaxing Properties Of Some Phenylacridine Type Potassium Channel Openers İn İsolated Rabbit Thoracic Arteries, *Eur. J. Med. Chem*, 37, s. 519–523.
- Berne, R.M.,Levy M.N., Koeppen, B.M., Stanton, B.A., (2008), Fizyoloji (Çev:Türk Fizyolojik Bilimler Derneği), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Bilir, A., Özmen, V., Cabioğlu, N., Müslümanoğlu, M., Bozfakioğlu, Y., İğci, A., Aslay, I., Erkan, M., Aydın, A., (1998), Dimethyl Sulfoxide Increase The Antitumor Cytotoxicities Of 5- Fluorourasil And Adriamycin On FMA-3 Cell Line Cultures İn Tumor Colony-Forming Assays, 10th International Congress On Breast Diseases Oporto, s.605-11.
- Biray, Ç., Gündüz, C., Yılmaz, B., Şahin F., Topçuoğlu, N., (2006), Propolisin Ve Etken Maddeleri Olan Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE) Ve Sınnamik Asitin, İnsan T Hücreli Akut Lenfoblastik Hücre Dizisi (CCRF-CEM)’ de Sitotoksik Ve Apoptik Etkinliğinin Değerlendirilmesi, *Ege Tıp Dergisi*, 45(2), s. 83-92.
- Borrelli, F., Maffia, P., Pinto, L., Ianaro, A., Russo, A., Capasso, F., Ialenti, A., (2002), Phyto Chemical Compounds İnvolved İn The Antiinflammatory Effect Of Ppropolisextract. *Fitoterapia*, 73 (1), s. 53-63.
- Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M., (2000), Farmakoloji Ders Kitabı, Türk Farmakoloji Derneği, Gazi Kitabevi.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Chena C.L., Thoenb, K.K., Uckunc, F.M., (2001), High - Performance Liquid Chromatographic Methodsfor The Determination Of Topoisomerase - II Inhibitors, Journal Of Chromatography B, 764, s.81-119.

Chiao, C.,Carothers, AM., Grunberger, D., Solomon, G., Preston, GA., Barrett, JC., (1995), Apoptosis And Altered Redox State Induced By Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) In Transformed Rat Fibroblast Cells, Cancer Research, 55, s.3576-3583.

Chobanian, A.V., Bakris G.L, Black H.R., Et al., (2003), The Seventh Report Of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evulationand Treatment Of High Blood Pressure (The JNC 7 REport), JAMA, 289, s.2560-2572.

Cicala, C., Morello, S., Iorio C., Capasso R., Borrelli, F., Mascolo, N., (2003) Vascular Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) On İsolated Rat Thoracic Aorta. Life Sci, 73(1), s.73-80.

Crawford, M.H., DiMarco, J.P., (2003), Hiperlipidemi Tedavisi, Crawford Kardiyoloji, 7, s.1-18.

Cusi, D., Barlassina, C., Azzani, T., vd., (1997), Polymorphisms Of Alfa - Adducinand Salt Sensitivity In Patiens With Essential Hypertension, Lancet.

Cvek, B., Dvorak, Z., (2007), Targeting Of Nuclear Factor-Kappa B And Proteasome By Dithiocarbamate Complexes With Metals, Curr Pharm Des, 13, s.3155-67.

Çaycı, M. K., (2002), Sıçan Trakeası Düz Kası Kolinerjik Ve Adrenerjik Yanıtları Üzerine Estrus Siklusu Fazlarının Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

Çeçen, S., (2010), Ooferektomize Dişi Sıçanlardan İzole Edilmiş Torasik Aort Üzerine Cape' nin Vasküler Etkileri, Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

D'Acquisto, F., May, M.J., Ghosh, S., (2002), Inhibition Of Nuclear Factor Kappa B (NF- κB): An Emerging Theme In Anti - InflammatoryTherapies, Molecular Interventions, 2, s.22-35.

Dauban, P.,Dodd, R.H., (2000), Synthesis Of Cyclic Sulfonamides Via Intramolecular Copper-Catalyzed Reaction Of Unsaturated Iminoiodinanes, Organic Letters, 2, 15, s.2327-2329.

Dere, F., (1999), Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, Nobel Tıp Kitabevi, s.790-791, Adana.

Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A. W. M., (2006), Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Anatomi, (çev: Yıldırım, M.), Güneş Kitabevi, İstanbul.

Drew, J., (2000), Drugdiscovery, A Historicalperspective, Science, 287, s.1960-1964.

Esmaili, MA.,Yazdanparast, R., (2004), HypoglycaemicEffect Of Teucrium Polium: Studies With Rat Pancreatic İslets, J Ethnopharm, 95, s.27-30

Fotbolcu, H., (2004), Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Diürinal Kan Basıncı Ritminin Aortun Elastik Özellikleri Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Frishman, W.H., Carvedilol N., (1998), Engl J Med, Dec, 339(10), s.1759-65.

Godfraind, M., Miller, R., Wibo, M., (1986), Calcium Antagonism And Calcium Entry Blockade, Pharmacological Reviews, 38, s.324-416.

Göçer H., (2011), Kafeik Asit Fenetil Esterinin (Cape) Antioksidan Kapasitesinin Belirlenmesi Ve İnsan Karbonik Anhidraz İzo Enzimleri (Hca-I Ve Hca-II) Üzerine İnhibisyon Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Erzurum.

Göker, F., (2010), Diamino Akridin Türevlerinin Serum Albüminlerle Etkileşiminin Floresans Sönüm Yöntemi İle İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul.

Griffiths, M.J.D., Messent, M., Mac Allister, E.J., vd., (1991), Activation Of L – Arginine Nitric Oxide Pathway Is Involved Vasular Hyporeactivity Induced By Endotoxin, J. Cardio Vascular Pharmacol, s.207-212.

Gutteridge, J.M.C., Halliwell, B., (1990), The Measurement And Mechanism Of Lipid Peroxidation In Biological Systems, Trends Biochem Sci, 15, s.35-129.

Guyton, A.C., Hall, J.E., (1996), Textbook Of Medical Physiology, 9. Ed., W.B. Saunders Company.

Gülşen, İ., (2011), Akut Omurilik Hasarı Sonrası Kafeik Asit Fenil Esterin İnflamatuvar Sitokinler Üzerine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Isparta.

Gürsul, C., (2006), Kafeik Asit Fenil Esterin sıçanlarda Hepatik Ensefalopatide Nöroprotektif Etkinliği, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

Hagar, H.H., Medany, A.E., Eter, E.E., Arafa, M., (2007), Ameliorative Effect Of Pyrrolidinedithiocarbamate On Acetic Acid – Induced Colitis In Rats, European Journal Of Pharmacology, 554, s.69-77.

Halliwell, B., (1994), Free Radicals, Antioxidants And Human Disease: Coriarity, Cause Or Consequence, Lancet, 344, s.6-721.

Hernandez, L.V., Gonzalo, S., Castro, M., Arruebo, M.P., Plaza, M.A., Murillo, M.D., Grasa, L., (2011), Nuclear Factor κB Is A Key Transcription Factor In The Duodenal Contractility Alterations Induced By Lipopolysaccharide, Exp Physiol 96, 11, s. 1151-1162.

Hepşen, İ.F., Tilgen, F., Er, H., (1996), Propolis: Tıbbi Özellikleri ve Oftalmolojik Kullanımı, Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi, 3(4), s. 386-391.

Hochster, H., Liebes, L., Buckley, M., Sorich, J., Fry, D., Hamilton, A., Wright, J., Muggia, F.C., (2001), Inhibition Of H-Ras Membrane Binding and Topoisomerase - I In A Phase I Trial Of Topotecan Combined With The Farnesyl Transferase Inhibitor, R115777 (Zarnestra), Cancer Res., 7, s. 3710.

<http://drsuleymanaysel.com/51/83/96/faydali-bilgiler/deneme-basligi/aort-anevrizmasi-nedir/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<http://hastane.omu.edu.tr/sagliklibilgiler/endokrinbelgeler/H%C4%B0PERTANS%C4%B0YON.pdf>

http://samples.jbpub.com/9781449652609/99069_ch05_6101.pdf

<http://tip.uludag.edu.tr/temel-tip-bilimleri/fizyoloji/ders-notlari/duz-kas-fizyolojisi.pdf>

<http://w2.anadolu.edu.tr/aos/kitap/EHSM/1219/unite08.pdf>

http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/ic_hast/dr_ferhan_aytug.pdf

http://www.itf.istanbul.edu.tr/fizyoloji/Öğretim_Uye_ve_Yardimcileri/Nesrin_Ertan/Duz_Kaslar.pdf

<http://www.saglik.im/atardamar-sistemi/>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/472301?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/n5751?lang=en®ion=US>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/pz0001?lang=en®ion=TR>

<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=cape&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en®ion=TR&focus=product>

http://www.umke.org/images/dosyalarim/UMKE_E_T_M_SUNUMLARI/CANAN_KVC_umke_org.pdf

<https://dl.dropboxusercontent.com/u/2671687/DERSLER/dersler2008/duzkas.pdf>

Hunt, S.C., Cook, N.R., Oberman, A., vd., (1998), Angiotensinogen Genotype, Sodium Reduction, Weight Loss And Prevention Of Hypertension: Trials Of Hypertension Prevention Phase II, Hypertension, 32, s.393-401.

Ienco, A., Mealli, C., Paoli, P., Dodoff, N., Kantarci, Z., Karacan, N., (1999), Structure And Vibrational Spectroscopy Of Methanesulfonic Acid Hydrazide: An Experimental And Theoretical Study, New J. Of Chem, 23(12), s.1253-1260.

Imenshahidi, M., Hadizadeh, F., Firoozeh - Moghadam, A., Seifi, M., Shirinbak, A., Gharedaghi, M.G., (2012), Iranian Journal Of Pharmaceutical Research, 11 (1), s.229-233.

Inoue, R., Okada, T., Onoue, H., Hara, Y., Shimizu, S., Naitoh, S., Ito, Y., Mori, Y., (2001), The Transient Receptor Potential Protein Homologue TRP 6 Is The Essential Component Of Vascular Alpha 1 -Adrenoceptor - Activated Ca^{+2} - Permeable Cation Channel, Circ Res, 88(3), s.325-32

Isaacs, R.J., Davies, S.L., Sandri, M.I., Redwood, C., Wells, N.J., Hickson, I.D., (1998), Physiological Regulation Of Eukaryotic Topoisomerase II, Biochim, Biophys, Acta, 1400, s.121-137.

Jacob, S.W., Herschler, R., (1986), Pharmacology Of DMSO, Cryobiology, 23, s.14-27.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Janovec, L., Kozurkova, M., Sabolova, D., Ungvarsky, J., Paulikova, H., Plsikova, J., Vantova, Z., Imrich, J., (2011), Cytotoxic 3,6 - bis ((imidazolidinone)imino) Acridines: Synthesis, DNA Binding and Molecular Modeling, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 19, s.1790–1801.
- Junquera, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., (1998), *Basic Histology*, 9. Ed., Appleton&Lange, s.202-217.
- Kalender, S., (2007), 5- Amino - 1,3,4 – Tiyadiazol – 2 - Sülfonamid' in Çeşitli Pirazol Karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Kütahya.
- Kapuriya, N., Kapuriya, K., Dong, H., Zhang, X., Chou, T.C., Chen, Y.T., Lee, T.C., Lee, W.C., Tsai, T.H., Naliapara, Y., Su, T.L., (2009), Novel DNA – Directed Alkylating Agents: Design, Synthesis And Potent Antitumor Effect Of Phenyl N – Mustard – 9 – Anilinoacridine Conjugates Via A Carbamateor Carbonate Linker, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 17, s.1264–1275.
- Karauz, N., (2013), Psoriazisli Hastalarda Tnf α Gen Ekspresyon Düzeyinin Araştırılması Ve Klinik İyileşme Ve Şiddet İle İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri.
- Kayaalp, O., (1991), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara, s.826-863.
- Kayaalp, S.O., (1993), Düz Kas Fizyolojisi Ve Farmakolojide Kullanılan Ölçüm Yöntemleri, Türk Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Dizisi II, Türk Farmakoloji Derneği Yayınları, Ankara.
- Kim, M.S., Jin, S.J. Kim, J.S., Park, H.J., Song, H.S., Neubert, R.H.H., Hwang, S.J., (2008), Preparation, Characterization and In Vivo Evaluation of Amorphous Atorvastatin Calcium Nanoparticles Using Supercritical Antisolvent (SAS) Process, *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 69, s.454–465
- Kinoshita, K., Sato, K., Hori, M., Ozaki, H., Karki, H., (2003), Decrease In Activity Of Smooth Muscle L-Type Ca^{+2} Channels And Its Reversal By NF- κ B Inhibitors In Crohn' s Colitis Model, *Am J Gasrointest Liver Physiol* 285, G483-G493.
- Koç, E., (2011), Ratlarda Kafeik Asit Fenetil Ester (Cape) Uygulamasının Üreme Sistemi Ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi, Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars.
- Koksel, O., Ozdulger, A., Tamer, L., Cinel, L., Ercil, M., Değirmenci, U., Unlu, S., Kanik, A., (2006) Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On Lipopolysaccharide - Induced Lung Injury In Rats. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 19, s.90-95.
- Kolb, K.H., Jaenicke, G., Kramer, M., Schulze, P.E., (1967), Absorption, Distribution And Elimination Of Labeled Dimethyl Sulfoxide In Man And Animals, *Ann NY Acad Sci*, 141, s.85-95.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kovacich, J.C., Boyle, E.M.Jr., Morgan, E.N., Canty, T.G.Jr., Farr, A.L., Caps, M.Y., Frank, N., Pohlman, T.H., Verrier, E.D., (1999), Inhibition Of The Transcriptional Activator Protein Nuclear Factor Kappa B Prevents Hemodynamic Instability Associated With The Wholebody Inflammatory Response Syndrome. *J. Thorac, Cardiovasc, Surg.*, 118, s.154–162.

Kültürsoy, H., (2001), Lipid Düşürücü Tedavi, Koroner Kalp Hastalığı Primer Ve Sekonder Koruma, s.335-358.

Laudi, S., Trump, S., Schmitz, V., West, J., Mcmurty, F.I., Mutlak, H., Cristian, U., Weiman, J., Kaiser, U., Steudel, W., (2007), Serotonin Transporter Protein In Pulmonary Hypertensi Ve Rats Treated With Atorvastatin, *American Physiological Society*, s.630-638.

Laufs, U., Gertz, K., Huang, P., vd., (2000), Atorvastatin Upregulates Type III Nitric Oxide Synthase In Thrombocytes, Decreases Trombosit Activation And Protects From Cerebral Ischemia In Normocholesterolemic Mice, *Stroke*, 31, s.2437-2449.

Leung, W.H., Lau, C.P., Wong, C.K., (1993), Beneficial Effects Of Cholesterol Lowering Therapy On Coronary Endothelium Dependent Relaxation In Hypercholesterolemic Patients, *Lancet*, 341, s.1496-1500.

Li, J., (1999) Billiar, T.R., Nitric Oxide, IV. Determinants Of Nitric Oxide Protection And Toxicity In Liver, *Am J. Physiol*, 276, s.G1069-73.

Liu, X., Rusch, N.J., Striessnig, J., Sarna, S.K., (2001), Down-Regulation Of L-Type Calcium Channels In Inflamed Circular Smooth Muscle Cells Of The Canine Colon, *Gastroenterology*, 120, 480–489.

Long Yuan – Long, Y., Han, M., Chen, J., Tian, XZ., Chen, Q., Wang, R., (2009) The Vasorelaxant Effect Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On Porcine Coronary Artery Ring Segments, *Vascul, Pharmacol*, 51 (2-3), s.78-83.

Lubredo, L., Barrie, M.S., Woltering, E.A., (1992), DMSO Protects Against Adriamycin - Induced Skin Necrosis, *J. Surg Res*, 53 s.62-5.

Ma, X.L., Li, Y.H., Gao, J.X., Li, J., Guo, L., Wu, C.Z., (2008), Expression Of Inducible Nitric Oxide Synthase In The Liver Is Under The Control Of Nuclear Factor Kappa B In Concanavalin A-Induced Hepatitis, *J Gastroenterol Hepatol*, 23, E231-5.

Macit, A., (2009), Nükleer Faktör Kappa B İnhibitörü Pirolidin Ditiyokarbamat' ın Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Programı, Düzce.

Maffia, P., Ianaro, A., Pisano, B., Borrelli, F., Capasso, F., Pinto, A., Ialenti, A., (2002), Beneficial Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester In A Rat Model Of Vascular İnjury, *Br J Pharmacol*, 136(3), 353-60.

Mankhetkorn, S., Abedinzadeh, Z., Houee-Levin, C., (1994), Antioxidant Action Of Sodium Diethyldithiocarbamate: Reaction With Hydrogen Peroxide And Superoxide Radical, *Free Radic Biol Med*, 17, 517-27.

Maren, T.H., (1967), Carbonicanhydrase: Chemistry, Physiology and inhibition. *Physiolrev.*, 47, S.595–781.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Maren, T.H., (1976), Relations Between Structure And Biological Activity Of Sulfonamides. *Annu. Rev, Pharmacolotoxicol*, 16, S.309–327.
- Mohammad, A.A.E.R., Gharib, O.A., Min, N.E.D., Moustafa, Y.M., (2014), Role Of Caffeic Acid Phenethyl Ester On 1-Nitropyrene And/Or Gamma İrradiation İnduced Oxidative Damage İn Rats, *Spatula DD.*, 4(1), S. 17-25.
- Moray, G., Raşa, K., Sayek, İ., Erdemli, İ., (1996), Renal Ve Pulmoner Vasküler Endotelin Gram Negatif Sepsise Cevabı, TÜBİTAK, Proje No: SBAG-1236.
- Nichols, W.W., O' Rourke, M.F., (1998), *McDonald' S Blood Flow İn Arteries*, 4. Ed., Hedder Head Line Group, London, Arnold.
- Nordberg, J., Arner, ES., (2001), Reactive Oxygen Species, Antioxidants, And The Mammalian Thioredoxin System, *Free Radic Biol Med.*, 31, 1287-1312.
- Okutucu, S., Aytemir, K., (2008), Hipertansiyon Tedavisinde Beta Reseptör Antagonistleri, *Güncel İç Hastalıkları Dergisi*, 1, S.107-119.
- Oparil, S., Weber, M. A., (2006), Hipertansiyon, (Çev. Yıldız, A., Akkaya, V.), İstanbul Medikal Yayıncılık.
- Owa, T., Nagasu, T., (2000), Novel Sulphonamide Drivatives For Thetreatment Of Cancer, *Expertopinion On Therapeuticpatents*, 10, 11, S.1725-1740.
- Öngen, Z., (2005), Çözümü Zor Bir Sorun: Hipertansiyon, *Klinik Gelişim* 18:(2), 4-7.
- Özcan, N., (2001), Hipertansiyon, Özkaan Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, S.225-264.
- Özeren, Y., (2008), Endometriyum Hücrelerinde Hormomlara Bağlı B-Katenin Ve Nükleer Faktör κB Düzeylerindeki Değişiklikler, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Pahan, K., Schmid, M., (2000), Activation Of Nuclear Factor- κB İn The Spinal Cord Of Experimental Allergic Encephalomyelitis, *Neurosci. Lett*, 287, 17–20.
- Pahan, K., (2006),. Lipid Lowering Drugs, *Cell Mol Life Science*, 63(10), S.1165-1178.
- Palmer, R.M.J., (1988), Ashton D.S., Moncada, S., Vascular Endothelial Cells Synthesize Nitricoxide From L-Arginine, *Nature*, London, 333, S.664-666.
- Parlak, N., (2009), Prolizidin Alkaloidinin Neden Olduğu Hepatotoksisitede Nükleer Faktör Kappa B İnhibitörü Prolizidin Ditiyokarbamat'ın Koruyucu Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bolu.
- Paşaoğlu, O. M., (2011), L-Name Uygulanan Sıçan Dokularında Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Propolisin Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde.
- Pattersen, J.L., Goetz, R.H., Doyle, J.T., Et al., (1965), Cardiorespiratory Dynamics İn Theoxandgiraffe, Withcomparativeobservations On Man Andothermammals, *Ann NY Acadsci*.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Rezzani, R., Giugno, L., Buffoli, B., Bonomini, F., Bianchi, R., (2005), The Protective Effect Of Caffeic Acid Phenethyl Ester Against Cyclosporine A-Induced Cardiotoxicity In Rats, *Toxicology*, 212, 155-164.

Sağduyu, H., (1991), Antibiyotikler, S 42, İstanbul.

Santos, N.C., Figueira-Coelho, J., Martins-Silva, J., Saldanha, C., (2003), Multidisciplinary Utilization Of Dimethyl Sulfoxide: Pharmacological, And Molecular Aspects, *Biochem Pharmacol*, 65, 41-1035.

Schreck, R., Meier, B., Mannel, D.N., Droge, W., Baeuerle, P.A., (1992), Dithiocarbamates As Potent Inhibitors Of Nuclear Factor Kappa B Activation In Intact Cells, *J Exp Med.*, 175, 1181-94.

Schreck, R., Rieber, P., Baeuerle, P.A., (1991), Reactive Oxygen Intermediates As Apparently Widely Used Messengers In The Activation Of The NF-Kappa B Transcription Factor And HIV-1, *Embo J*, 10, 2247-58.

Schwartz, G.G., Olsson, A.G., vd., (2001), Myocardial Ischemi Are Duction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects Of Atorvastatin On Early

Recurrent Ischemic Event In Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomised Controlled Trial. *JAMA*, 285, S.1711.

Sharma, S., Raymond, E., Soda, H., Izbicka, E., Davidson, K., Lawrence, R., Von Hoff, D.D., (1998), Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Causes A Reversible Inhibition Of Telomerase Activity In A Burkitt Lymphoma Cell Line, *Leuk Res*, 22, 663-70.

Shi, X.Z., Lindhom, P.F., Sarna, S.K., (2003), NF- κ B Activation By Oxidative Stress And Inflammation Suppresses Contractility In Colonic Circular Smooth Muscle Cells, *Gastroenterology*, 124, 1369-1380.

Shi, X.Z., Sarna, S.K., (1999), Molecular Modification Of M2 And M3 Receptor Function In Canine Ileal Inflammation. *Neurogastroenterol Motil*, 11,261.

Shi, X.Z., Sarna, S.K., (2000), TNF-A And IL-1 β Suppress Circular Muscle Contractility Of Canine Colon By Activation Of Transcription Factor NF- κ B And Expression Of Inos, *Gastroenterology*, 118, A1059.

Sign, C., Havilland, M.B., Reilly, S.L., (1996), Genetic Architecture Of Common Multifactorial Disease, In Chadwick D, Cardew G,(Eds)., *Variation In The Human Genome*, Ciba Foundation Symposium 197, Chicester, UK, John Wiley&Sons.

Skların, N.T., Wiernik, P.H., Grove, W.R., Benson, L., Mittelman, A., Maroun, J.A, Stewart, J.A., Robert, F., Doroshow, J.H. , Rosen, P.J., Jolivet, J., Ruckdeschel, J.C., Robert, N.J., Velez-

Garcia, E., Bergsagel, D.E., Panasci, L.C., Van-Der Merwe, A.M., Longueville, J.J., Leiby, J. Andkoyal, C.D., (1992), A Phase-II Trial Of CI-921 In Advanced Malignancies, *Invest.*, *New Drugs*, 10, S.309-312.

Snell, L.S., (1995), *Clinically Anatomy For Medical Students*, 5 Ed., Little-Brown, New York, S. 103-105, 645-646.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Song, Y.S., Park, E.H., Hur, G.M., Ryu, Y.S., Lee, Y.S., Lee, J.Y., Kim, Y.M., Jin, C., (2002), Caffeic Acid Phenethyl Ester Inhibits Nitric Oxide Synthase Gene Expression And Enzyme Activity, *Cancer Lett.* 175, 53–61.
- Sotomayor, M.A., Perez-Guerrero, C., Herrera, M.D., Marhuendo, E., (2001), Effect Of Simvastatin On Vascular Smooth Muscle Responsiveness: Involvement Of Ca^{+2} Homeostatis, *Eur J Pharmacol*, 415, 217-224.
- Sparks, D.L., Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Et al., (2005), Atorvastatin For Threat Of Mildto Moderate Alzheimer Disease: Preliminary Results. *Archneuro*, 62, S.753-7
- Stone, N., Conrad, N., (2004), Lipid Düşürücü Tedavi. Klinik Pratikte Lipid Bozukluklarına Yaklaşım, 10(53), S.240-260.
- Straznicky, N.E., Howes, L.G., Lam, W., Louis, W.J., (1995), Effects Of Pravastatin On Cardiovascular Reactivity To Norepinefrine An Angiotensin II İn Patients With Hypercholesterolemia And Systemic Hypertension, *Am J Cardiol*, 75, 582-586.
- Tamura, Y., Watanabe, F., Nakatani, T., Yasui, K., Fuji, M., Komurasaki, T., Tsuzuki, H., Maekawa, R., Yoshioka, T., Kawada, K., Sugita, K. Andohtani, M., (1998), Highly Selective And Orally Active Inhibitors Of Type IV Collagenase (MMP-9 And MMP-2):N-Sulfonylamino Acid Derivatives, 41, 4, S.640-649.
- Tesfamariam, B., Frochlich, B.H., Gregg, R.E., (1999), Differential Effect Of Pravastatin, Simvastatin And Atorvastatin On Ca^{+2} Release And Vascular Reactivity, *J Cardiovasc Pharmacol*, 34, 95-101.
- Tonolo, G., Ciccarese, M., Brizzi, P., Puddu, P., Secchi, G., Calvia, P., and vd., (1997), Reduction Of Albumin excretion Rate İn Normotensive Non-İnsulin-Dependent Micro Albuminuric Diabetic Patients During Long-Term Simvastatin Threatment, *Diabetes Care*, 20, S.1891-5.
- Topal, G., Uydeş-Doğan, B.S., Özdemir, O., (2001), Relaxing Effect Of Cerivastatin On İsolated Rat Aorta, *Fund&Clin Pharmacol*, 15(1), 95.
- Topal, G., Uydeş-Doğan, B.S., Takır, S., Özdemir, O., (2000), Relaxing Effects Of HMG-Coa Reductase Inhibitor Atorvastatin On İsolated Rat Aorta, NATO-ASI Conference On Vascular Endothelium: Source And Target Of Inflammatory Mediators, Greece.
- Tripathi, P., Aggarwal, A., (2006), NF-kB Transcription Factor: A Key Player İn The Generation Of İmmune Response, *Current Sci*, 90, 519-531.
- Ulus, R., (2012), Karbonik Anhidraz İnhibitörü Olarak Yeni Akridinsülfanamid Türevlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonları, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Kütahya.
- Uydeş-Doğan, B.S., Takır, S., Akpınar, B., Özdemir, O., (1999), Vascular Effects Of Pravastatin And Simvastatin On Human İsolated Internal Mammary Artery, *Fund&Clin Pharm* 13(1), Budapest.
- Uydeş-Doğan, B.S., Takır, S., Güden, M., Akpınar, B., Sağbaş, E., Özdemir, O., (2000), Effects Of A HMG-Coa Reductase Inhibitor, Etervastatin On Human İsolated Bypass Graft Material, NATO-ASI Course On Nitric Oxide: Basic And Clinical Applications, *Life Sciences*, 317, 201-202, İtaly.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Uz, E., Yılmaz, HR., Iraz, M., Fadillođlu, E., Özyurt, H., Söğüt, S., Akyol, Ö., (2002), Effects Of Vitamin E And Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) On Methabolic Enzymes Of Rats With Experimental Liver İschemia-Reperfusion İnjury. Ege Tıp Dergisi, 41 (2), 77- 82.
- Williams, P.L., Warwick, R., Dyson, M., Bannister, L.H., (1995), Gray' s Anatomy, 38 Ed., London, New York, Churchill-Livingstone, S.1463-1530.
- Yalçın, B., (2008), Behçet Hastalığında Nükleer Faktör Kappa B1(NF-KB1)-94 İnsersiyon/Delesyon ATTG Promoter Gen Polimorfizminin Ve Serum Tnf-Alfa Düzeylerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel İmmünoloji Programı, Ankara.
- Yıldız, A., Kaya, V., (2006), Hipertansiyon, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Yılmaz, HR., Sadık, S., Özyurt, H., Iraz, M., Yıldırım, Z., Akyol, Ö., (2004), Sıçanlarda Sispilatinle Olusturulan Nefrotoksisitede Metabolik Enzim Aktivitelerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in Etkisi, Van Tıp Dergisi, 11 (1), 1-6.
- You, Q.D., Li, Z.Y., Huang, C.H., Yang, Q., Wang, X.J., Guo, Q.L., Chen, X.G., He, X.G., Li, T.K., Andchern, J.W.J., (2009), Discovery Of A Novel Series Of Quinoloneand Naphthyridine Derivatives As Potential Topoisomerase I Inhibitors By Scaffold Modification, Med. Chem., 52, S.5649-5661.
- Zanocco, A.L., Pavez, R., Videla, L.A., Lissi, E.A., (1989), Antioxidant Capacity Of Diethyldithiocarbamate İn A Metal İndependent Lipid Peroxidative Process, Free Radic Biol Med., 7,151-6.

EKLER

EK1 : Etik Kurul Başvurusu

T.C.
DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	L-NAME Uygulanmış Siçan Aortunda Atorvastatin Ca, Caffeic Asit Phenil Ester, Ammonium Prrolidine Dithiocarbamate ve SG-Benz'in Kasılma ve Gevşeme Cevapları Üzerine Etkisi	
	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Yrd.Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Yrd.Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI DPU Fen-Edebiyat Fakültesi Genel Biyoloji Anabilim Dalı	
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Yrd.Doç.Dr.M.Kasım ÇAYCI Prof.Dr.Hayri DAYIOĞLU Sinem Deniz AKÇA	Volkan MERCAN Okan Ali İNAN Hülya KOKDAŞGİL
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	1 Ay	
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Wistar Albino (E) – 40 adet	
DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	--		

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2014.05.03	Tarih : 14.05.2014
	Yükarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekeç, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine OY BİRLİĞİ ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Doç.Dr. Aynur GÜLCAN Başkan	Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet KOÇAK Üye	Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Sezer AKÇER Üye	Anatomi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ceylan AYADA Üye	Fizyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç. Dr. Hasan METİNEREN Üye	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr. M.Kasım ÇAYCI Üye	Biyoloji Anabilim Dalı	Fen-Edebiyat Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr. Muhammed OYLUMLU Üye	Kardiyoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Zülfü BAYHAN Üye	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. HEKİM Aydın AKCILAR Üye	Veteriner HEKİM	Tıp Fakültesi DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile ilişkisi