

FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editör: Prof.Dr. Abdulmecit ALBAYRAK

FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editör

Prof.Dr. Abdulmecit ALBAYRAK

yaz
yayınları

2024

FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARI

Editör: Prof.Dr. Abdulmecit ALBAYRAK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayımlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6642-96-6

Temmuz 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İncehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

- Parasetamole Bağlı Karaciğer Toksisitesinde
Amlodipinin Yeri1**
*Hilal KAYA, Elif ÇADIRCI, Zekai HALİCİ, Abdulmecit
ALBAYRAK*
- Kemik Kırığında Dihidropiridin Türevi Kalsiyum Kanal
Bloklerinin Yeri17**
*Hilal KAYA, Elif ÇADIRCI, Zekai HALİCİ, Abdulmecit
ALBAYRAK*
- Stres ve Renin Anjiyotensin Sistemi (Anjiyotensin Reseptör
Bloklerinin Stres ile Meydana Gelen Metabolik
Değişiklikler Üzerindeki Etkisi)35**
Bahar ERBAŞ, Yağız ÜRESİN

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

PARASETAMOLE BAĞLI KARACİĞER TOKSİSİTESİNDE AMLODİPİNİN YERİ¹

Hilal KAYA²

Elif ÇADIRCI³

Zekai HALİCİ⁴

Abdulmecit ALBAYRAK⁵

1. GİRİŞ

İlaca bağlı karaciğer toksisitesinde önemli artışların başlıca nedenleri ilaç kullanımının ve alternatif tıp ürünlerinin tüketiminin her geçen gün artmasıdır.(Meier et al., 2005) Antibiyotikler, NSAİİ'ler ve antikonvülsanlar ilaca bağlı karaciğer hasarında en üst sırada yer almaktadırlar.(Andrade et al., 2005; Chalasani et al., 2008) Coğrafik bölgelere göre akut karaciğer yetersizliğinin etiyolojisi büyük değişiklikler göstermektedir. Nitekim ABD'de akut karaciğer yetersizliğinin %20'inden, İngiltere'de ise %70'inden parasetamol toksisitesi sorumludur.(Mutimer et al., 1994)

¹ Hilal Kaya 2016/Tez No:420235 Ratlarda parasetamol ile indüklenen karaciğer hasarında amlodipin'in etkilerinin araştırılması başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

² Dr.Ecz Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, eczhilal28@hotmail.com, ORCID No : 0000-0002-5004-973X

³ Prof.Dr. Atatürk Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, elifcadirci@gmail.com, ORCID No : 0000-0003-0836-7205

⁴ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, hzekai@gmail.com, ORCID No: 0000-0001-6854-6059

⁵ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, dramecit@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-1062-1965

Parasetamol, Asetaminofen ve N-Asetil-P-aminofenol (APAP) olarak da bilinmekte olup yaygın bir şekilde kullanılan antipiretik ve analjezik özelliklere sahiptir.(Zyoud, Awang, Sulaiman, & Al-Jabi, 2010) İyi biyoyararlanım ve düşük gastrointestinal yan etkilerinden dolayı parasetamol en sık kullanılan analjezik ilaç kategorisinde yer almaktadır. İngiltere’de yapılan bir çalışma 7000 anneden %84’ünün bebeklerine ilk 6 ayda parasetamol kullandığını göstermiştir.(Hawkins & Golding, 1995) Ancak günümüzde ABD’de toksik ilaç alımlarının en yaygın ikinci nedeni parasetamoldür. Parasetamol aşırı alımına bağlı hepatotoksisite dünya genelinde önemli bir sorundur ve parasetamol toksisitesi sağlık kuruluşlarının önemli bir iş yükünü oluşturmaktadır.(Gyاملani & Parikh, 2002) ABD’de 100 milyon insan yılda en az bir defa, 50 milyon insan ise haftada bir defa parasetamol ihtiva eden ürün kullanmaktadır. Bu ürünlerin % 70’i tezgâh üstü yani OTC olarak satılmaktadır. Kolay erişebilir bir ilaç olması ve sık kullanımı sebebiyle toksisite riski de doğal olarak artmaktadır.

2. KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğer metabolizmanın önemli bir organı olup ağırlığı yaklaşık 1,5 kg’dır. Organa kanın %70-80’i portal venden, geri kalan bölümü hepatic arterden gelir. Sindirim kanalından emilen şilomikronlar dışındaki maddeler portal ven yoluyla karaciğere ulaşır. Karaciğer epitel hücreleri olan hepatositler karaciğerin temel yapı elemanıdır. Bu epitel hücreleri, birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde gruplandırılmışlardır. Işık mikroskobu kesitlerinde, “karaciğer lobülü” olarak isimlendirilen yapısal birimler görülebilir. Karaciğer lobülü, 0,7 x 2 mm boyutlarında poligonal bir doku kütesidir. Lopçuklar, bazı kenar bölümlerde safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ

dokusuyla sınırlanmıştır. Ve bu bölgelere “Portal alan” adı verilir. Parankimde hepatositlerin dışında kupffer hücreleride (sinüzoidal makrofajlar) bulunmaktadır.

Karaciğer parankimi yapısal olarak kanlanma ve metabolik aktiviteye göre “karaciğer asinüsü” olarak adlandırılan alanlara ayrılır. Karaciğer asinüsündeki hepatositler buldukları yere göre 3 eliptik zonal bölgeye ayrılır.

Zon 1: Portal ven ve hepatic arterin dallarının olduğu bölgedir.

Zon 2: Zon 1 ve 3 arasında sınırları tam belli olmayan bir bölgedir.

Zon 3: Terminal hepatic ven (santral ven) çevresindeki bölgeyi kapsar(Trefts, Gannon, & Wasserman, 2017)

2.1.Akut Karaciğer Toksikitesi

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) ilaç intoksikasyonlarında en sık rastlanan problemler arasında yer almaktadır. Akut karaciğer yetmezliği, daha önce bilinen karaciğer hastalığı olmayan ve/veya kompanse karaciğer hastalığı olanlarda, aniden ortaya çıkan, karaciğer hastalığı bulguları ve birlikte koagülopati başlamasını takiben ilk 3 ay içerisinde hepatic ensefalopatinin oluşması ile karakterize klinik tablodur. AKY olgularının % 60-80’inde neden olan ajan belirlenebilmekte, ilk sırayı hepatit virüsleri, ikinci sırayı ise toksinler ve basta parasetamol olmak üzere ilaçlar oluşturmaktadır. (Tujios, Stravitz, & Lee, 2022)

2.2.Parasetamol (Asetaminofen)

Para-aminofenol türevi olan, Asetaminofen ve N-asetil-P-aminofenol (APAP) olarak da bilinen parasetamol yaygın şekilde kullanılan analjezik ve antipiretik bir ajandır Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Fenasetinden farklı olarak,

parasetamolün herhangi bir şekilde karsinojenik olduğu gösterilememiştir⁵⁸.

2.3.Parasetamol Toksisitesi

Yüksek dozlarda kullanıldığında parasetamolün insanlarda ve deneysel hayvan modellerinde hepatik ve renal hasara neden olduğu bilinmektedir. Parasetamol toksisitesine; tedavi dozlarının üzerinde kullanılması (çocuklarda tek seferde 150 mg/kg, erişkinlerde ise 7,5 g'ın üzerinde alınması (12 veya 24 saat içinde çocuklarda 250 mg/kg, yetişkinlerde ise 12 g'ın üzerinde alınması)(Makin, Wendon, & Williams, 1995; Prescott, 1983) neden olmaktadır.

Parasetamolün hepatotoksik etkisi; parasetamolden karaciğerde oluşan, N-oksidasyon ürünü olan ve ilacın fenol hidroksilinin oksitlenmesi ile oluşan NAPQI'ya bağlıdır. NAPQI hücrel proteinlere ile kovalent olarak bağlanabilir, bu proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilir. Meydana gelen hücrel bozukluklar, kalsiyum ATPase aktivitesinde azalmaya ve sitozolik kalsiyum düzeylerinde artışa yol açar. Oluşan anormal hücrel kalsiyum homeostazisi, hücrenin geçirgenliğini değiştirebilir ve membran bütünlüğünün kaybına yol açabilir. Parasetamolün küçük bir kısmı (% 5'den azı) sitokrom P450 (CYP2E1, CYP1A2 ve CYP3A4) enzim sistemi tarafından oksidatif bir adımla reaktif bir metabolit olan NAPQI'ya metabolize edilir, bu metabolit hepatik GSH tarafından hızlıca renal yolla elimine edilen, nontoksik parasetamol-mercaptate bileşiğine detoksifiye edilir. (Ramachandran & Jaeschke, 2019)

Son yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve inflamasyonda kalsiyum kanallarının etkili olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girişini inhibe ederler.

3. KALSİYUM KANALLARI VE KARACİĞERDEKİ YERİ

3.1.Kalsiyum Kanalları

Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, elektriksel potansiyelleri hücre içi sinyallere dönüştürerek çeşitli metabolik olayların oluşmasına sebep olan protein kompleksleridir. İkincil bir haberci olarak hareket eden hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) kasılması, nörotransmisyon, transkripsiyonel düzenleme ve hormon salgılanması gibi fizyolojik süreçleri etkiler.(Catterall, Perez-Reyes, Snutch, & Striessnig, 2005) Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarını içeren bir transmembran katyon kanalı kompleks süper ailesinin üyeleridir.(Yu & Catterall, 2004) L-tipi kalsiyum kanalları, N/P/Q/R-Tipi kalsiyum kanalları ve T tipi kanalları olmak üzere 3'e ayrılır. (Ertel et al., 2000) L ve T tipi kanallar çeşitli dokularda bulunmasına rağmen, N, P / Q ve R tipi büyük ölçüde nöronlarda bulunmaktadır. L-Tipi kalsiyum kanallarında yüksek voltaj aktivasyonu ve büyük tek kanal iletkenliği özellikleri mevcut olup en yaygın olarak bulunandır. Bu özelliklerinden dolayı, L-Tipi kalsiyum kanalları daha uzun süre açık kalır. "Uzun ömürlü" özellikleri nedeniyle "L" tipi olarak adlandırılır. (Nowycky, Fox, & Tsien, 1985)

L tipi kalsiyum kanalları beş farklı alt birimden (α_1 , α_2 , β , γ ve δ) oluşmakta olup, insan osteoblastlarında α_1C , α_1D , α_1A ve α_1B her zaman eksprese edilmiştir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, voltaj kapılı kalsiyum kanalının α_1 alt birimine bağlanır.(Chen, Bezprozvanny, & Tsien, 1996)

3.2.Kalsiyum Kanallarının Karaciğerdeki Yeri

Kalsiyum, karaciğer hücrelerinde fizyolojik süreçte önemli bir rol oynar, ancak yüksek konsantrasyonlarda hücre ölümüne neden olmaktadır. Aşırı kalsiyum Kupffer hücreleri aktivasyonunun önemli nedenlerinden biridir.(Carnevale &

Cathcart, 2001) Kupffer hücrelerinin kalsiyum iyonuna bağlı aktivasyonunda ise L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının rolü olduğu gösterilmiştir.(Mason, 2001)

3.3.Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Karaciğer Toksisitesindeki Yeri

Kalsiyum kanal blokörleri, voltaja bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerinde bulunan kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Kalsiyum kanalları açık hale geldiğinde, yüklü kalsiyum iyonlarının içe akışını engellerler.(Suleyman, Halici, Hacimuftuoglu, & Gocer, 2006) Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca²⁺ girişini azaltırlar. Sitosolik Ca²⁺ düzeyini düşürüp eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarak, vasodilatasyon ve negatif inotropik etki oluştururlar.(Remme, Krauss, van Hoogenhuyze, & Kruyssen, 1993) Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etki mekanizması, meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması şeklinde olmaktadır.(Kushiro et al., 2004)

Parasetamole bağlı karaciğer toksisitesinde homeostasin bozulmasının da etkili olduğu düşünülmektedir.(Boobis, Seddon, Nasser-Sina, & Davies, 1990) Sonuç olarak hücre içi Ca²⁺ miktarı yükselir ve hücre ölümüne sebep olan katabolik enzimler artar. Nitrik oksit, reaktif oksijenler, lipid peroksidasyonu ve apoptozisin de karaciğer toksisitesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.(Donnelly, Walker, & Racz, 1994; Nelson, 1990) Sonuçta karaciğerde nekroz ve akut karaciğer yetmezliği meydana gelmektedir.

Son yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve inflamasyonda kalsiyum kanallarının etkili olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girişini inhibe ederler. Son çalışmalar ile inflamasyonun kimyasal mediyatörlerinin sentez ve salınımında kalsiyum iyonunun

önemli rol üstlendiklerini gösterilmiştir.(Abdollahi, Nikfar, & Abdoli, 2001; Ishikawa et al., 2003) İnflamasyon oluşumunda histamin, serotonin, bradikinin, nitrik oksit, sitokinler, serbest oksijen radikalleri, lipooksijenaz ürünleri, lizozomal enzimler ve PG' ler gibi inflamasyon mediyatörlerinin rolü bilinmektedir.(Ben-Sreti, Gonzalez, & Sewell, 1983; Habashy, Abdel-Naim, Khalifa, & Al-Azizi, 2005; Serhan, 2005; Takeuchi et al., 1984) İntrasellüler kalsiyum iyonunun mast hücreesindeki artışı, bu hücrelerin aktivasyonuna ve inflamasyonda önemli rolü olan histamin salgılanmasına neden olur.(Chand, Pillar, Diamantis, & Sofia, 1985) Ayrıca kalsiyum kanal blokörlerinin antiaterojenik etkisinin antiinflamatuvar etkiden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin, hepatotoksisitenin ilerlemesindeki rolüne dayanan önceki çalışmalarda(Kamal, 2013) ,hepatoprotektif aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir.(Kheradpezhoh, Ma, Morphett, Barritt, & Rychkov, 2014)

3.3.1. Amlodipin

Amlodipin, dihidropirin türevi (DHP) güçlü antioksidan(Mason, 2002) ve antiinflamatuvar(Suleyman et al., 2006) aktivite gösteren kalsiyum kanal blokeridir. Amlodipin kalsiyumun inflamasyon patogenezinde oynadığı rolleri geri çevirerek antiinflamatuvar etki oluşturmaktadır.(Umemoto et al., 2004)

Amlodipin anjiotensinle oluşturulan oksidatif strese O2 radikalinin üretimini azaltmış, süper oksit dismutaz düzeyini ise yükseltmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyonunu inhibe ederek LDL' lerin oksidasyonunu önlemiştir.(Zhou, Jaimes, & Raj, 2004)Amlodipin inflamasyona bağlı olarak yükselen TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeyini de düşürür.(Mohler et al., 1997) Bu bilgi ve araştırmalar dihidropiridin türevi ve diğer kalsiyum kanal blokörlerinin antiaterojenik etkilerinin antiinflamatuvar ve

antioksidan etkilerinden kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir.(Kataoka et al., 2004)

Parasetamole bağlı gelişen karaciğer hasarı değerlendirilmesinde öncelikle serum ALT ve AST seviyeleri belirlenmelidir. Bu enzimler karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan çok hassas belirteçlerdir.(Karakus et al., 2013) Yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere toksik dozlarda parasetamol alımları, oksidatif yolla hepatosit hasarlanmasına yol açar, inflamatuvar reaksiyonları artırır ve serum AST ve ALT değerlerini artırır. Transaminazlar olarak da bilinen AST ve ALT karaciğerde bulunan intraselüler enzimlerdir. ALT ve AST hepatosellüler hasar ya da nekroza bağlı olarak artan, en güvenilir iki parametredir.(Giboney, 2005) Yapılan bir diğer çalışmada ratlarda oluşturulan parasetamol toksisitesinde bir kalsiyum kanal blokleri olan amlodipinin etkiler araştırılmış olup serum ALT ve AST seviyelerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir.(Kaya, 2016)

Yapılan çalışmalarda parasetamol toksisitesine bağlı karaciğer hasarının diğer belirleyicileri; antioksidan enzim aktiviteleri, enflamatuar sitokinler, histopatolojik inceleme ve lipid peroksidasyonun son ürünlerinden olan malondialdehit gibi enzimatik olmayan oksidanların seviyeleri olduğu görülmektedir.(Ferah et al., 2013; Karakus et al., 2013; Yayla et al., 2014) Parasetamol hasarına bağlı oluşturulan karaciğer toksisitesinde amlodipinin enflamatuar sitokinlerden olan TNF-alfa düzeyini düşürerek iyileştirici etki gösterdiği kanıtlanmıştır.(Kaya, Polat, Albayrak, Mercantepe, & Buyuk, 2018) Parasetamole bağlı değişen SOD ve GSH seviyelerinin anlamlı bir şekilde düzelmeye eğilimine girdiği gösterilmiştir.(Kaya, 2016) Parasetamol toksisitesine bağlı oluşan karaciğer nekrozu enzimatik değişikliklerin yanı sıra karaciğer histopatolojisinde de değişikliklere neden olur. Parasetamol yüksek doz alımı ile sentrolobüler nekroz

gelişmektedir.(Mirochnitchenko et al., 1999; Mitchell, Jollow, Potter, Gillette, & Brodie, 1973) Yapılan çalışmada amlodipin uygulanan gruplarda parankimada vena sentralisten uzanan hepatosit kordonlarının dizilimi parasetamol grubuna göre oldukça düzenli ve neredeyse kontrole yakın olduğu, ayrıca hepatositler daha yakından incelendiğinde son derece düzgün bir görünüme sahip olduğu görülmüş olup, parasetamol grubundaki gibi herhangi bir nekrotik hücre varlığına rastlanmadığı gözlenmiştir.(Kaya, 2016)

4. SONUÇ

Amlodipinin, parasetamol verilen ratlarda karaciğeri gerek enzimatik gerekse histopatolojik olarak koruduğunu gösterilmektedir. Bir Ca kanal blokeri olan amlodipin' in antienflamatuar ve antioksidan özellikleri sayesinde parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesinde etkili olduğu açıktır. Bu veriler ilerde AKY tedavisinde amlodipini ve diğer kalsiyum kanal blokerlerini potansiyel klinik terapötik hedefler haline getirmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdollahi, M., Nikfar, S., & Abdoli, N. (2001). Potentiation by nitric oxide synthase inhibitor and calcium channel blocker of aspartame-induced antinociception in the mouse formalin test. *Fundam Clin Pharmacol*, 15(2), 117-123. doi: 10.1046/j.1472-8206.2001.00013.x
- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., Garcia-Ruiz, E., . . . Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver, D. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 129(2), 512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
- Ben-Sreti, M. M., Gonzalez, J. P., & Sewell, R. D. (1983). Effects of elevated calcium and calcium antagonists on 6,7-benzomorphan-induced analgesia. *Eur J Pharmacol*, 90(4), 385-391. doi: 10.1016/0014-2999(83)90560-5
- Boobis, A. R., Seddon, C. E., Nasser-Sina, P., & Davies, D. S. (1990). Evidence for a direct role of intracellular calcium in paracetamol toxicity. *Biochem Pharmacol*, 39(8), 1277-1281. doi: 10.1016/0006-2952(90)90003-4
- Carnevale, K. A., & Cathcart, M. K. (2001). Calcium-independent phospholipase A(2) is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. *J Immunol*, 167(6), 3414-3421. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3414
- Catterall, W. A., Perez-Reyes, E., Snutch, T. P., & Striessnig, J. (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev*, 57(4), 411-425. doi: 10.1124/pr.57.4.5

- Chalasanani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., Serrano, J., . . . Drug Induced Liver Injury, N. (2008). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 135(6), 1924-1934, 1934 e1921-1924. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011
- Chand, N., Pillar, J., Diamantis, W., & Sofia, R. D. (1985). In vitro inhibition of allergic histamine release by calcium antagonists. *Eur J Pharmacol*, 107(3), 353-358. doi: 10.1016/0014-2999(85)90261-4
- Chen, X. H., Bezprozvanny, I., & Tsien, R. W. (1996). Molecular basis of proton block of L-type Ca²⁺ channels. *J Gen Physiol*, 108(5), 363-374. doi: 10.1085/jgp.108.5.363
- Donnelly, P. J., Walker, R. M., & Racz, W. J. (1994). Inhibition of mitochondrial respiration in vivo is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol*, 68(2), 110-118. doi: 10.1007/s002040050043
- Ertel, E. A., Campbell, K. P., Harpold, M. M., Hofmann, F., Mori, Y., Perez-Reyes, E., . . . Catterall, W. A. (2000). Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*, 25(3), 533-535. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81057-0
- Ferah, I., Halici, Z., Bayir, Y., Demirci, E., Unal, B., & Cadirci, E. (2013). The role of infliximab on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35(3), 373-381. doi: 10.3109/08923973.2013.775589
- Giboney, P. T. (2005). Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician*, 71(6), 1105-1110.

- Gyاملani, G. G., & Parikh, C. R. (2002). Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental. *Crit Care*, 6(2), 155-159. doi: 10.1186/cc1475
- Habashy, R. R., Abdel-Naim, A. B., Khalifa, A. E., & Al-Azizi, M. M. (2005). Anti-inflammatory effects of jojoba liquid wax in experimental models. *Pharmacol Res*, 51(2), 95-105. doi: 10.1016/j.phrs.2004.04.011
- Hawkins, N., & Golding, J. (1995). A survey of the administration of drugs to young infants. The Alspac Survey Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Br J Clin Pharmacol*, 40(1), 79-82. doi: 10.1111/j.1365-2125.1995.tb04539.x
- Ishikawa, J., Ohga, K., Yoshino, T., Takezawa, R., Ichikawa, A., Kubota, H., & Yamada, T. (2003). A pyrazole derivative, YM-58483, potently inhibits store-operated sustained Ca²⁺ influx and IL-2 production in T lymphocytes. *J Immunol*, 170(9), 4441-4449. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4441
- Kamal, S. M. (2013). Possible hepatoprotective effects of lacidipine in irradiated DOCA-salt hypertensive albino rats. *Pak J Biol Sci*, 16(21), 1353-1357. doi: 10.3923/pjbs.2013.1353.1357
- Karakus, E., Halici, Z., Albayrak, A., Polat, B., Bayir, Y., Kiki, I., . . . Aksak, S. (2013). Agomelatine: an antidepressant with new potent hepatoprotective effects on paracetamol-induced liver damage in rats. *Hum Exp Toxicol*, 32(8), 846-857. doi: 10.1177/0960327112472994
- Kataoka, C., Egashira, K., Ishibashi, M., Inoue, S., Ni, W., Hiasa, K., . . . Takeshita, A. (2004). Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis.

Am J Physiol Heart Circ Physiol, 286(2), H768-774. doi: 10.1152/ajpheart.00937.2002

Kaya, H. (2016). *RATLARDA PARASETAMOLLE İNDÜKLENEN KARACİĞER HASARINDA AMLODİPİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI*. (Yüksek Lisans), Atatürk Üniversitesi, Erzurum.

Kaya, H., Polat, B., Albayrak, A., Mercantepe, T., & Buyuk, B. (2018). Protective effect of an L-type calcium channel blocker, amlodipine, on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol*, 37(11), 1169-1179. doi: 10.1177/0960327118758382

Kheradpezhoh, E., Ma, L., Morphett, A., Barritt, G. J., & Rychkov, G. Y. (2014). TRPM2 channels mediate acetaminophen-induced liver damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(8), 3176-3181. doi: 10.1073/pnas.1322657111

Kushiro, T., Watanabe, N., Takahashi, A., Koike, M., Saito, F., Otsuka, Y., & Kanmatsuse, K. (2004). Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44(6), 672-675. doi: 10.1097/00005344-200412000-00008

Makin, A. J., Wendon, J., & Williams, R. (1995). A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 109(6), 1907-1916. doi: 10.1016/0016-5085(95)90758-0

Mason, R. P. (2001). Mechanisms of atherosclerotic plaque stabilization for a lipophilic calcium antagonist amlodipine. *Am J Cardiol*, 88(10A), 2M-6M. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02108-7

Mason, R. P. (2002). Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine:

review of the evidence. *Atherosclerosis*, 165(2), 191-199.
doi: 10.1016/s0021-9150(01)00729-8

Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P. J., & Fattinger, K. (2005). Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*, 61(2), 135-143. doi: 10.1007/s00228-004-0888-z

Mirochnitchenko, O., Weisbrot-Lefkowitz, M., Reuhl, K., Chen, L., Yang, C., & Inouye, M. (1999). Acetaminophen toxicity. Opposite effects of two forms of glutathione peroxidase. *J Biol Chem*, 274(15), 10349-10355. doi: 10.1074/jbc.274.15.10349

Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter, W. Z., Gillette, J. R., & Brodie, B. B. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*, 187(1), 211-217.

Mohler, E. R., 3rd, Sorensen, L. C., Ghali, J. K., Schocken, D. D., Willis, P. W., Bowers, J. A., . . . Pressler, M. L. (1997). Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol*, 30(1), 35-41. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00145-9

Mutimer, D. J., Olomu, A., Skidmore, S., Olomu, N., Ratcliffe, D., Rodgers, B., . . . Elias, E. (1994). Viral hepatitis in Nigeria--sickle-cell disease and commercial blood donors. *QJM*, 87(7), 407-411.

Nelson, S. D. (1990). Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis*, 10(4), 267-278. doi: 10.1055/s-2008-1040482

- Nowycky, M. C., Fox, A. P., & Tsien, R. W. (1985). Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature*, 316(6027), 440-443. doi: 10.1038/316440a0
- Prescott, L. F. (1983). Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*, 25(3), 290-314. doi: 10.2165/00003495-198325030-00002
- Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2019). Acetaminophen Hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*, 39(2), 221-234. doi: 10.1055/s-0039-1679919
- Remme, W. J., Krauss, X. H., van Hoogenhuyze, D. C., & Kruyssen, D. A. (1993). Hemodynamic tolerability and anti-ischemic efficacy of high dose intravenous diltiazem in patients with normal versus impaired ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 21(3), 709-720. doi: 10.1016/0735-1097(93)90104-9
- Serhan, C. N. (2005). Novel omega -- 3-derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol Ther*, 105(1), 7-21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2004.09.002
- Suleyman, H., Halici, Z., Hacimuftuoglu, A., & Gocer, F. (2006). Role of adrenal gland hormones in antiinflammatory effect of calcium channel blockers. *Pharmacol Rep*, 58(5), 692-699.
- Takeuchi, A., Kobayashi, K., Yukiya, Y., Chihara, T., Matsuta, K., & Hashimoto, A. (1984). Role of protease--protease-inhibitor complexes in inflammation. *Int J Tissue React*, 6(1), 1-8.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Curr Biol*, 27(21), R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019

- Tujios, S., Stravitz, R. T., & Lee, W. M. (2022). Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin Liver Dis*, 42(3), 362-378. doi: 10.1055/s-0042-1755274
- Umemoto, S., Tanaka, M., Kawahara, S., Kubo, M., Umeji, K., Hashimoto, R., & Matsuzaki, M. (2004). Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*, 27(11), 877-885. doi: 10.1291/hypres.27.877
- Yayla, M., Halici, Z., Unal, B., Bayir, Y., Akpınar, E., & Gocer, F. (2014). Protective effect of Et-1 receptor antagonist bosentan on paracetamol induced acute liver toxicity in rats. *Eur J Pharmacol*, 726, 87-95. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.022
- Yu, F. H., & Catterall, W. A. (2004). The VGL-chanome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Sci STKE*, 2004(253), re15. doi: 10.1126/stke.2532004re15
- Zhou, M. S., Jaimes, E. A., & Raij, L. (2004). Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *Am J Hypertens*, 17(2), 167-171. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.007
- Zyoud, S. H., Awang, R., Sulaiman, S. A., & Al-Jabi, S. W. (2010). Effects of delay in infusion of N-acetylcysteine on appearance of adverse drug reactions after acetaminophen overdose: a retrospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19(10), 1064-1070. doi: 10.1002/pds.1955

KEMİK KIRIĞINDA DİHİDROPİRİDİN TÜREVİ KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN YERİ

Hilal KAYA¹

Elif ÇADIRCI²

Zekai HALICI³

Abdulmecit ALBAYRAK⁴

1. GİRİŞ

Ağrı indüklemesi, komplikasyonları gibi hayat kalitesini düşürmesinden dolayı kırıklar çok önemli bir sağlık problemidir. Özelleşmiş bir bağ doku olan kemik doku, temelde ‘Osteosit’, ‘Osteoblast’ ve ‘Osteoklast’ olarak adlandırılan 3 temel hücre ve hücre dışı matriksinden oluşmaktadır. İyileşme oluşurken birçok farklı mekanizma bir arada çalışmaktadır. Bu farklılıkları yöneten temel hücre ise osteblastlardır. Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden türetilir, kemik oluşumunda önemli bir rol oynar ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları içerir. L-tipi kalsiyum kanalı yoluyla sinyal osteoblast fonksiyonları için önemlidir. Osteositler, osteoblastların kemik matriksi ile tamamen çevrili

¹ Hilal Kaya 2023/Tez No: 782459 Ratlarda oluşturulan femur kırığı modelinde bir kalsiyum kanal blokeri olan azelnidipin'in etkilerinin araştırılması başlıklı tezden üretilmiştir.

¹ Dr.Ecz Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, eczhilal28@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-5004-973X

² Prof.Dr. Atatürk Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, elifcadirci@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0836-7205

³ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, hzekai@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6854-6059

⁴ Prof.Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, dramecit@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1062-1965

halidir. Kemik matriksinin devamlılığında sorumludurlar. Osteoblastlar matriks içine gömüldükçe ve osteositlere farklılaştıkça, L-tipi kanalların varlığı azalır ve T-tipi Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının gerekli işlevleri yerine getirmesini sağlar. L-tipi ve T tipi kalsiyum kanalı yoluyla sinyal osteoblast ve osteosit fonksiyonları için önemlidir. Dihidropiridin (DHP) türevi L ve T tipi kalsiyum kanal blokerlerinin kırık iyileşmesinde önemli rol oynadığı kesindir.

2. KEMİK DOKUSU

Kemik dokusu, insan vücudundaki sistemlerin düzgün çalışabilmesi için gerekli çatının temel unsurudur.(Yadav et al., 2022) Kemik dokusu vücuttaki en sert dokulardan biridir. Mineralize bir bağ dokusu olan kemik dokusu, yapım ve yıkımın eş zamanlı seyrettiği bir dokudur. Kasların bağlantı noktası olması nedeniyle denge ve hareketin meydana gelmesinde rolü büyüktür. Ayrıca organların korunmasını sağlamak gibi önemli bir rolü de mevcuttur. Kemik dokusu, kemik iliği sayesinde kan hücrelerinin yapımında etkin bir rol oynadığı gibi, metabolik olarak da vücudun ihtiyacı olan fosfat (PO₄) ve kalsiyum (Ca) gibi minerallerin depolanıp, gerektiğinde salınmasını sağlar.(Junqueira, Carneiro, & Kelley, 1995; Sezgin)

2.1. Kemik İyileşmesinde Rol Alan Hücreler

Kemik dokuda bulunan ana biyolojik hücreler; osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar, osteoprogenitör hücreler ve kemik etrafında “Lining Cell” olarak adlandırılan çevreyici dinlenen osteoblastlardır. Özelleşmiş bir bağ doku olan kemik doku, temelde “Osteosit”, “Osteoblast” ve “Osteoklast” olarak adlandırılan 3 temel hücre ve hücre dışı matriksinden oluşmaktadır.(L Mescher, 2016)

İyileşme oluşurken birçok farklı mekanizma bir arada çalışmaktadır. Çünkü kemik dokusu aslında çok farklı bileşenlerin bir arada olduğu bir dokudur. Bu farklılıkları yöneten temel hücre ise osteoblastlardır. Osteoblastların birçok farklı görevleri bulunmaktadır. Kemikteki inorganik bileşenlerin depolanmasında osteoblastik aktivite rol oynamaktadır.(Baykal, 2014) Osteoblastlar, özellikle Alkale Fosfataz'dan ve diğer enzimlerden zengin olan "Membran-Bağlı Matriks Vezikülleri" salgılayarak lokal fosfor iyon konsantrasyonunu da yükseltirler. Kalsiyum ve fosfor iyonlarının birleşmesi ile 'Hidroksiapatit Kristalleri' $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluşur. Kalsifikasyonun ilk gözle görünür aşaması olarak bu molekül kabul edilmektedir. Bu kristaller, mineral birikimi sonucu hızlıca büyür ve kolajen lif ve proteoglikan içeren kalsifiye bir kitleye dönüşürler.(Mescher, Neff, & King, 2017)

Osteositler, osteoblastların kemik matriksi ile tamamen çevrili halidir. Kemik matriksinin devamlılığında sorumludurlar. Görevlerinden biri de mekanotransdüksiyondur. Kemiğe uygulanan mekanik güçlere bu süreçle yanıt verirler.(Baykal, 2014) Hücre dışı kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunun kontrolünde de önemli görevleri vardır.(Sezgin)

2.2. Kırık Oluşumu

Kırık, kemik yapısının anatomik bütünlüğünün kısmi olarak veya tamamen bozulması ve bunun yanısıra kırık çevresindeki yumuşak dokuların da etkilenmesi durumudur.(Beyraghi et al., 2023) Ağrı indüklemesi, komplikasyonları gibi hayat kalitesini düşürmesinden dolayı kırıklar çok önemli bir sağlık problemidir.(Haffner-Luntzer & Ignatius, 2020) Kırığın iyileşmesi için geçen süre ne kadar kısa olur ve kırık ne kadar etkin iyileşirse, maliyetler düşer, hastanede yatış süresi azalır, yaşam kalitesi artar. Kullanılan pahalı

implantlara gerek kalmayacağı gibi işe dönüş çabuk olacağı için de toplam iş gücü kaybı azalır. Bu gibi nedenlerden dolayı kırık, ortopedik cerrahinin en fazla uğraşılan konularından biri olmuştur.(Zhang et al., 2020)

2.3. Kırık İyileşme Süreçleri

Kırık meydana geldikten sonra çeşitli fizyolojik olaylar ile kemik bütünlüğü yeniden sağlanmaya çalışılır.(Oh et al., 2023)

Kırık iyileşmesi karmaşık bir süreç olup ve şu evrelerden oluşmaktadır (Browner, 1997):

1. Periosteal ve endosteal kallus oluşumu ve fragmanlar arası fibrokartilaj dönüşümü,
2. İntramembranöz ve enkontral kemikleşmeyle kemik devamlılığının sağlanması,
3. Nekrotik ve avasküler sahalarda yeni havers kanalları oluşumu,
4. Remodelling,
5. Fonksiyonel adaptasyon.

Kırık iyileşmesi, kırık meydana gelen kemiğe ve uygulanan tedavi şekline göre primer (direkt) ve sekonder (indirekt) iyileşme olarak sınıflandırılır.

Primer kırık iyileşmesi; genelde dış kallus dokusu olmadan iç kallus oluşumuyla devam eden temas (kontakt) iyileşmedir. Kemik uçlarının aralık olmadan anatomik olarak redükte edilmesi ve sağlam tespiti sonrasında oluşur. Kemik zamanla lamellar kemiğe dönüşür. Haversian kanalları ile yeni kandamarları oluştuğunda iyileşmeden bahsedilebilir. Bu süreç birkaç ay olabileceği gibi birkaç yıla kadar da sürebilmektedir.(Aydın)

Temas(kontakt) iyileşmesi ve aralık(Gap) iyileşmesi olarak ikiye ayrılır. Her iki iyileşmede de anatomik ve biyomekanik olarak sağlam lameller kemik iyileşmeyi vardır.

Primer kırık iyileşmesi, periostal kallus oluşmadan meydana gelen iyileşmedir.

Temas (Kontakt) İyileşmesi: Bu iyileşmenin oluşabilmesi için kırık uçları arasındaki mesafenin 0.01 mm den az, kırık uçları arasındaki gerilimin % 2'den az olması gereklidir. Kırık bölgesinde osteonların uçlarında osteoklast kümelerinden "Cutting Cone" oluşur. Kırık uçlarındaki ölü alana doğru ilerler ve osteoklastik aktiviteyle birlikte, ölü dokularda fagositoz meydana gelir. "Cutting Cone" yapısının arka kısmında yer alan osteoblastlar, ölü dokulardan kalan boşlukları doldururarak kemik matriksi ve haversiyen sistemi içeren osteoid dokuyu oluşturur (Şekil 2.3). Havers kanalları ile osteoprogenitör hücreler göç eder ve osteon köprüleşmesi ile lameller kemik ve ardından matür kemik oluşumu gözlenir.(Leiggener, Curtis, Pfluger, & Rahn, 2002; Niedzwiedzki & Filipowska, 2015)

Aralık (Gap) iyileşmesi: Anatomik redüksiyon ve mutlak tespit ile birlikte kırık uçlarının birbirine olan uzaklığı 0,01 -1 milimetre arasında ise minimal boşluklu kaynama görülür.(Marsell & Einhorn, 2011) Bu boşluklar kemiğin kendi aksında iyileşmesini engellediği için, aksa dik olarak lameller kemik oluşumu gözlenir. Boşluk örgülü kemik ile dolduktan sonra oluşan haversiyen sistem, osteoprogenitör hücreleri taşır. Damarlanma ile kan akışı sağlanır ve sonrasında osteonlarla yer değişikliği başlar. Oluşan lameller kemik, aksa dik olduğu ve örgülü kemik ile doldurulduğu için biyomekanik olarak zayıftır.(Einhorn, 1998)

Sekonder kırık iyileşmesi; İntramembranöz ve enkontral iyileşme ile gerçekleşen, en sık meydana gelen iyileşme türüdür. Sekonder iyileşme, alçı, atel, breys gibi konservatif tedavilerde, intramedüller çivilemede veya parçalı kırıkların minimal girişimsel internal (perkütan osteosentez) tespiti gibi cerrahi tedavilerde görülür.(Aydın)

Kemiğin histolojik olarak iyileşme süreci ise üç aşamada oluşur:

1. Yangı (inflamasyon)
2. Onarım (reperasyon)
3. Yeniden şekillenme (remodelling)

İltihaplanma fazı, kırılmadan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 1 hafta kadar devam eder. Yaralanan bölgenin iltihaplanması ve granülasyon dokusunun meydana gelmesi ile karakterizedir. Onarım fazı, reaktif fazdan hemen sonra başlar ve kırık kallusunun oluşumu ile ilişkilidir. Kırık iyileşmesinin son aşaması, kırıktan sonra 2 ay süren yeniden şekillenme aşamasıdır.(Estai et al., 2011; Sarisozen, Durak, Dincer, & Bilgen, 2002)

3. KALSİYUM KANALLARININ KIRIKTAKİ YERİ

3.1. Kalsiyum Kanalları

Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, elektriksel potansiyelleri hücre içi sinyallere dönüştürerek çeşitli metabolik olayların oluşmasına sebep olan protein kompleksleridir. İkincil bir haberci olarak hareket eden hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) kasılması, nörotransmisyon, transkripsiyonel düzenleme ve hormon salgılanması gibi fizyolojik süreçleri etkiler.(Catterall, Perez-Reyes, Snutch, & Striessnig, 2005) Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarını içeren bir transmembran katyon kanalı kompleks süper ailesinin üyeleridir.(Yu & Catterall, 2004) L-tipi kalsiyum kanalları, N/P/Q/R-Tipi kalsiyum kanalları ve T tipi kanalları olmak üzere 3'e ayrılır. (Ertel et al., 2000) L ve T tipi kanallar çeşitli dokularda bulunmasına rağmen, N, P / Q ve R tipi büyük ölçüde nöronlarda bulunmaktadır. L-Tipi kalsiyum kanallarında yüksek voltaj

aktivasyonu ve büyük tek kanal iletkenliği özellikleri mevcut olup en yaygın olarak bulunandır. Bu özelliklerinden dolayı, L-Tipi kalsiyum kanalları daha uzun süre açık kalır. "Uzun ömürlü" özellikleri nedeniyle "L" tipi olarak adlandırılır. (Nowycky, Fox, & Tsien, 1985)

L tipi kalsiyum kanalları beş farklı alt birimden ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ ve δ) oluşmakta olup, insan osteoblastlarında $\alpha 1C$, $\alpha 1D$, $\alpha 1A$ ve $\alpha 1B$ her zaman eksprese edilmiştir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, voltaj kapılı kalsiyum kanalının $\alpha 1$ alt birimine bağlanır.(Chen, Bezprozvanny, & Tsien, 1996) L tipi kalsiyum kanallarının kemiğin yeniden şekillenmesinde rol oynadığını gösterilmiştir.(Gu, Preston, Magnay, El Haj, & Publicover, 2001)

3.2. Kemik Dokusundaki Kalsiyum Kanallarının Lokalizasyonu

Güncel olarak son yapılan çalışmalarda osteblast ve osteositler üzerinde farklı kalsiyum kanallarının bulunduğu tespit edilmiştir. Kemikte voltaj kapılı kalsiyum kanallarının varlığı ilk olarak primer murin osteoblastlarında keşfedilmiştir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları iskelet gelişimi, kemik döngüsü ve mekanotransdüksiyon olaylarında rol oynar. (Chesnoy-Marchais & Fritsch, 1988)

Mezenkimal kök hücrelerin insan kemik iliğinden osteojenik farklılaşması esnasında voltaj kapılı kalsiyum kanalları önemli bir rol oynayabilir ve sürecin farmakolojik modülasyonu için bir hedef olabilirler .(Zahanich et al., 2005) Osteoblastlar matris içine gömüldükçe ve osteositlere farklılaştıkça, L-tipi kanalların varlığı azalır ve T-tipi Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının gerekli işlevleri yerine getirmesini sağlar. L-tipi ve T tipi Kanallar çoğunlukla murin iskelet gelişimi süresince osteoblastlarda aktif kemik oluşumu bölgelerinde tespit edilmiştir.(Lu, Huo, Chiang, & Guo, 2012;

Shao, Alicknavitch, & Farach-Carson, 2005)Çalışmaların çoğunda, osteoblastlarda yer alan L-Tipi Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının işlevine odaklanılırken, son çalışmalar ile T-tipi Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının osteositlerde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. (Bergh, Shao, Puente, Duncan, & Farach-Carson, 2006; Paic et al., 2009; Thompson et al., 2011) Sitosolik Ca konsantrasyonlarının fazla olması apoptozu indüklediğinden (Verkhatsky, 2007) , osteositlerde uzun süreli L-tipi kalsiyum kanallarından geçici T-tipi kalsiyum kanallarına geçiş sebebi hücre ölümünü önlemek için Ca'yı sınırlamak olarak değerlendirilebilir. (Liu et al., 2017)

Bu bilgiler ışığında, kalsiyum kanallarının osteoblast fonksiyonunun ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını görülmektedir.

3.3. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Kırık İyileşmesindeki Yeri

Kalsiyum kanal blokörleri, voltaja bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerinde bulunan kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanırlar. Kalsiyum kanalları açık hale geldiğinde, yüklü kalsiyum iyonlarının içe akışını engellerler.(Halici, 2005) Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca²⁺ girişini azaltırlar. Sitosolik Ca²⁺ düzeyini düşürüp eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarak, vasodilatasyon ve negatif inotropik etki oluştururlar.(Remme, Krauss, van Hoogenhuyze, & Kruyssen, 1993) Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etki mekanizması, meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması şeklinde olmaktadır.(Kushiro et al., 2004)

Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyumun hücre zarlarından taşınmasına müdahale ettiğinden, kemik metabolizmasında bir dizi metabolik süreci etkileyebilirler.(Menger et al., 2021) Çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar, kalsiyum kanal blokerlerinin

osteoblastik hücrelerde L tipi kanalların varlığı nedeniyle iskelet kalsiyum metabolizmasını etkilediğini göstermektedir.(Shimizu et al., 2012)

Amlodipin, lasidipin ve nifedipin L-tipi kalsiyum kanallarına yüksek afinite gösteren dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleridir.(Halici, 2005) Yapılan çalışmalarda amlodipinin, overektomi yapılan sıçanlarda femurdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarını arttırdığı (Halici et al., 2008) ve sıçanlarda kemik yoğunluğunu koruduğu gösterilmiştir.(Ushijima et al., 2010) Ayrıca amlodipinin kemik oluşumunu ve kallus yeniden şekillenmesini uyararak kırık iyileşmesini hızlandırdığını gösterilmiştir.(Menger et al., 2021)Amlodipin ve nifedipinin osteoblastlardaki kalsiyum kanallarını zayıf bir şekilde bloke ettiği, fakat amlodipin ve lasidipinin yüksek konsantrasyonlarda alkalın fosfat (ALP) aktivitesini de kısmen artırdığı ortaya konulmuştur.(Nishiya & Sugimoto, 2001) Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin osteoblast farklılaşmasını uyardığı, benidipinin bu etkiler açısından diğer kalsiyum kanal blokerlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.(Nishiya, Kosaka, Uchii, & Sugimoto, 2002) Başka bir çalışmada L-tipi kalsiyum kanal antagonistlerinin kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği ve sonuç olarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.(Ritchie, Maercklein, & Fitzpatrick, 1994) Bir diğer Dihidropiridin (DHP) türevi L ve T tipi kalsiyum kanal blokeri olan azelnidipin(Wang et al., 2022), L tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiği gibi, hem afferent hem de efferent arteriyollerde bulunan T tipi kalsiyum kanallarını da bloke eder. (Abe & Soma, 2015; Hayashi, 2011). Yapılan bir araştırmada femur kırığı oluşturulan farelerde azelnidipinin serum osteokalsin, osteopontin ve kemiğe spesifik ALP değerlerini anlamlı bir şekilde düşürerek kırık iyileşmesinde etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Kırık tanısı ve takibi için altın standart, muayene ve radyolojik incelemedir. Radyolojik değerlendirmede literatürde direk grafi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Direk grafilerin değerlendirilmesinde farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır.(Tawonsawatruk, Hamilton, & Simpson, 2014; Zhao, Zhao, Yu, & Zhang, 2020) 2014 yılında Tulyapruek ve ark. (Zhao et al., 2020) küçük hayvan deneylerinde radyolojik kırık iyileşme skorlarını doğrulamak ve birbirleri ile kıyaslamak için bir çalışma yapmıştır. Lane-Sandhu kırık sınıflama sisteminin kemik iyileşmesi değerlendirmesinin ve tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğuna dair sonuçlar bildirmiştir.(Zhao et al., 2020) Dihidropiridin (DHP) türevi L ve T tipi kalsiyum kanal blokeri olan azelnidipin(Wang et al., 2022) ile yapılan deneysel çalışmanın radyolojik incelemelerinde de kallus dokusunun yeniden şekillenmesi uyararak kırık iyileşmesine etki ettiği gösterilmiştir.(Kaya, 2023)

4. SONUÇ

Kırık, kemik yapısının anatomik bütünlüğünün kısmi olarak veya tamamen bozulması ve bunun yanı sıra kırık çevresindeki yumuşak dokuların da etkilenmesi durumudur.(Beyraghi et al., 2023) Ağrı indüklemesi, komplikasyonları gibi hayat kalitesini düşürmesinden dolayı kırıklar çok önemli bir sağlık problemidir.(Haffner-Luntzer & Ignatius, 2020)

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin kırıkta artan serum OCN, OPN ve kemiğe spesifik ALP miktarlarını düşürerek iyileştirici etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca kalsiyum ve fosfat düzeylerini de artırıcı etkileri olduğu belirtilmiştir. Kallus dokusunu, psödoartrozu, kaynamayı ve kaynamamayı gözle görülür bir şekilde göstermesi dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin kırıktaki iyileştirici etkisini

göstermektedir. DHP türevi kalsiyum kanal blokerleri hakkındaki bu veriler hem bu ilaç grubunun hem de kalsiyum metabolizmasını ve kanallarını etkileyen diğer ilaçların kırık tedavisinde potansiyel terapötik hedefler olabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

- Abe, M., & Soma, M. (2015). Multifunctional L/N- and L/T-type calcium channel blockers for kidney protection. *Hypertens Res*, 38(12), 804-806. doi: 10.1038/hr.2015.106
- Aydın, B. Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi. *TC Sağlık Bakanlığı Baltalimanı Metin Sabancı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.*
- Baykal, B. (2014). Histoloji konu anlatımı ve atlas. *Palme Yayıncılık, Ankara, 676.*
- Bergh, J. J., Shao, Y., Puente, E., Duncan, R. L., & Farach-Carson, M. C. (2006). Osteoblast Ca(2+) permeability and voltage-sensitive Ca(2+) channel expression is temporally regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Am J Physiol Cell Physiol*, 290(3), C822-831. doi: 10.1152/ajpcell.00403.2005
- Beyraghi, S., Ghorbani, F., Shabanpour, J., Lajevardi, M. E., Nayyeri, V., Chen, P. Y., & Ramahi, O. M. (2023). Microwave bone fracture diagnosis using deep neural network. *Sci Rep*, 13(1), 16957. doi: 10.1038/s41598-023-44131-5
- Browner, B. D. (1997). What's new in orthopaedic surgery. *J Am Coll Surg*, 184(2), 169-176.
- Catterall, W. A., Perez-Reyes, E., Snutch, T. P., & Striessnig, J. (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev*, 57(4), 411-425. doi: 10.1124/pr.57.4.5

- Chen, X. H., Bezprozvanny, I., & Tsien, R. W. (1996). Molecular basis of proton block of L-type Ca²⁺ channels. *J Gen Physiol*, 108(5), 363-374. doi: 10.1085/jgp.108.5.363
- Chesnoy-Marchais, D., & Fritsch, J. (1988). Voltage-gated sodium and calcium currents in rat osteoblasts. *J Physiol*, 398, 291-311. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017043
- Einhorn, T. A. (1998). The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*(355 Suppl), S7-21. doi: 10.1097/00003086-199810001-00003
- Ertel, E. A., Campbell, K. P., Harpold, M. M., Hofmann, F., Mori, Y., Perez-Reyes, E., . . . Catterall, W. A. (2000). Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron*, 25(3), 533-535. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81057-0
- Estai, M. A., Soelaiman, I. N., Shuid, A. N., Das, S., Ali, A. M., & Suhaimi, F. H. (2011). Histological changes in the fracture callus following the administration of water extract of piper sarmentosum (daun kadok) in estrogen-deficient rats. *Iran J Med Sci*, 36(4), 281-288.
- Gu, Y., Preston, M. R., Magnay, J., El Haj, A. J., & Publicover, S. J. (2001). Hormonally-regulated expression of voltage-operated Ca(2+) channels in osteocytic (MLO-Y4) cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 282(2), 536-542. doi: 10.1006/bbrc.2001.4615
- Haffner-Luntzer, M., & Ignatius, A. (2020). Animal models for studying metaphyseal bone fracture healing. *Eur Cell Mater*, 40, 172-188. doi: 10.22203/eCM.v040a11
- Halici, Z. (2005). *Amlodipin, Lasidipin ve Nikardipinin intakt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri.*, Erzurum.

- Halici, Z., Karaca, M., Keles, O. N., Borekci, B., Odabasoglu, F., Suleyman, H., . . . Unal, B. (2008). Protective effects of amlodipine on ischemia-reperfusion injury of rat ovary: biochemical and histopathologic evaluation. *Fertil Steril*, 90(6), 2408-2415. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.007
- Hayashi, K. (2011). L-/T-type Ca channel blockers for kidney protection: ready for sophisticated use of Ca channel blockers. *Hypertens Res*, 34(8), 910-912. doi: 10.1038/hr.2011.74
- Junqueira, L., Carneiro, J., & Kelley, R. (1995). Bone, basic histology: Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall.
- Kaya, H. (2023). *Ratlarda oluşturulan femur kırığı modelinde bir kalsiyum kanal blokeri olan azelnidipin'in etkilerinin araştırılması*. (Doktora), Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kushiro, T., Watanabe, N., Takahashi, A., Koike, M., Saito, F., Otsuka, Y., & Kanmatsuse, K. (2004). Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44(6), 672-675. doi: 10.1097/00005344-200412000-00008
- L Mescher, A. (2016). Junqueira's basic histology: New York: MC GRAW HILL.
- Leiggenger, C. S., Curtis, R., Pfluger, D., & Rahn, B. A. (2002). Effect of perforations in burr hole covers on cranial bone regeneration in rabbits. *J Biomed Mater Res*, 61(1), 131-137. doi: 10.1002/jbm.10034
- Liu, L., Li, H., Cui, Y., Li, R., Meng, F., Ye, Z., & Zhang, X. (2017). Calcium Channel Opening Rather than the Release of ATP Causes the Apoptosis of Osteoblasts Induced by Overloaded Mechanical Stimulation. *Cell*

Physiol Biochem, 42(2), 441-454. doi: 10.1159/000477592

- Lu, X. L., Huo, B., Chiang, V., & Guo, X. E. (2012). Osteocytic network is more responsive in calcium signaling than osteoblastic network under fluid flow. *J Bone Miner Res*, 27(3), 563-574. doi: 10.1002/jbmr.1474
- Marsell, R., & Einhorn, T. A. (2011). The biology of fracture healing. *Injury*, 42(6), 551-555.
- Menger, M. M., Merscher, B., Scheuer, C., Braun, B. J., Herath, S. C., Rollmann, M. F., . . . Histing, T. (2021). Amlodipine accelerates bone healing in a stable closed femoral fracture model in mice. *Eur Cell Mater*, 41, 592-602. doi: 10.22203/eCM.v041a38
- Mescher, A. L., Neff, A. W., & King, M. W. (2017). Inflammation and immunity in organ regeneration. *Dev Comp Immunol*, 66, 98-110. doi: 10.1016/j.dci.2016.02.015
- Niedzwiedzki, T., & Filipowska, J. (2015). Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *J Mol Endocrinol*, 55(2), R23-36. doi: 10.1530/JME-15-0067
- Nishiya, Y., Kosaka, N., Uchii, M., & Sugimoto, S. (2002). A potent 1,4-dihydropyridine L-type calcium channel blocker, benidipine, promotes osteoblast differentiation. *Calcif Tissue Int*, 70(1), 30-39. doi: 10.1007/s00223-001-1010-5
- Nishiya, Y., & Sugimoto, S. (2001). Effects of various antihypertensive drugs on the function of osteoblast. *Biol Pharm Bull*, 24(6), 628-633. doi: 10.1248/bpb.24.628
- Nowycky, M. C., Fox, A. P., & Tsien, R. W. (1985). Three types of neuronal calcium channel with different calcium

agonist sensitivity. *Nature*, 316(6027), 440-443. doi: 10.1038/316440a0

Oh, W. T., Yang, Y. S., Xie, J., Ma, H., Kim, J. M., Park, K. H., . . . Shim, J. H. (2023). WNT-modulating gene silencers as a gene therapy for osteoporosis, bone fracture, and critical-sized bone defects. *Mol Ther*, 31(2), 435-453. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.09.018

Paic, F., Igwe, J. C., Nori, R., Kronenberg, M. S., Franceschetti, T., Harrington, P., . . . Kalajzic, I. (2009). Identification of differentially expressed genes between osteoblasts and osteocytes. *Bone*, 45(4), 682-692. doi: 10.1016/j.bone.2009.06.010

Remme, W. J., Krauss, X. H., van Hoogenhuyze, D. C., & Kruyssen, D. A. (1993). Hemodynamic tolerability and anti-ischemic efficacy of high dose intravenous diltiazem in patients with normal versus impaired ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 21(3), 709-720. doi: 10.1016/0735-1097(93)90104-9

Ritchie, C. K., Maercklein, P. B., & Fitzpatrick, L. A. (1994). Direct effect of calcium channel antagonists on osteoclast function: alterations in bone resorption and intracellular calcium concentrations. *Endocrinology*, 135(3), 996-1003. doi: 10.1210/endo.135.3.8070395

Sarisozen, B., Durak, K., Dincer, G., & Bilgen, O. F. (2002). The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats. *J Int Med Res*, 30(3), 309-313. doi: 10.1177/147323000203000312

Sezgin, A. Sıçan femur kırık modelinde traneksamik asit kullanımının kırık iyileşmesine etkisinin değerlendirilmesi: Deneysel çalışma.

- Shao, Y., Alicknavitch, M., & Farach-Carson, M. C. (2005). Expression of voltage sensitive calcium channel (VSCC) L-type Cav1.2 (alpha1C) and T-type Cav3.2 (alpha1H) subunits during mouse bone development. *Dev Dyn*, 234(1), 54-62. doi: 10.1002/dvdy.20517
- Shimizu, H., Nakagami, H., Yasumasa, N., Mariana, O. K., Kyutoku, M., Koriyama, H., . . . Morishita, R. (2012). Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel. *Hypertens Res*, 35(1), 77-81. doi: 10.1038/hr.2011.143
- Tawonsawatruk, T., Hamilton, D. F., & Simpson, A. H. R. (2014). Validation of the use of radiographic fracture-healing scores in a small animal model. *Journal of Orthopaedic Research*, 32(9), 1117-1119.
- Thompson, W. R., Majid, A. S., Czymbek, K. J., Ruff, A. L., Garcia, J., Duncan, R. L., & Farach-Carson, M. C. (2011). Association of the alpha(2)delta(1) subunit with Ca(v)3.2 enhances membrane expression and regulates mechanically induced ATP release in MLO-Y4 osteocytes. *J Bone Miner Res*, 26(9), 2125-2139. doi: 10.1002/jbmr.437
- Ushijima, K., Liu, Y., Maekawa, T., Ishikawa, E., Motosugi, Y., Ando, H., . . . Fujimura, A. (2010). Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*, 635(1-3), 227-230. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.02.039
- Verkhatsky, A. (2007). Calcium and cell death. *Subcell Biochem*, 45, 465-480. doi: 10.1007/978-1-4020-6191-2_17
- Wang, Z., Yan, Y., Dai, Q., Xu, Y., Yin, J., Li, W., . . . Zhong, W. (2022). Azelnidipine Exhibits In Vitro and In Vivo

Antiviral Effects against Flavivirus Infections by Targeting the Viral RdRp. *Viruses*, 14(6). doi: 10.3390/v14061228

Yadav, D. P., Sharma, A., Athithan, S., Bhola, A., Sharma, B., & Dhaou, I. B. (2022). Hybrid SFNet Model for Bone Fracture Detection and Classification Using ML/DL. *Sensors (Basel)*, 22(15). doi: 10.3390/s22155823

Yu, F. H., & Catterall, W. A. (2004). The VGL-chanome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Sci STKE*, 2004(253), re15. doi: 10.1126/stke.2532004re15

Zahanich, I., Graf, E. M., Heubach, J. F., Hempel, U., Boxberger, S., & Ravens, U. (2005). Molecular and functional expression of voltage-operated calcium channels during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res*, 20(9), 1637-1646. doi: 10.1359/JBMR.050521

Zhang, L., Jin, L., Guo, J., Bao, K., Hu, J., Zhang, Y., . . . Zhang, L. (2020). Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Enhances Bone Fracture Healing. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 582670. doi: 10.3389/fendo.2020.582670

Zhao, L., Zhao, J., Yu, J.-J., & Zhang, C. (2020). Irregular bone defect repair using tissue-engineered periosteum in a rabbit model. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 17(5), 717-727.

STRES VE RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİNİN STRES İLE MEYDANA GELEN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ^{1,2}

Bahar ERBAŞ³

Yağız ÜRESİN⁴

1. GİRİŞ

Stres yanıtı, organizmanın normal şartlarının tehdit edilmesi durumunda bu tehlide karşı uyum sağlamak üzere verdiği fizyolojik ve davranışsal tepkilerden oluşur (Chrousos, 2009). Organizmanın stres sebebi olan uyarılara karşı uyum sağlayıcı tepkilerinde en önemli rolü hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen üstlenir. Ayrıca sempatik sistem ağırlıklı olmak üzere otonom sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) bu yanıtta görev almaktadır (Ayada, Toru, & Korkut, 2015; Devaki, Nirupama, & Yajurvedi, 2013; Groeschel & Braam, 2011).

Stres yanıtı kısmen stresin türü, yoğunluğu ve süresine göre değişse de, tüm stres reaksiyonlarında ortak tepki

¹ Tezden üretilmiştir: Erbaş, B. (2003). İmmobilizasyon stresi ile meydana gelen serum glikoz ve lipid değişikliklerine anjiyotensin II antagonisti losartanın etkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

² Sözel bildiri olarak sunulmuştur: Erbaş Bahar, Üresin Ali Yağız.” Effect of losartan on metabolic changes occurred by chronic immobilization stress.” Mediterranean International Conference on Research in Applied Sciences. 22-24 Nisan 2022, Antalya-Türkiye.

³ Dr. Öğr Üyesi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, bahar.eras@demiroglu.bilim.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6125-7761.

⁴ Prof. Dr, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, yagiz@istanbul.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5135-7769.

mekanizmaları vardır (Saavedra, 2012). Vücudun, akut stres uyarısıyla başa çıkmak için salgıladığı endojen mediyatörler, tekrarlanan stres maruziyetleri sırasında birçok değişikliğe neden olan maladaptif sinyalleri tetikleyebilir (Bali & Jaggi, 2013). Temel olarak, kronik stres (KS) ile ortaya çıkan yanıtların çoğu aktive olan RAS'ın, HPA ekseninin (glukokortikoid salınımı) ve sempatik sinir sisteminin (adrenal medulladan katekolamin salınımı ve sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımı artışı ve geri alımının inhibisyonu) karşılıklı ilişkilerinden kaynaklanır (Ayada et al., 2015; Groeschel & Braam, 2011). Stres sebebiyle HPA ekseninin uyarılması sonrasında hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve adrenal bezden glukokortikoidler ve aldosteron salınır (Ayada et al., 2015; Saavedra, 2012). Bu esnada ayrıca santral ve periferik sempatik aktivasyon, RAS aktivasyonu, HPA eksenini ve santral sempatik yanıtı düzenlemeye katkıda bulunan proinflamatuvar sitokin üretiminin (bağışıklık sisteminin) aktivasyonu ve davranış değişiklikleri ortaya çıkar. Birçok stres modelinde, periferde ve beyinde bulunan anjiyotensin II (Ang II)'nin ve anjiyotensin II tip 1 reseptörlerinin (AT1) arttığı, bunun da HPA eksenini ve sempatoadrenal aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (Saavedra, 2012; Saavedra & Benicky, 2007). Ang II'nin kronik strese kıyasla akut stres ile daha fazla arttığı gösterilmiştir (Groeschel & Braam, 2011).

Stres yanıtı esnasında, glikoz metabolizmasında, insülin duyarlılığında, kan lipid profilinde ve diğer birçok fizyolojik alanda değişiklikler meydana gelir ve bu değişikliklerin bir kısmı oksidatif hasarı tetikler (Ayada et al., 2015; Devaki et al., 2013; Maslov et al., 2019). RAS'ın bu metabolik değişikliklerin önemli kısmında aktif rol üstlendiği gösterilmiştir (Das, 2016; Favre, Esnault, & Van Obberghen, 2015; Pahlavani,

Kalupahana, Ramalingam, & Moustaid-Moussa, 2017). RAS'ın kronik olarak aktive edilmesi, sonuç olarak ateroskleroz ve buna bağlı birçok hastalığın ortaya çıkması ile sonuçlanan oksidatif stres, inflamasyon ve endotelial disfonksiyona neden olur (Jackson, Eldahshan, Fagan, & Ergul, 2018).

1.1.Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Böbrek ve kalp, doku perfüzyonunu ve vücut homeostazını sağlamak olan bir eksen oluşturmaktadır. Bu eksendeki düzenleyici mekanizmalardan biri de RAS'tır. RAS, Ang II ile sonuçlanan bir dizi enzimatik reaksiyonu içerir (Vargas Vargas, Varela Millán, & Fajardo Bonilla, 2022). Böbrekteki juxta-glomerular aparat tarafından üretilen renin aracılığı ile karaciğerde sentezlenen bir protein olan anjiyotensinojenden anjiyotensin I (Ang I) oluşur (Ferrario et al., 2022; Vargas Vargas et al., 2022). Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) sayesinde aktif formu olan Ang II 'ye dönüştürülür Ang II'nin 54 olası homolog Ang I'den türetilen 35 olası alt homologu vardır (Ferrario et al., 2022). Ang II, kardiyovasküler ve renal fonksiyonların (vasküler tonus ve vücut su hacminin) ve vücut homeostazının düzenlenmesini sağlamak için çeşitli düzeylerde etki eder (Vargas Vargas et al., 2022).

Ang II'nin iki alt reseptör tipi (AT1 ve AT2) mevcuttur. Ang II, iyi bilinen fizyolojik etkilerini AT1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirirken, AT2 reseptörlerinin rolü tartışmalıdır (Bali & Jaggi, 2013). Ayrıca, AT1 reseptörleri hipertansif, proinflamatuvar ve prooksidatif etkileri dahil Ang II'nin bilinen fonksiyonlarının çoğuna aracılık eder (Groeschel & Braam, 2011).

Çeşitli dokularda (immün sistem, adipoz doku, pankreas, karaciğer, dolaşım dokusu, kas, sinir sistemi, kemik, gonadal

sistem, gastrointestinal sistem vd.) RAS'ın varlığı tanımlanmıştır (Vargas Vargas et al., 2022).

Beyin içinde periferik ve santral anjiyotensinerjik yolaklar vardır. Periferik RAS'ın ulaşımı ile ilgili en önemli yolak üçüncü ve dördüncü ventrikülleri çevreleyen, bol miktarda AT1 reseptörü içeren bölgeleri bütünleştiren ve dolaşımdaki AngII'ye erişime izin veren ön beyin yolağıdır (Jackson et al., 2018). Kan-beyin bariyeri, periferik RAS bileşenlerinin beyin bölgelerinin çoğuna erişimini kısıtlar. Bu durum lokal (serebral) RAS'ın senteziyle aşılır. Ana santral anjiyotensinerjik yol, hipotalamus ve medullayı birbirine bağlar ve lokal olarak sentezlenen anjiyotensinin temelini oluşturur (Jackson et al., 2018). Ayrıca, otonomik, hormonal, duyuşal, serebrovasküler ve davranışsal düzenlemelerle ilgili birçok spesifik nöronda eksprese edilen reseptörler, beyinde oluşturulan Ang II tarafından uyarılabilir (Saavedra, 2012).

1.2. Stres ve RAS

Stres yanıtında hem santral (lokal) hem de periferik RAS rol oynamaktadır (Ayada et al., 2015; Bali & Jaggi, 2013; Groeschel & Braam, 2011).

RAS'ın son efektörü olan Ang II, sıvı ve elektrolit homeostazını, hidromineral dengeye- kardiyovasküler fonksiyonlara aracılık eden nöronların fonksiyonunu, HPA eksenini, otonomik sinir sistemini, hücre sağkalımını, farklılaşmasını, duygulanımı ve inflamasyonu etkiler (Jackson et al., 2018; Pavlatou et al., 2008; Stefanaki, Pervanidou, Boschiero, & Chrousos, 2018). Stres yanıtının birçok yönünü düzenlemede Ang II'nin katkısı vardır (Jackson et al., 2018; Saavedra, 2012). Ayrıca, Ang II'nin ilişki içinde olduğu IL-1 β veya TNF- α gibi sitokinlerin, onun ve reseptörlerinin aktivitesini arttırarak beyinde etki edebileceği öne sürülmüştür

(Szczepanska-Sadowska, Cudnoch-Jedrzejewska, Ufnal, & Zera, 2010).

Beyinde lokal RAS tarafından sentezlenen Ang II bir nöromodülatör, nörotransmitter ve nörohormon olarak görev yapar (Bali & Jaggi, 2013). AT1 ve AT2, kan beyin bariyerinin hem dışında hem de içinde geniş alana dağılmıştır (Pavlatou et al., 2008). Ang II, katekolaminerjik sinir terminallerinden noradrenalin (NA) salınımını artırarak ve geri alımını inhibe ederek nörotransmisyonu kolaylaştırır (Bali & Jaggi, 2013). Ayrıca, nöroendokrin sistem üzerinden davranışsal işlevleri etkiler. Bu sebeple önemli bir “stres hormonu”dur. Farklı stres faktörleri (izolasyon, immobilizasyon/kısıtlama, soğuk kısıtlama ve immünolojik) Ang II salınımını ve reseptörlerinin beyinde ve periferik dokularda ekspresyonunu etkiler (Bali & Jaggi, 2013). Beyinde de RAS aktivasyonunun fizyolojik ve patolojik etkilerinin çoğundan AT1 reseptörleri sorumludur (Groeschel & Braam, 2011; Saavedra, 2012).

AT1 reseptörleri, HPA eksenini gibi stres yanıtı ile ilgili alanlar da dahil olmak üzere beyinin önemli bir kısmında mevcuttur. Amigdalanın medial, bazomedial, lateral ve bazolateral çekirdekleri korkuya koşullanma ve tehlikeye adaptasyon gibi duygusal tepkileri kontrol eden çekirdeklerinde AT1 reseptörleri bulunur. Korteksin strese duyarlı bazı bölgeleri, dorsomedial hipotalamus, median eminens, subfornikal organ, hipokampus ve locus coeruleus (LC) gibi diğer bazı beyin bölgeleri de Ang II ve reseptörlerinden zengindir (Bali & Jaggi, 2013).

Kandaki Ang II, sistemik ve psikojenik stresörlere karşı fizyolojik ve davranışsal tepkileri kontrol eden hipotalamik ve limbik çekirdeklerle doğrudan bağlantılı nöronlarda eksprese edilen AT1reseptörlerini uyarır (Stefanaki et al., 2018).

Stres uyarılarının farklı türlerinin, Ang II salınımını (beyin de dahil olmak üzere) ve strese duyarlı beyin bölgelerinde ve periferal dokularda AT1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Özellikle, strese yanıt olarak hipotalamusun parvoselüler paraventricüler çekirdeğinde (PVN) (CRH oluşturan hücre gövdelerinin olduğu bölgede) AT1 reseptör ekspresyonunda belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Hipotalamusun PVN'indeki AT1 reseptörleri CRH, ACTH ve adrenal glukokortikoidlerin salgılanmasını artırır (Bali & Jaggi, 2013).

AT1 reseptörlerinin, stresle ilişkili anksiyetenin modüle edilmesinde de rolü vardır. Santral AT2 reseptörleri, beyin sapındaki LC bölgesinde katekolamin sentezini/salınımını düzenleyerek stres tepkisini kontrol eder (Bali & Jaggi, 2013).

Stres uygulanan deneklerde, santral sinir sistemindeki aktivasyon anjiyotensinojen üzerinden adipoz RAS aktivasyonunu da uyarır. Böylece inflamatuvar adipokinlerde ve anjiyotensinojende artış meydana gelir. Adipoz kaynaklı anjiyotensinojen, kısmen Ang II, sempatik sinir aktivasyonu, insülin ve TNF-alfa ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar adipokinler tarafından düzenlenir. Stresin indüklediği insülin direnci de anjiyotensinojende artışa katkıda bulunur (Hayashi et al., 2014).

1.3. RAS Blokerlerinin Stres Yanıtına Etkisi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve AT1 reseptör blokerlerinin (ARB) stres yanıtının bazı parametrelerini değiştirebildiği veya önleyebildiği gösterilmiştir. (Jackson et al., 2018; Yegorov, Poznyak, Nikiforov, Sobenin, & Orekhov, 2020). AT1 reseptör blokeri olan kandesartan ile yapılan çalışmalarda kandesartanın izolasyon stresi ve soğuk kısıtlama (cold restraint) ile ortaya çıkan hormonal ve sempatoadrenal yanıtın normalleşmesini sağladığı, gastrik ülseri

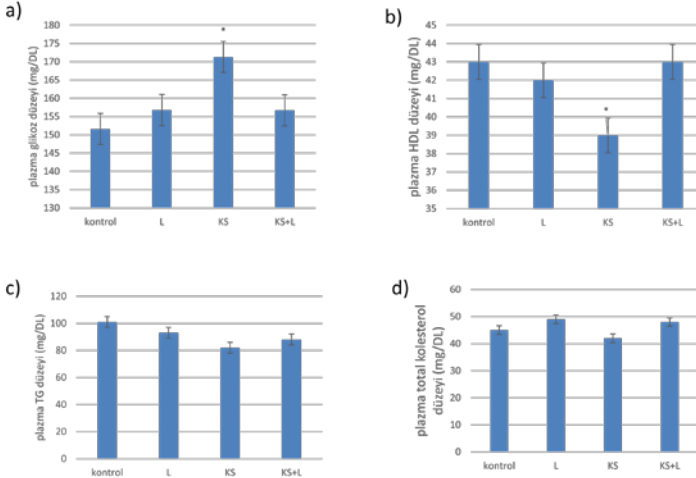
azalttığı, LC ve adrenal medullada tirozin hidroksilaz mRNA'sını azaltarak adrenal santral sempatik çıkış ve adrenal salınımını azalttığı, akut inflamatuvar değişiklikleri ve kısıtlama stresine bağlı BZD reseptör değişikliklerini önlediği saptanmıştır (Armando et al., 2001; Bregonzio, Seltzer, Armando, Pavel, & Saavedra, 2008; Raasch et al., 2006; Saavedra et al., 2005; Sánchez-Lemus, Honda, & Saavedra, 2012; Seltzer, Bregonzio, Armando, Baiardi, & Saavedra, 2004). Diğer bir AT1 reseptör blokörü losartan Ang II ile indüklenen anksiyeteyi hafiflettiği gösterilmiştir (Schinke et al., 1999). Valsartan ve telmisartanla yapılan çalışmalar da vardır (Jackson et al., 2018). ACEİ'leri (ramipril, lisinopril, enalapril, kaptopril) ile yapılan bazı çalışmalarda deneysel renal hipertansiyonda anksiyojenik davranışı hafiflettikleri, hipertansif hastalarda kognisyon ve depresif ruh halini iyileştirdikleri ve antidepresanların terapötik yanıtını artırdıkları gösterilmiştir (Braszko, Kułakowska, & Winnicka, 2003; Hertzman, Adler, Arling, & Kern, 2005; Srinivasan, Suresh, & Ramanathan, 2003). Ayrıca her iki ilaç grubundan ilaçların HPA ekseninin stres duyarlılığını azalttıkları, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) insidansını azalttıkları ve daha düşük anti-depresan kullanım oranı ile birlikte olduklarına dair kanıtlar elde edilmiştir (Ciobica, Hritcu, Padurariu, Dobrin, & Bild, 2010; Nasr, Crayton, Agarwal, Wendt, & Kora, 2011; Raasch et al., 2006).

Ayrıca ARB'lerin adipoz anjiyotensinojen ekspresyonunu ve diğer bazı yolaklar üzerinden stres kaynaklı adipoz RAS aktivasyonunu azalttığı, böylece stresin indüklediği lipoliz, adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinde olumlu yönde düzelme sağladığı gösterilmiştir (Hayashi et al., 2014).

2. ÇALIŞMA İÇERİĞİ

AT1 reseptör blokeri olan losartanın, kronik immobilizasyon stresi ile meydana gelen lipid profili ve glikoz düzeyi değişikliklerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda deney hayvanları (Wistar albino sıçan) kontrol (K), losartan (L), kronik stres (KS) ve kronik stres + losartan (KS+L) olmak üzere dört gruba ayrılmış, KS ve KS+L gruplarına dokuz gün süreyle immobilizasyon stresi uygulanmış, deney boyunca her gün, L ve KS+L gruplarına losartan (10mg/kg) K ve KS gruplarına serum fizyolojik verilmiştir. Deney sonunda glikoz, total kolesterol, trigliserid (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ölçülmüştür. KS grubunda glikoz düzeyi tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek, HDL düzeyi ise K ve KS+L gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Total kolesterol ve trigliserid açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 1) (Erbaş, 2003).

Şekil 1. Gruplara göre glikoz (a), HDL (b), TG (c) ve total kolesterol (d) düzeylerindeki değişiklikler



3. SONUÇ

Stres sırasında ortaya çıkan metabolik değişiklikleri saptamak için, farklı stres düzenekleri ile çeşitli deneysel araştırmalar yapılmıştır. İmmobilizasyon stresinin glikoz metabolizmasında yaptığı değişikliklerin incelendiği bir araştırmada, 30 ve 15 gün stres uygulanan grupta açlık plazma glikoz seviyelerinin 1 gün stres uygulanan grup ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu, yine 15 gün ve 30 gün stres uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla OGTT'nin 15. ve 60. dakika glikoz değerlerinin anlamlı olarak yüksek, plazma insülin konsantrasyonlarının ise anlamlı derecede düşük olduğu, açlık plazma kortikosteron konsantrasyonlarının 15 gün stres uygulanan sıçanlarda, kontrol ve 1 gün stres uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Zardooz, Asl, Naseri, & Hedayati, 2006). Ayrıca, immobilizasyon ve zorlu yüzme stresinin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ikinci haftadan sonra yapılan ölçümlerde total kolesterol, TG, VLDL ve LDL düzeylerinde anlamlı yükselme ve HDL seviyesinde düşme saptanmış, bu değişikliklerin stres uygulanan hafta sayısı arttıķa giderek arttığı gösterilmiş, lipid profilindeki bu değişikliklerin adrenal steroidogenezde rol alan adrenal 3b-hidroksi steroid dehidrojenaz aktivitesinin ve adrenal bezin ağırlığının artışının sonucu olduğu belirtilmiş, bu durumun hipotalamus ve ACTH tarafından indüklenen kortikosteron salgılanmasından kaynaklandığı ne srlmştir (Devaki et al., 2013).

Deneysel çalışmalarda, soğuk ve immobilizasyon streslerinin plazma renin aktivitesini ve Ang II seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (Groeschel & Braam, 2011). Dolaşımdaki Ang II'deki artış, aktif AT1 reseptörlerinin uyarılmasını arttırarak HPA aktivasyonuna, adrenal glukokortikoid, aldosteron ve katekolaminlerin oluşumuna ve salınımına katkıda bulunur. Ang II ve aldosteron noradrenalin

ekspresyonunu artırır ve sinir uçlarından noradrenalin geri alımını engeller (Ayada et al., 2015). RAS'ın nöropeptid Y ve oreksinlerin hipotalamik ekspresyonunu modüle ederek gıda alımını etkileyebildiği gösterilmiştir (Das, 2016). Bu değişiklikler ve sitokin üretimi ARB'ler tarafından kısmen kontrol edilebilir (Saavedra, 2012; Yegorov et al., 2020).

AT1 reseptörleri serebral dolaşımın kontrolü, kan-beyin bariyerinin bütünlüğü, santral sempatik aktivite, strese tepki, davranış/biliş, beyin dokusunun bağışıklık tepkisinin düzenlenmesi, hormonal üretim ve salıverme dahil birçok farklı fonksiyonun düzenlenmesini etkilemektedir (Groeschel & Braam, 2011; Saavedra, 2012). Beyin AT1 reseptörünün aşırı aktivitesi, stres kaynaklı bozukluklar, hipertansiyon ve beyin iskemisi, aşırı inflamasyon, davranış değişiklikleri ve bilişsel kayıp ile ilişkilidir (Saavedra, 2012). AT1 reseptörlerinin anksiyete ve depresyonu artırıcı yönde etkileri olabilir (Szczepanska-Sadowska et al., 2010).

ACEİ ve ARB'lerin stres yanıtını azaltıcı bazı etkileri gösterilmiştir (Erbaş, Üresin, Özek, & Doğru-Abbasoğlu, 2006; Saavedra, 2012; ÜRESİN, Tonyali, & Karamürsel, 2004; Üresin, Erbas, Özek, Özkök, & Gürol, 2004; Yegorov et al., 2020). ARB'ler, izolasyon ve soğuk kısıtlama gibi bazı stres modellerinde, akut stres yanıtının santral ve periferik sempatik aktivasyonunu önleyebilir (Saavedra, 2012). Bu etkide, beyinde (katekolaminlerin en yoğun olduğu) locus coeruleus bölgesinde stres kaynaklı tirozin hidroksilaz mRNA'sının artışının önlemlerinin ve sempatoadrenal uyarıyı azaltmalarının rolü olduğu belirtilmiştir (Saavedra, 2012). Yapılan bazı çalışmalarda akut ve kronik immobilizasyon stresi uygulanmış olan sıçanlarda losartanın plazma adrenalin, noradrenalin ve kortikosteron seviyelerindeki artışı önlediği gösterilmiştir (Üresin et al., 2004; Üresin et al., 2004). Diğer bir çalışmada, kandesartan CRH stimülasyonuna kortizol cevabını anlamlı

olarak önlemiştir.(Pavlatou et al., 2008) Ayrıca, ARB'lerin sistemik uygulaması, akut ve kronik izolasyon stresine ve soğuk kısıtlamaya merkezi sempatik yanıtı azaltmıştır (Saavedra, 2012; Üresin et al., 2004; Üresin et al., 2004). Valsartanın da stres ile ilgili çalışmalarda kortizon ve noradrenalinin üriner metabolitlerini azalttığı saptanmıştır (Jackson et al., 2018).

Kan beyin bariyerini geçtiği bilinen ARB'lerle (losartan, kandesartan, telmisartan, valsartan) hipertansiyon tedavisinin, diğer tüm ajanlara hipertansiyon tedavisine kıyasla, beyinde beyaz cevher hiperintensitelerinin artış hızının azaltılmasında ve bilişsel fonksiyonların korunmasında daha olumlu sonuçlar ile birlikte olduğu düşünülmektedir.(Jackson et al., 2018) Kemirgen kaygı ve depresyon modellerinde ARB'lerin anksiyete ve depresyonu azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiştir.(Saavedra, 2012)

Stresin glikoz ve lipid metabolizmaları üzerindeki etkilerinin ARB'lerle modifiye edilmesi veya düzeltilmesi hem santral hem de periferik RAS blokajı etkisine bağlanabilir (Favre et al., 2015; Hayashi et al., 2014; Jackson et al., 2018; Saavedra, 2012; Segarra et al., 2021). Ayrıca, Anjiyotensin II sentezini azaltan veya reseptörlerini bloke eden ilaçların insülin direnci, metabolik sendrom ve obezitede bir tedavi seçeneği olabilecekleri ihtimalleri yakından araştırılmaktadır (Favre et al., 2015; Segarra et al., 2021). RAS, enerji metabolizması ve stres mekanizmaları arasındaki bağlantı basamaklarından biri olduğundan bu hipotez araştırmaya değer bir konudur. Periferik ve beyindeki lokal RAS ile beyaz adipositlerin içerik ve fonksiyonları arasında bir ilişki kurulmuştur (Favre et al., 2015; Segarra et al., 2021). Bununla bağlantılı olarak hipotalamusun arkuat nükleusundaki termojenik sempatik sinir aktivitesi ve metabolik hız ile de ilgili olan hücrelerde AT1 ve leptin reseptörlerinin birlikte eksprese edilebildikleri gösterilmiştir.

Yani, RAS burada vücudun enerji dengesinin kontrolünde yer almaktadır (Segarra et al., 2021).

RAS'ın beyaz adipoz dokuda adipogenez, lipogenez, trigliserid salınımı ve depolanmasını düzenlediği, iskelet kasında, karaciğerde ve pankreas gibi glikoz kontrolünde önemli dokularda glikoz homeostazı üzerinde karşıt etkileri olan ikili bir eksen yönettiği, AT1reseptörü aracılığı ile hiperglisemiyi desteklediği, AT2 reseptörünün glisemiyi düşürme ve diyabet riskine karşı koruma eğiliminde olduğu öne sürülmüştür (Favre et al., 2015). İnsülin, glukokortikoidler ve androjenler gibi çeşitli hormonlar adipoz dokudaki RAS'ı kontrol eder. Kemirgenlerde hiperglisemi beyaz adipoz dokuda anjiyotensin ekspresyonunu indükler. Ang II, subkutanöz beyaz adipoz dokuda lipoprotein lipaz ekspresyonunu artırarak potansiyel olarak plazma lipoproteinlerinden trigliseritlerin hidrolizini ve yağ asitlerinin adipositlere iletimini artırır, ayrıca AT1 yoluyla insan lipolizi inhibe eder (Pahlavani et al., 2017). Aşırı anjiyotensinojen eksprese eden farelerde inflamasyon, adiposit hipertrofisi ve insülin direnci ile birlikte artan adipozite olduğu ve bunların RAS inhibisyonu ile kısmen tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (Hayashi et al., 2014; Pahlavani et al., 2017). Yapılan bir araştırmada, farelerde, stres ve irbesartan tedavisinin total kolesterol veya trigliserit seviyelerini değiştirmediği, buna karşın stres altındaki farelerde artmış olan serbest yağ asidi konsantrasyonunun irbesartan tedavisi ile doza bağlı bir şekilde azaltıldığı, irbesartanın stres kaynaklı lipolizi ve adipoz doku inflamasyonunu azalttığı glikozu metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (Hayashi et al., 2014).

Sonuç olarak, çalışmamızda tespit ettiğimiz üzere, bir ARB olan losartan, sıçanlarda glikoz ve lipid metabolizmasında kronik immobilizasyon stresi ile ortaya çıkan değişiklikleri kısmen önleyebilmektedir. Losartanın bu etkisi, stres tarafından indüklenen HPA ekseninin, sempatik sinir sisteminin,

proinflamatuar sitokinlerin ve aldosteronun aktivitelerini, ayrıca adipoz RAS aktivitesini azaltmasına bağlı olabilir.

KAYNAKÇA

- Armando, I., Carranza, A., Nishimura, Y., Hoe, K.-L., Barontini, M., Terrón, J. A., ... Saavedra, J. M. (2001). Peripheral Administration of an Angiotensin II AT₁ Receptor Antagonist Decreases the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Isolation Stress. *Endocrinology*, *142*(9), 3880–3889. <https://doi.org/10.1210/endo.142.9.8366>
- Ayada, C., Toru, Ü., & Korkut, Y. (2015). The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia*, *19*(2), 99.
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2013). Angiotensin as stress mediator: Role of its receptor and interrelationships among other stress mediators and receptors. *Pharmacological Research*, *76*, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.07.004>
- Braszko, J. J., Kułakowska, A., & Winnicka, M. M. (2003). Effects of angiotensin II and its receptor antagonists on motor activity and anxiety in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *54*(2), 271–281.
- Bregonzio, C., Seltzer, A., Armando, I., Pavel, J., & Saavedra, J. M. (2008). Angiotensin II AT₁ receptor blockade selectively enhances brain AT₂ receptor expression, and abolishes the cold-restraint stress-induced increase in tyrosine hydroxylase mRNA in the locus coeruleus of spontaneously hypertensive rats: ORIGINAL RESEARCH PAPER. *Stress*, *11*(6), 457–466. <https://doi.org/10.1080/10253890801892040>
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, *5*(7), 374–381.

- Ciobica, A., Hritcu, L., Padurariu, M., Dobrin, R., & Bild, V. (2010). Effects of serotonin depletion on behavior and neuronal oxidative stress status in rat: Relevance for anxiety and affective disorders. *Advances in Medical Sciences*, 55(2), 289–296. <https://doi.org/10.2478/v10039-010-0035-2>
- Das, U. N. (2016). Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *Journal of Translational Internal Medicine*, 4(2), 66–72. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0022>
- Devaki, M., Nirupama, R., & Yajurvedi, H. N. (2013). Chronic stress-induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats. *Stress*, 16(2), 233–243.
- Erbaş, B. (2003). İmmobilizasyon stresi ile meydana gelen serum glikoz ve lipid değişikliklerine anjiyotensin II antagonisti losartanın etkisi (Uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Erbaş, B., Üresin, Y., Özek, M., & Doğru-Abbasoğlu, S. (2006). Effects of valsartan on stress-induced changes of serum vascular endothelial growth factor and nitric oxide in mice. *International Journal of Neuroscience*, 116(5), 601–611.
- Favre, G. A., Esnault, V. L. M., & Van Obberghen, E. (2015). Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(6), E435–E449. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00391.2014>
- Ferrario, C. M., Groban, L., Wang, H., Sun, X., VonCannon, J. L., Wright, K. N., & Ahmad, S. (2022). The renin–angiotensin system biomolecular cascade: A 2022 update

- of newer insights and concepts. *Kidney International Supplements*, 12(1), 36–47.
<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.002>
- Groeschel, M., & Braam, B. (2011). Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: No relaxed role for the renin-angiotensin system. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 300(1), F1–F10.
- Hayashi, M., Takeshita, K., Uchida, Y., Yamamoto, K., Kikuchi, R., Nakayama, T., ... Murohara, T. (2014). Angiotensin II Receptor Blocker Ameliorates Stress-Induced Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance. *PLoS ONE*, 9(12), e116163.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116163>
- Hertzman, M., Adler, L. W., Arling, B., & Kern, M. (2005). Lisinopril may augment antidepressant response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(6), 618–620.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000186736.99523.1d>
- Jackson, L., Eldahshan, W., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2018). Within the brain: The renin angiotensin system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 876.
- Maslov, L. N., Naryzhnaya, N. V., Boshchenko, A. A., Popov, S. V., Ivanov, V. V., & Oeltgen, P. R. (2019). Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 15, 1–5.
- Nasr, S. J., Crayton, J. W., Agarwal, B., Wendt, B., & Kora, R. (2011). Lower frequency of antidepressant use in patients on renin-angiotensin-aldosterone system modifying medications. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 31(4), 615–618.
<https://doi.org/10.1007/s10571-011-9656-7>

- Pahlavani, M., Kalupahana, Nishan. S., Ramalingam, L., & Moustaid-Moussa, N. (2017). Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. In R. Terjung (Ed.), *Comprehensive Physiology* (1st ed., pp. 1137–1150). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160031>
- Pavlatou, M. G., Mastorakos, G., Lekakis, I., Liatis, S., Vamvakou, G., Zoumakis, E., ... Chrousos, G. P. (2008). Chronic administration of an angiotensin II receptor antagonist resets the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis and improves the affect of patients with diabetes mellitus type 2: Preliminary results. *Stress*, *11*(1), 62–72.
- Raasch, W., Wittmershaus, C., Dendorfer, A., Voges, I., Pahlke, F., Dodt, C., ... Jöhren, O. (2006). Angiotensin II Inhibition Reduces Stress Sensitivity of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Spontaneously Hypertensive Rats. *Endocrinology*, *147*(7), 3539–3546. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0198>
- Saavedra, J. M. (2012). Angiotensin II AT1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clinical Science*, *123*(10), 567–590.
- Saavedra, J. M., Ando, H., Armando, I., Baiardi, G., Bregonzio, C., Juorio, A., & Macova, M. (2005). Anti-stress and anti-anxiety effects of centrally acting angiotensin II AT1 receptor antagonists. *Regulatory Peptides*, *128*(3), 227–238. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2004.12.015>
- Saavedra, J. M., & Benicky, J. (2007). Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress. *Stress*, *10*(2), 185–193.

- Sánchez-Lemus, E., Honda, M., & Saavedra, J. M. (2012). Angiotensin II AT1 receptor blocker candesartan prevents the fast up-regulation of cerebrocortical benzodiazepine-1 receptors induced by acute inflammatory and restraint stress. *Behavioural Brain Research*, 232(1), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.041>
- Schinke, M., Baltatu, O., Böhm, M., Peters, J., Rascher, W., Bricca, G., ... Bader, M. (1999). Blood pressure reduction and diabetes insipidus in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3975–3980. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.3975>
- Segarra, A. B., Domínguez-Vías, G., Redondo, J., Martínez-Cañamero, M., Ramírez-Sánchez, M., & Prieto, I. (2021). Hypothalamic Renin–Angiotensin System and Lipid Metabolism: Effects of Virgin Olive Oil versus Butter in the Diet. *Nutrients*, 13(2), 480. <https://doi.org/10.3390/nu13020480>
- Seltzer, A., Bregonzio, C., Armando, I., Baiardi, G., & Saavedra, J. M. (2004). Oral administration of an AT1 receptor antagonist prevents the central effects of angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. *Brain Research*, 1028(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.079>
- Srinivasan, J., Suresh, B., & Ramanathan, M. (2003). Differential anxiolytic effect of enalapril and losartan in normotensive and renal hypertensive rats. *Physiology & Behavior*, 78(4–5), 585–591. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00036-2)
- Stefanaki, C., Pervanidou, P., Boschiero, D., & Chrousos, G. P. (2018). Chronic stress and body composition disorders:

- Implications for health and disease. *Hormones*, 17(1), 33–43.
- Szczepanska-Sadowska, E., Cudnoch-Jedrzejewska, A., Ufnal, M., & Zera, T. (2010). Brain and cardiovascular diseases: Common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases. *J Physiol Pharmacol*, 61(5), 509–521.
- Üresin, Y., Tonyali, H., & Karamürsel, S. (2004). The effects of losartan and immobilization stress on heart rate variability and plasma corticosterone levels in rats. *International Journal of Neuroscience*, 114(3), 365–379.
- Üresin, Y., Erbas, B., Özek, M., Özkök, E., & Gürol, A. O. (2004). Losartan may prevent the elevation of plasma glucose, corticosterone and catecholamine levels induced by chronic stress. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 5(2), 93–96.
- Vargas Vargas, R. A., Varela Millán, J. M., & Fajardo Bonilla, E. (2022). Renin–angiotensin system: Basic and clinical aspects—A general perspective. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69(1), 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.05.012>
- Yegorov, Y. E., Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2020). The link between chronic stress and accelerated aging. *Biomedicines*, 8(7), 198.
- Zardooz, H., Asl, S. Z., Naseri, M. K. G., & Hedayati, M. (2006). Effect of chronic restraint stress on carbohydrate metabolism in rat. *Physiology & Behavior*, 89(3), 373–378.

FARMAKOLOJİ ÇALIŞMALARI

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com