T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İZOLE SOL DAL BLOĞU OLAN KALP HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUNGÖSTERGESİOLARAK ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA)

Dr. Halil İbrahim YILMAZ

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nuri BAKAN

Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vi**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kalp Anatomisi 3
2.2. Kalp Fizyolojisi 5
2.3. Kalp Kası Biyokimyası 9
2.4. İzole Sol Dal Bloğu 17
2.5. Endotel 19
2.5.1. Normal Endotel Yapısı 19
2.5.2. Endotel Disfonksiyonu 20
2.6. Nitrik Oksit 21
2.7. Asimetrik Dimetil Arjinin 26
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER **35**
3.1. Gereçler 35
3.1.1. Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu 35
3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması 35
3.1.4. Çalışmada Kullanılan Alet ve Cihazlar 36
3.2. Yöntemler 36
3.2.1. Nitrik Oksit Ölçümü 36
3.2.1.1. Standart Hazırlama 37
3.2.1.2. Nitrik Oksit Çalışma Prensibi 37
3.2.2. Asimetrik Dimetil Arjinin Ölçümü 38
3.2.3. İstatistiksel Analiz 39
4. BULGULAR **40**

5. TARTIŞMA 44
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. KAYNAKLAR 50

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Kurulu'nun09.12.2011 tarih ve 3 sayılı kararında; 'Sol Dal Bloğu Olan Kalp Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun Göstergesi Olarak Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)' başlıklı olarak tesbit edilen, ancak daha sonra 09.07.2013tarih ve 114 sayılı kararında; 'İzole Sol Dal Bloğu Olan Kalp Hastalarında Endotel Disfonksiyonunun Göstergesi Olarak Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)' olarak değiştirilen konunun Dr. Halil İbrahim YILMAZ'a uzmanlık tezi olarak verilmesine ve tez yönetiminin Prof. Dr. Nuri BAKAN tarafından yürütülmesine karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun01.03.2013 ve 19.09.2013 tarih ve 27sayılı kararları ile ilgili tezin etik kurul onayı alındı. Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 09.12.2011 ve 15.07.2013 tarih ile 3 ve2/1 sayılı kararlarına istinaden tez konusu olarak kabul edilmesine karar verildi.

TEŞEKKÜR

İhtisas tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve ihtisas eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benden her türlü desteğini, hoşgörüsünü ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteklerini gördüğüm Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. M. Sait KELEŞ'e, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Zuhal UMUDUM'a, Prof. Dr. Hülya AKSOY'a, Doç. Dr. Abdülkadir YILDIRIM'a ve Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e,

Tez çalışmamda büyük yardımları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ'ye ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ALP'e,

Tezimin istatistik aşamasında birlikte çalıştığımız ve yardımlarını aldığımKardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İbrahim Halil Tanboğa'ya,

İhtisas eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen mesai arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Esra LALOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Musa GÜMÜŞDERE'ye, Arş. Gör. Dr. Engin ŞEBİN'e, Arş. Gör. Dr. Alev ÖZKAYA LAZOĞLU'na, Uz. Yusuf DOĞRU'ya, Uz. Harun POLAT'a, Uz. Akar KARAKOÇ'a, Arş.Gör. Nezahat KURT'a, Arş.Gör. Betül ÖZGERİŞ'e, Arş.Gör. Elif POLAT'a, Arş. Gör. M.Ali GÜL'e, YL Öğr. Elvin ALİYEV'e, YL Öğr. Özge GÜNEŞ'e ve diğer çalışanlara,

Anabilim Dalı sekreteri Keriman ERDEN'e ve ayrıca tüm Rutin Biyokimya Laboratuvar çalışanlarına ve Anabilim Dalı çalışanlarımıza,

İhtisas eğitimim ve tüm hayatım boyunca her türlü anlayışı ve desteği gösteren babama, kardeşlerime, eşim Sabire ve çocuklarım Berat Fatih ve Hüseyin Bahadır'a ve tüm dostlarıma **SONSUZ TEŞEKKÜRLER…..**

Dr. Halil İbrahim YILMAZ

ÖZET

Sol dal bloğunun, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olsun veya olmasın uzun dönem mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak, sol dal bloğunun kardiyovasküler hastalığa nasıl neden olduğu veya nasıl ilerlemesini sağladığı tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmaksızın sol dal bloğu olan bireylerde, endotel fonksiyonlarının göstergesi olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin çalışılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuş ve izole sol dal bloğu tanısı almış olan 30 hasta ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet yönünden aynı olan 30 kişi dahil edilmiştir. NO düzeyleri, katalog numarası 780001 olan Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kiti ile ADMA düzeyleri ise cihaza uyumlu kit kullanılarak HPLC yöntemiyle ölçülmüştür. Hem hasta hem de kontrol grubunda diğer bazı biyokimyasal parametrelere de bakılmıştır

Gruplar arasında, yaş, cinsiyet, boy-kilo, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi klinik özellikler ve glukoz, kreatin ve hemoglobin gibi biyokimyasal test sonuçları arasında farklılık gözlenmemiştir. Gruplar arasında hem ADMA (kontrol grubu için1.02±0.26 μmol/L, hasta grubu için 0.92±0.30 μmol/L, $p>0.05$) hem de NO düzeyleri açısından (kontrol grubu için 51±33 μmol/L, hasta grubu için 40±24 μmol/L, $p>0.05$) herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca, tüm grupta yapılan korelasyon analizinde ADMA ve NO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0.025$, $p=0.850$).

İzole sol dal bloğu olanların, kontrol grubu ile benzer ADMA ve NO düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu da bize ADMA ve NO ile değerlendirilen endotel fonksiyonlarının izole sol dal bloklu hastalarda bozulmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İzole sol dal bloğu, endotelyal disfonksiyon, ADMA, NO.

ABSTRACT

It is known that left bundle branch block has adverse effects on long term mortality and morbidity in patients with or without cardiovascular disease. However, the effect mechanism of left bundle branch block on development and progression of cardiovascular disease is not known clearly. In our study, we aimed to evaluate asymmetric dimethylarginine (ADMA) and nitric oxide (NO) levels as a marker of endothelial function in individuals with isolated left bundle branch block.

Thirty patients who admitted to Atatürk University, Faculty of Medicine, Cardiology Department with left bundle branch block and similarly age-sex matched 30 subjects as a control group were included in this study. NO levels were measured by Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay kit(katalog number was 780001). ADMA levels were measured by the kitbased HPLC method. In patients and the control group, some other biochemical parameters were studied.

In two groups, age, gender, height-weight, diabetes, hypertension, dyslipidemia frequency and glucose, creatinine and hemoglobin levels were similar. There were not significant differences regarding to ADMA(for the control group 1.02±0.26 μmol/L, for a group of patients 0.92±0.30 μmol/L, $p>0.05$) and NO (for the control group 51±33 μmol/L, for a group of patients 40±24 μmol/L, $p>0.05$) levels. Also, in correlation analysis, there was not any significant correlation between ADMA and NO levels ($r=0.025$, $p>0.05$).ADMA and NO levels were similar in patients with isolated left bundle branch block and the control group. This showed that endothelial function was normal in patients with left bundle branch block assesed by measuring ADMA and NO levels.

Key Words: Isolated left bundle branch block, endothelial dysfunction, ADMA, NO.

KISALTMALAR DİZİNİ

NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
nNOS	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
PRMT	Protein Arginin Metiltransferaz
DDAH	Dimetil Arginin Dimetil Aminohidrolaz
DPT	Dimetil Arginin Pirüvat Transferaz
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertansiyon
DL	Dislipidemi
MBP	Myelin Basic Protein
SAM	S-Adenozil Metionin
SAH	S-Adenozil Homosistein
EKG	Elektrokardiyografi
SA	Sinoatrial
AV	Atrioventriküler
G-Aktin	Globüler Aktin
F-Aktin	Fibriler Aktin
TN	Troponin
RNA	Ribonükleik Asit
ATP	Adenozin Trifosfat
AMP	Adenozin Monofosfat
sGC	Solubl Guanilat Siklaz
KAT	Katyonik Aminoasit Taşıyıcı
EDRF	Endotel Derived Relaxing Factor
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid

FMN	Flavin Mononükleotid
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
PK	Protein Kinaz
LPL	Lipoprotein Lipaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
BH_4	Tetrahidro Biyopterin
TG	Triaçil Gliserol
LDH	Laktat Dehidrogenaz
PDH	Pürivat Dehidrogenaz
GLUT	Glukoz Transporter
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. İskelet, Kalp ve Düz Kas Arasındaki Bazı Farklılıklar 10
Tablo 2.2. NO Sentezleyen Enzimler ve Bazı Özellikleri 23
Tablo 4.1. Kontrol Grubu ve Hasta Grubuna ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirilmesi..... 40
Tablo 4.2. Tüm Grupta Cinsiyet, DM, HT, Sigara ve DL İçin ADMA ve NO Düzeyleri..... 43
Tablo 4.3. Hasta Grubunda Cinsiyet, DM, HT, Sigara ve DL için ADMA ve NO Düzeyleri..... 43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İskelet Kasının Yapısı 10
Şekil 2.2. NO'in Oluşumu ve Düz Kas Üzerine Etkisi 22
Şekil 2.3. NO'in L-Anjininden İki Aşamalı Sentezi 24
Şekil 2.4. Arjinin ve Metillenmiş Formları 27
Şekil 2.5. ADMA Sentez ve yıkımı 28
Şekil 2.6. MetilArjininlerin PRMT Enzimleri Tarafından Sentezi 29
Şekil 2.7. Metilarjinin Sentez ve Metabolizması Üzerine Homosisteinin Etkileri..... 30
Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında NO Düzeylerini Gösteren Grafik 41
Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında ADMA Düzeylerini Gösteren Grafik 41
Şekil 4.3. Tüm grupta ADMA ve NO Düzeyleri Arasında Korelasyon Grafiği 42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

NO, nöronlarda, inflamatuvar hücrelerde ve damar endotel hücrelerinde, NOS enzimi aracılığıyla L-argininden sentezlenen bir moleküldür. Birçok fizyolojik fonksiyonun gerçekleşmesi için gerekli ve damar sistemi üzerinde koruyucu fonksiyonu bulunan bu molekülün eksikliği,birçok patolojik olaya eşlik eder.

ADMA, plazma ve dokularda bulunan arjinin amino asidi türevi bir moleküldür. Proteinlerdeki arjinin kalıntılarının metillenmesiyle doğal olarak oluşur. NOS'un major inhibitörü olup, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Yapılan çeşitli prospektifklinik çalışmalar sonucu, plazma ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık riskinin yükseldiği pek çok durumda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığı saptanmıştır.

Sol dal bloğu, kalpte herhangi bir nedenle his demetinin sol dalında iletimin kesintiye uğraması sonucu meydana gelen sol demet dalı bloğudur. Bu durumda sol ventriküle iletim sağ dal üzerinden gelir ve kalbin elektriksel ekseninde sola sapma olur.

İzole sol dal bloğu, ekokardiyografilerinde orta-ileri sol ventrikül hipertrofisi, orta-ileri derecede kapak darlığı ve/veya yetersizliği, sol ventrikül segmenter kasılma kusuru olmayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olmayan, elektrokardiyografilerinde atriyal fibrilasyon görülmeyen, hikayelerinde daha önce perkütan koroner girişim yapılmamış veya koroner arter by-pass greft operasyonu olmamış sol dal bloklu hastaları ifade eden bir terimdir.

İzole sol dal bloğu, ilerleyen süreç içinde, kalbin pompalama fonksiyonunu azaltmakta ve kalp yetmezliği semptomlarına yol açabilmektedir. Kalp yetmezliği ise, kalbin, renal sistemin ve vasküler dolayısıyle endotelyal sistemin birlikte etkilendiği kompleks bir sendromdur. Kalp yetmezliği tanısı, bu gibi durumlarda klinik semptomlara dayandırılmaktadır.

Bu çalışmada; izole sol dal bloğu olan hastalarda, endotelyal disfonksiyonun varlığını gösterebilmek ve patofizyolojisini açıklamak için bir endotelyal disfonksiyon tanı markeri olan serum ADMA ve NO düzeylerinin çalışılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Anatomisi

Kalp, kan dolaşımını sağlayan ve pompa vazifesi gören, kas dokusundan oluşmuş bir organdır (1). Dolaşım sisteminin ana organı olankalp, toraks içersinde mediastende bulunur. Şekil olarak tabanı yukarıda tepesi aşağıda piramide benzer (2).

Kalp, içten dışa doğru endokard, miyokard ve perikard olmak üzere üç tabakadan oluşur. Endokard, kalp boşluklarının iç yüzeyini örter. Miyokard, en kalın tabaka olup, kalp kasından meydana gelir. İki bölümden meydana gelen ve kalbi dışardan saran torba şeklindeki fibröseröz zara perikard adı verilir (2, 3, 4).

Kalp; interatrial, interventriküler ve atrioventriküler septum adı verilen bölmeler aracılığıyla dört boşluğa ayrılır. Bu boşluklardan tabana yakın olanlarına atrium, tepe kısmına yakın olanlarına da ventrikül denir (4).

Kalbin boşlukları;

Sağ atrium (Atrium dextrum)
Sol atrium (Atrium sinistrum)
Sağ ventrikül (Ventriculus dexter)
Sol ventrikül (Ventriculus sinister)

Sağ atrium ve sol atriumu birbirinden ayıran bölmeye interatrial septum, sağ ventrikül ve sol ventrikülü ayıran bölmeye de interventriküler septum denir. Atrioventriküler septum, atriumlar ile ventriküller arasında bulunur(1,2,4).

Sağ kalp olarak isimlendirilen sağ atrium ile sağ ventrikül içinde venöz kan bulunur. Vena cava superior ve vena cava inferior ile sağ atrium'a gelen venöz kan, ostium atrioventriculare dextrum vasıtasıyla sağ ventriküle, sağ ventrikülden de ostium trunci pulmonalis'ten geçerek trunkus pulmonalis ile akciğerlere aktarılır (2,4).

Sol atrium ile sol ventrikül sol kalp olarak isimlendirilir. Sol kalpte oksijenden zengin kan bulunur. Akciğerlerde temizlenen kan dört adet pulmoner ven aracılığı ile sol atrium'a, sol atriumdan da ostium atrioventriculare sinistrum vasıtasıyla sol ventriküle aktarılır. Sol ventrikül, ostium aorticum yoluyla kanı perifere pompalar (4).

Kalp iskeleti, ostium atrioventriculare dexrum, ostium atrioventriculare sinistrum, ostium trunci pulmonalis ve ostium aorticum etrafında yer alan fibröz halkalar ve bunların arasında bulunan trigonum fibrosum dextrum ve trigonum fibrosum sinistrum isimli yapılardan meydana gelir (1,4).

Kalbin çalışması sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi'nin etkisi altında olup, ayrıca özel uyarı ve iletim sistemine sahiptir. Kalp kasının özelleşmiş ve modifiye olmuş bölümüne kalbin ileti sistemi denir. Kalbin ileti sistemi; sinoatrial (SA) düğüm, atrioventriküler (AV) düğüm, AV fasikül, sağ dal ve sol daldan oluşur. SA düğüm, vena cava superior'un sağ atrium'a tutunduğu yerde bulunan ve kalbin normal ritimde çalışmasını sağlayan pacemaker görevi yapan bir yapıdır ve dakikada 60-80 uyarı meydana getirir. SA düğümün, önce atriumları daha sonra da ventrikülleri uyarması nedeniyle, önce atriumlar, daha sonra da ventriküller kasılır. SA düğümden çıkan uyarılar AV düğüme gelir. AV düğüm, interatrial septum'da ostium sinus coronarius'a yakın bir yerde yer alır. AV düğüm, kendisine ulaşan uyarıyı, bir süre geciktirdikten sonra AV fasikül aracılığıyla ventriküllere aktarır. AV fasikülinterventriküler septumda sağ dal ve sol dal olarak iki dala ayrılır. Bu dallardan çıkan liflere Purkinje lifleri denir (2,4).

His hüzmesi adı da verilen AV fasikül, atrium myokardı ve ventrikül myokardını bağlayan kalp kasının tek geçiş yolu olup, interventriküler septumun muskuler parçasının üst sınırında sağ dal ve tezimizin konusuyla alakalı olan sol dal olmak üzere iki dala ayrılır. Ayrıca sol dal, anterior ve posterior olmak üzere iki dala ayrılarak sol ventriküle ait purkinje lifleri ile devam eder (4).

Kalbin arteriyel kanı, ostium aorticumun hemen üzerinden çıkan sağ koroner arter ve sol koroner arter tarafından sağlanır. Sağ koroner arter, sağ atrium ve sağ ventriküle dallar vererek, sulcus intervenricularis posterior içinde vertikal yönde aşağıya

doğru iner ve kalbin apeksinde sol koroner arter ile anastomoz (kollateral dolaşım) yapar. Sol atrium, sol ventrikül ve interventriküler septumu kapsayacak şekilde kalbin büyük bir kısmını sol koroner arter besler (2,4).

SA düğüm, genellikle sağ koroner arter, fakat bazen de sol koroner arter tarafından, AV düğüm ve AV fasikül ise, sağ koroner arter tarafından beslenir. AV fasikülün sağ dalı sol koroner arter, sol dalı sağ ve sol koroner arter tarafından beslenir (4).Kalbin venöz kanının büyük kısmı sinus coronarius vasıtasıyla sağ atriuma dökülür (4).

Kalp, arcus aorta altında yer alan plexus cardiacus yoluyla otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik lifleri tarafından innerve edilir. Sempatik sinir lifleri truncus sempatikusun servikal ve üst torakal kısmından çıkar, parasempatik sinir lifleri ise nervus vagustan gelir (2,4).

Postganglionik sempatik lifler; SA düğüm, AV düğüm, kalp kası liflerinde, sağ koroner arter ve sol koroner arter üzerinde sonlanır. Sempatik aktivasyon kardiyak hız ve kalp kasının kasılma gücünde artmaya, sağ ve sol koroner arterde dilatasyona yol açar (4). Postganglionik parasempatik lifler; SA düğüm, AV düğüm, sağ ve sol koroner arterde sonlanır. Parasempatik sinirlerin aktivasyonu, kalbin kasılma oranı ve gücünde azalmaya ve sağ ve sol koroner arterde daralmaya yol açar (4).

2.2. Kalp Fizyolojisi

Kalp, aralıksız olarak birbirini izleyen, sistol ve diyastol adı verilen dönemler boyunca, belirli bir elektriksel potansiyel oluşturan ve bu potansiyelin ardından kontraksiyon olarak isimlendirilen mekanik işi yapan, bir diğer deyişle elektromotor kuvvet üreten biyolojik bir makine, bir pompadır (5).

Kalp, atrium kası, ventrikül kası, özelleşmiş uyarıcı ve iletici kas lifleri olmak üzere başlıca üç tip kalp kasından meydana gelmiştir. Özelleşmiş uyarı ve ileti liflerinin içerdiğikasılabilir fibril sayısı çok az miktarda olup, yalnızca belli belirsiz kasılırlar. Bunun yerine değişik hızlarda ileti ve ritmisite oluşturarak, kalbin ritmik atışını kontrol

eden bir uyarı sistemi sağlarlar. Kalp uyarısı, bu sistemin özel düzeni nedeniyle atriumlardan ventriküllere 1/10 saniyeden daha uzun süren bir gecikme ile geçer. Bu gecikme sonucu atriumlar, ventriküllerden önce kasılarak, kuvvetli ventrikül kasılmasından önce kanın ventriküllere pompalanmasını sağlar. Bu şekilde, atriumlar ventriküller için hazırlayıcı pompalar olarak görev yaparlar (6).

Özelleşmiş uyarı ve ileti sistemi, normal ritmik uyarıların doğduğu SA düğüm, u uyarıların SA düğümünden AV düğüme iletildiği internodal yollar, atriumlardan gelen uyarıların ventriküllere geçişinin geciktirildiği AV düğüm, uyarıların atriumlardan ventriküllere iletildiği AV fasikül ve bu uyarıların ventriküllerin bütün bölgelerine iletildiği sol ve sağ Purkinje lifi demetlerinden meydana gelmektedir (7, 8).

Kalp kası hücreleri, birbirleri arasındaki iletişimi sağlayan sinsisyal bir yapı sistemi içinde çalışırlar. Bu hücrelerin uzun eksenleri boyunca, zarlarının birbirine temas ettiği yerlerde bulunan interkale disklerin elektriksel direnci kalp kası liflerinin dış zar direncinin yalnızca dörtyüzde biridir(6). İki kalp kası hücresi, interkale diskler içindeki desmozom adı verilen yapılara bağlı miyofibrillerle birbirine bağlanır(9) ve böylece nisbeten iyonların serbest difüzyonuna izin veren gap junction denilen oluklu bağlantıları meydana getirirler. Bu bağlantılar yardımıyla, işlevsel açıdan, iyonların kalp kası liflerinin uzun ekseni boyunca kolayca hareket etmeleri sağlanır. Böylece aksiyon potansiyelleri çok küçük bir dirençle karşılaşarak interkale diskleri geçer ve bir kalp kası hücresinden diğerine iletilirler(6).

Kalp kasında aksiyon potansiyeli, hızlı sodyum kanalları ve yavaş kalsiyum kanalları (kalsiyum-sodyum kanalları) adı verilen iki tip kanalın açılmasıyla meydana gelir. Hızlı sodyum kanalları ani olarak açılır ve yalnızca birkaç 1/10.000 saniye süresince açık kalıp aniden kapanır. Çok büyük miktarlarda sodyum iyonunun kalp kası lifi içine girmesine izin verir. Yavaş kalsiyum kanalları ise birkaç 1/10 saniye süresince açık kalırlar. Bu süre içersinde çok büyük miktarlarda kalsiyum ve sodyum iyonu bu kanallardan geçerek kalp kası lifinin içine akarlar. Bu akış uzun süreli bir depolarizasyon sağlayarak aksiyon potansiyelindeki platoyu oluşturur. Ayrıca kasa giren kalsiyum iyonları, kas kasılması olayının uyarılmasına aracı olarak, önemli bir görev yaparlar (6).

Kalp kası zarının potasyum geçirgenliği, aksiyon potansiyelinin başlamasından hemen sonra yaklaşık beşte birine kadar azalır. Aksiyon potansiyelinin platosu sırasında potasyum geçirgenliğinin azalması, potasyum iyonlarının hücre dışına akışını önemli derecede azaltır ve potansiyelin dinlenim düzeyine dönmesini geciktirir (6).

Kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içine akışı, yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının 0,2-0,3 saniyenin sonunda kapanmasıyla sona erer ve zarın potasyum geçirgenliği hızla artar. Zar potansiyeli, hücre hızla potasyum kaybettikten sonra dinlenim düzeyine geri döner ve aksiyon potansiyeli son bulur (6).

Kalp kasının zarı üzerinde ilerleyen bir aksiyon potansiyeli aynı zamanda transvers (T) tübüllerin zarları boyunca da ilerler ve kalp kası lifinin iç kısımlarına kadar yayılır. T tübüllerinde ilerleyen aksiyon potansiyelleri longitudinal sarkoplazmik tübüllerin zarlarını etkileyerek, kalsiyum iyonlarının hızlı bir şekilde sarkoplazmik retikulumdan kasın sarkoplazmasına serbestleşmesine neden olurlar. Bu kalsiyum iyonları, birer katalizör olarak görev yapar. Salınmalarını izleyen birkaç 1/1000 saniye içersinde miyofibriller içine yayılıp aktin ve miyozinin birbirleri üzerinde kaymalarını sağlayan kimyasal tepkimeleri katalizleyerek kas kasılmasına yol açarlar (6).

Kalsiyum iyonlarının kalp kası lifinin içine akışı, aksiyon potansiyelindeki platonun sonunda, aniden durur, sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları hızla sarkoplazmik retikuluma ve T tübüllerine geri pompalanır. Sonuç olarak kasılma yeni bir aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar sona erer (6).

Kalbin pompaladığı kan hacminin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur;

1- İç kaynaklı (intrensek) düzenlenme (Frank- Starling Mekanizması).
2- Otonom sinir sistemi ile düzenlenme.

Kalp, gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı iç kaynaklı bir uyum sağlama yeteneğine sahiptir. Bu yetenek Frank- Starling Mekanizması olarak adlandırılır ve temel olarak, kalp kası doluş sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılmanın

kuvvetinin ve aortaya pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağını ifade eder (6).

Kalp pompalama aktivitesi, çok sayıda sempatik ve parasempatik sinirin yoğun denetimi altındadır. Beyin, sempatik ve parasempatik sinir lifleri boyunca gönderdiği sinir impulsları yoluyla kalp hızını ve atım gücünü değiştirebilmektedir (10). Kuvvetli sempatik uyarılar, erişkin insanlarda kalp hızını dakikada 180-200 vuruya kadar artırabilir, ayrıca kalp kasının kasılma kuvvetini ve pompalanan kanın hacmini ve fırlatma basıncını da artırır. Kuvvetli parasempatik uyarılar, kalp atım hızını azaltarak, sonuçta birkaç saniye süreyle durdurabilir. Fakat bundan sonra kalp genellikle kaçış ritmi adı verilen bir ritimle dakikada 20-40 atım hızıyla atmaya başlar. Kuvvetli parasempatik uyarılar, kalp kasılma kuvvetini % 20-30 oranında da azaltabilmektedir (6).Kalbi innerve eden sempatik sinir sonlanmalarında, norepinefrinle birlikte salınan nöropeptit Y'nin vagal parasempatik uyarının etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir (11).

Kalpte uyarılma ve iletinin denetlenmesi,SA düğüm aracılığıyla ve kalbin sempatik ve parasempatik sinirleri aracılığıyla gerçekleşmektedir.Kalbin normal uyarı odağı (pacemaker, kalp atımlarını denetleyen primer odak), ritmik ateşleme hızı, kalbin diğer bölgelerinden daha yüksek olan SA düğümüdür (7). Kalp atımları, SA düğümü dışındaki bazı bölgeler tarafından da başlatılabilir. Özel bazı durumlarda aktivite gösteren bu bölgelere ektopik odak veya ektopik pacemaker adı verilir (12).

Kalbin parasempatiksinirleri nervus vaguslardır. Bu sinirler, başlıca SA ve AV düğümlerinde, daha az oranda her iki atrium kasında, çok daha az oranda da ventrikül kasında dağılım gösterir. Sempatik sinirler ise, kalbin bütün bölümlerinde, ventrikül kasında olduğu gibi yoğun bir dağılım gösterir (7).

Nervus vaguslar uyarılınca, sinir uçlarından serbestleşen asetilkolinSA düğümünritmini yavaşlatır, AV düğüm ile atrium kası arasında yer alan AV kavşak liflerinin zar potasyum geçirgenliğini önemli ölçüde azaltır. Bu olay potasyumun hızla ileti liflerinden dışarıya doğru sızmasına neden olur. Sonuçta meydana gelen

hiperpolarizasyonla liflerin negatifliği artar, uyarılabilir doku daha zor uyarılabilir hale gelerekkalp uyarısının ventriküllere geçişinde kesinti meydana gelir (7).

Sempatik sinirlerin uyarılması, sinir uçlarından norepinefrin hormonunun serbestleşmesine yol açar. Bu hormon kardiyak hücre zarının sodyum ve kalsiyum geçirgenliğini artırarak, vagus uyarısı etkilerinintam tersi etkilere yol açar. SA düğümünün ateşleme hızı, kalbin bütün bölümlerinde ileti hızı ve uyarılabilirlik düzeyi artar. Ayrıca atrium ve ventrikül kaslarının kasılma kuvvetleri de önemli derecede artar (7).

2.3. Kalp Kası Biyokimyası

Kas dokusu, son derece önemli bir doku olup, potansiyel enerjiyi, kinetik enerjiye (mekanik enerjiye) çeviren biyokimyasal bir motor görevini yapmaktadır. Vücut dokuları arasında en yüksek oranda bulunan bu doku, toplam vücut ağırlığının doğum sonrasında %25, gençlerde %40 ve yetişkinlerde %30 kadarını oluşturmaktadır (13).

Omurgalılarda, iskelet kası, kalp kası ve düz kas olmak üzere başlıca üç tür kas bulunmaktadır. Mikroskobik olarak, iskelet ve kalp kası, çizgilenmeler göstermekte, düz kasda ise bu çizgilenmeler görülmemektedir. İskelet kası, istemli sinir sistemitarafından kontrol edilmekte, kalp kasının ve düz kasın kontrolü ise istemsiz olarak gerçekleştirilmektedir (13). Her üç tip kas lifi arasındaki bazı farklılıklar, Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

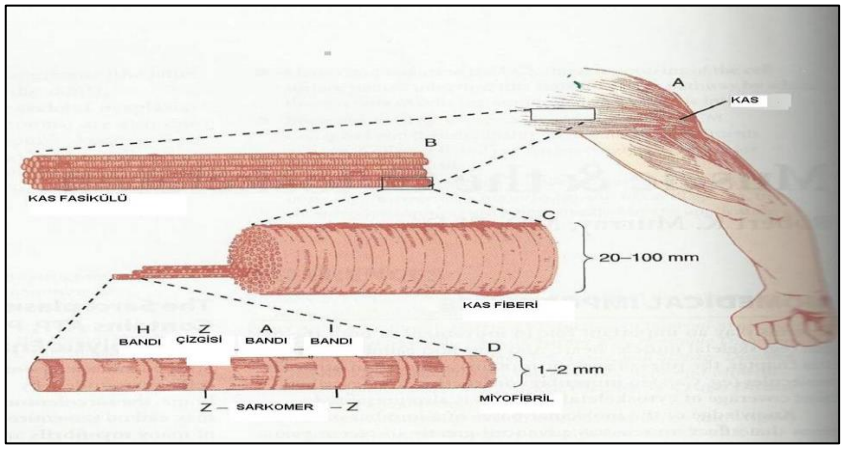
Bir kimyasal-mekanik dönüştürücü olan kas dokusunun, omurgalı kasında bulunan ATP ve kreatin fosfat gibi sürekli bir kimyasal enerji kaynağı bulunmaktadır. Biyolojik sistemlerde kas dokusunun mekanik aktivitesinin hızını, süresini ve kas kasılmasının kuvvetini sinir sistemi düzenlemektedir (13).

İskelet kası kasılma mekanizmasının detayları, diğer kas türlerine göre daha iyi belirlenmiştir. Bu mekanizmanın çoğu kimyasal bileşeni, iç organlarda peristaltik

hareketler yapan düz kaslar ve pompalama hareketi yapan kalp kasında da aynen bulunmaktadır (13). İskelet kas yapısının detayları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. İskelet, Kalp ve Düz Kas Arasındaki Bazı Farklılıklar (14)

İSKELET KASI	KALP KASI	DÜZ KAS
Çizgili	Çizgili	Çizgisiz
Sinsisyum yok	Sinsisyum var	Sinsisyum var
Küçük T tübülleri	Büyük T tübülleri	Rudimenter T tübülleri
Sarkoplazmik retikulum iyi gelişmiş	Sarkoplazmik retikulum var	Sarkoplazmik retikulum rudimenter
Plazmalemma birçok hormon reseptöründen yoksun	Plazmalemmada çeşitli reseptörler var (α ve β-adrenerjik v.b.).	Plazmalemmada çeşitli reseptörler var (α ve β-adrenerjik v.b.).
Sinir uyarıları kasılmayı başlatır	İntrinsik ritme sahip	Sinir uyarıları, hormonlar v.b. kasılmayı başlatır
Ekstraselüler Ca^{+2} kasılmada önemsiz	Ekstraselüler Ca^{+2} kasılmada çok önemli	Ekstraselüler Ca^{+2} kasılmadaönemli
Troponin sistemi var	Troponin sistemi var	Troponin sistemi yok.
Kaldesmon işe karışmaz	Kaldesmon işe karışmaz	Kaldesmon önemli düzenleyici proteindir
Çapraz köprüler çok hızlı döngülenir	Çapraz köprüler hızlı döngülenir	Çapraz köprüler yavaş döngülenir.



Şekil 2.1. İskelet Kasının Yapısı (14).

Kas dokusunun, doğrudan kasılma aktivitesi ile ilgili miyozin, aktin, tropomiyozin ve troponin gibi kas proteinleri myofibrillerin yapısındaki en önemli proteinlerdir (13).

Total iskelet kası proteininin % 60-70 kadarını oluşturan ve kalın filamentleri meydana getiren myozin, yapısal ve kasılmadaki rolünün yanısıra ATP hidrolizini katalizleyen bir enzim fonksiyonu da göstermektedir. Miyozininyapısında iki eşdeğer

ağır zincir ile dört adet hafif zincir yer almaktadır. İki ağır zincir, α-heliks yapısındadır. İki adet farklı hafif zincir, herbir ağır zincirin amino ucuna yerleşmiştir. Bu zincirlerden altta olanı ATP az aktivitesi ve miyozinin aktin bağlama özelliği için gereklidir (13).

Aktin, troponin ve tropomiyozin adlı kas proteinleri ince filamentlerin yapısını oluşturmaktadır (13).Aktin, total kas proteininin % 20-25 kadarını oluşturmakta, tek bir peptid zincirinden meydana gelen globüler şekli, globüler aktin (G-aktin) adını almaktadır. Fibriler aktin (F-aktin) ise G-aktin monomerlerinin polimerleşmesi ile oluşan çift heliks yapısı göstermektedir(13).Tropomiyozin, çubuk şeklinde, fibröz ve dimerik bir protein olup, iki α-heliks zinciri olarak F-aktin zincirine nonkovalent bağlarla bağlıdır. Troponin ile beraber aktin-miyozin etkileşiminin düzenlenmesinde rol oynar(13).Troponin, üç farklı alt birimden oluşmuştur. Tn-T alt birimi, tropomiyozin bağlar. Tn-I alt birimi, aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Tn-C alt birimi ise kalsiyum bağlayan kısım olup, kalsiyum bağladığında miyozin-aktin etkileşimi olur (13).

Kasılmanın başlaması için sinapstan, asetilkolin aracılığıyla postsinaptik asetilkolin reseptörlerine iletilen aksiyon potansiyelinin kasa ulaşması gerekmektedir. Kasa ulaşan potansiyel, sarkolemma boyuncatransvers tubuluslara iletilir.Sarkoplazmik retikulum sisternaları ile ilişkili olan transvers tübüller, kasın iç kısmına doğru girinti yaparlar ve Na^{+}-K^{+} ATPaz enzimi yönünden zengindirler. Aksiyon potansiyelinin meydana getirdiği depolarizasyon dalgası sodyumun hücre içine potasyumun hücre dışına çıkması ile yayılır. Sarkoplazmik retikulum sisternalarından kalsiyum salıverilmesi sonucu artan miyoplazmik kalsiyum düzeyi, kalsiyumun kısa bir sürede Tn-C yapısındaki tüm kalsiyum bağlayıcı yüzeylere bağlanmasına neden olur. Tn-C yapısında oluşan yapısal değişiklikle tropomiyozin aktin üzerinde yer değiştirir ve miyozin bağlayıcı yüzeyler açığa çıkar. Miyozinin bu yüzeylere bağlanması ile oluşan aktomyozin kompleksinin, ATPazı aktive etmesiyle açığa çıkan enerji kas kasılmasında kullanılır. İskelet kası kasılması sırasında aktin filamentleri kayarak myozin filamentlerinin arasına girer ve sarkomerlerin boylarında kısalma olur(13).

Sinir uyarımının sona ermesi sonucu, sarkolemma ve transvers tubulusların eski polarize durumlarına geçmeleri ile kas gevşemeye başlar. Bu sırada Na^{+}-K^{+} ATPaz

tarafından Na^+ u hücre dışına, K^+ u hücre içine taşınır. Sarkoplazmik retikulumun kalsiyum geçirgenliği azalarak kalsiyum sarkoplazmadan hızla sarkoplazmik retikuluma ATP bağımlı kalsiyum pompası tarafından geri çekilir. Tn-C eski haline döner ve kas tamamen gevşemiş olur (13).

Daha düzensiz ve dallı olduğu için dağınık bir görünüm arzeden ve çizgili olduğu için kırmızı iskelet kasına benzeyen kalp kasının lifleri, paralel olma eğilimi gösterdikleri tabakalı bir yapı oluşturmaktadırlar (13).

Lifli bir yapıda olup çizgili göründüklerinden dolayı iskelet kasına benzeyen kalp kası hücreleri, istemsiz olarak denetlenmeleri yönünden de düz kas hücrelerine benzemektedir. Dikdörtgen şeklinde olan kalp kası hücreleri, sıkı zar kavşaklarındaki gap junctionlar yoluyla çok sayıda hücre ile bir sinsitial yapı meydana getirmektedirler. Çok sayıda hücre ile temas etmeye olanak veren bu yapı sayesinde, kalp kası hücreleri ortak bir birim halinde davranır ve belli bir zaman dilimi içinde beraberce kasılıp gevşeyebilirler(15).

Kalpteki kas kontraksiyonunun genel görüntüsü iskelet kasındakine benzer. Kalp kası da iskelet kası gibi aktin-miyozin-tropomiyozin-troponin sistemini kullanır. İskelet kasından farklı olarak, kalp kası intrensek ritmisite gösterir ve sinsitial yapıdan dolayı herbir miyosit diğerleriyle iletişim içindedir. Ayrıca kalp kasında sarkoplazmik retikulum daha az yaygın iken Ttubul sistemi daha çok gelişmiştir. Bundan dolayı, kalp, iskelet kasına göre intraselüler kalsiyum desteği daha az olup, kontraksiyon için hücre dışı kalsiyuma bağımlıdır. İzole edilmiş kalp kası, kalsiyumdan yoksun bırakılırsa, yaklaşık bir dakika içinde kasılmasını sona erdirirken, yalıtılmış iskelet kası ekstraselüler bir kalsiyum kaynağı olmaksızın uzun süre kasılmasına devam edebilir (14).

Miyokard kontraksiyonunun gücü ve hızı, siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumu aracılığıyla protein kinaz (PK) aktivitesini artırma yoluyla etki eden adrenalin ile düzenlenmektedir (13). cAMP, kardiyak kasta iskelet kasına göre daha önemli bir role sahiptir.PK'ların aktivasyonu yoluyla intraselüler kalsiyum seviyelerini düzenler. Aktive PK'lar, sarkolemma, sarkoplazmik retikulum ve aynı zamanda troponin-

tropomiyozin regülatör kompleksindeki kalsiyumun intraselüler düzeylerini etkileyen çeşitli transport proteinlerini fosforile ederler(14).

Yukarıda belirtildiği gibi, ekstraselüler kalsiyum kalp kası kontraksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır.Bu nedenle, kalsiyumun miyositlere giriş ve çıkışıtransmembran proteinleri yoluyla hassas bir şekilde kontrol edilmektedir. Kalsiyum kanalları ile myositlere giren kalsiyum, Na^{+}-Ca^{+2}değiştiricisi ve Ca^{+2}–ATP az aracılığıyla bu hücrelerden ayrılmaktadır (14).

Kalsiyum kanalları; L tipi kanallar, yavaş kalsiyum kanalları ve hızlı T tipi kanallar olarak üçe ayrılan ve sadece kalsiyum iyonlarının miyositlere geçişine izin veren transmembran protein kanallardır. Kalsiyumun miyositlere başlıca giriş kapısı, uzun süreli akım sağlayan, geniş aktarım kapasiteli L tipi kanallardır. Yavaş kalsiyum kanalları ise, voltaj kapılı kanallar olup, kardiyak aksiyon potansiyelinin yayılmasıyla indüklenen depolarizasyon süresince açılan ve aksiyon potansiyeli sonlandığında kapanan kanallardır (14).

Yavaş kalsiyum kanalları, cAMP bağımlı PK'larla stimüle edilip, cGMP bağımlı PK'larla inhibe edilirler. Aynı zamanda, kalsiyum kanal blokerleri olarak adlandırılan verapamil gibi ilaçlarla da bloke edilirler (14).

Plazmalemmada çok daha az sayıda bulunan hızlı T tipi kalsiyum kanallarının, miyoplazmik kalsiyum artışının erken fazına katkıda bulundukları düşünülmektedir (14).

Bu üç tip transmembran kalsiyum kanalının aktivitesi sonucu artan miyoplazmik kalsiyum düzeyi, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum serbestleştirici kanalları etkileyerek bu kanalları açar. Kalsiyumla indüklenenkalsiyum salınımı olarak adlandırılan bu süreç sonunda miyoplazmik kalsiyum düzeyi daha çok artar (14). Kontraksiyonda kullanılansitozolik kalsiyumun% 10'unun ekstraselüler sıvıdan, %90'ının ise sarkoplazmik retikulumdan geldiği tahmin edilmektedir.Fakat bu ilk %10 luk kalsiyumgirişi, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum serbestleşmesini tetiklediği için önemlidir (14).

Ca^{+2}-Na^{+} değiştirici transmembran proteini, kalsiyumun miyositleri terk etmede kullandığı ana moleküldür.Bu protein, dinlenim fazındaki miyositlerde üç Na^{+} karşılığında bir kalsiyumu hücre dışına atarak serbest intraselüler kalsiyumun düşük düzeyde sürdürülmesine yardımcı olur.İyonların bu karşılıklı değişimi, kas relaksasyonuna katkı sağlar. Eksitasyon sırasındaise iyonların değişimi zıt yönde işlemeye başlayarak kasılmaya yardım eder (14).

Sarkolemmaya yerleşik Ca^{+2} ATP az kalsiyum pompası da kalsiyum çıkışına yardım etmektedir. Fakat, bu pompanın Ca^{+2}-Na^{+} değiştiricisine göre daha az rol oynadığına inanılmaktadır (14).

Hacminin yarısını mitokondrilerin oluşturduğu kalp kası hücreleri, iskelet kasından çok daha fazla mitokondri ve çok daha az miktarda glikojen içermeleri nedeniyle enerji gereksinimleri için aerobik metabolizmaya bağımlıdır. Yani bu hücreler, enerjilerinin sadece çok daha küçük bir bölümünü glikoliz yoluyla üretirler. Bu aerobik metabolizma, kalp kasının dakikada 6 litre, saatte 360 litre, günde 8640 litre, yılda 3,15 ton, 70 yıllık bir ortalama ömürde ise220 milyon litre kan pompalamasını sağlamaktadır (15, 16).

Glukoz, serbest yağ asitleri ve keton cisimleri, kalp kası hücreleri tarafından yakıt olarak, oksidatif fosforilasyonla ATP üretmek için gerekli olan enerjiyi sağlamak üzere sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenirler. Kalp kasında sadece küçük miktarlarda rezerv enerji, birkaç saniyelik kasılmaya yetecek miktarda fosfokreatin şeklinde depolanır. Bu nedenle, kalbin belli bir bölgesini besleyen kan damarları koroner tromboz veya aterosklerozla tıkandığı zaman kalbin o bölgesine oksijenin ulaşması zorlaşacağı için kalp kasının ölümü gerçekleşir. Bu süreç myokard enfarktüsü olarak adlandırılır (16). Kontraksiyon halindeki kalbin enerji ihtiyacını, sadece glikolizden sentez edilen ATP miktarı karşılamaya yetmemektedir (15).

Kalp kasının total oksidatif metabolizmasının % 60-90 kadarını yağ asitlerinin oksidasyonu oluşturur, fakat yemek sonrasında kanda serbest yağ asitlerinin düzeyi düşük olduğu için bu dönemde glukoz, pirüvat ve laktat metabolik yakıt olarak kullanılmaktadır. Pirüvat ve laktat, aynı zamanda serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu

engelleyip, dallı zincirli aminoasitlerin (izolösin, lösin ve valin) kullanımında hız kısıtlayıcı basamak olarak rol oynayanα-ketoasit dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Yağ asitleri ve keton cisimleri de, glukozun hücreye girişini engellerken fosfofruktokinaz enzimini inhibe etmektedir (13).

Alyuvarlar ve kasılan iskelet kası tarafından üretilen laktat, kalp kası hücre zarında bulunan bir monokarboksilat taşıyıcı tarafından hücre içine alınır (15). Laktat dehidrogenaz reaksiyonunun yönü, hücre içindeki NADH/NAD^+ oranınave pirüvat ve laktatın göreceli intraselüler konsantrasyonlarına bağlıdır. Bu oranın düşük olduğu kalp kası hücreleri, kandan elde ettiği laktatı pirüvata okside edip, sitrik asid siklüsü yoluyla tamamen CO_2ve H_2O'ya dönüştürür (17).

Kısa süreli açlıkta, kalp kası hücreleri temel metabolik yakıt olarak, adipoz dokudan mobilize edilen yağ asitlerini, bunun yanısıra dallı zincirli aminoasitleri kullanmaktadır. Bu dönemde karaciğer tarafından üretilen keton cisimleri, sinir sistemi tarafından kullanılırken (15) kalp kası hücreleri ancak uzun süreli açlıkta keton cisimlerini kullanmaktadır (13).

Yağ asidlerinin kalp kası hücrelerinin içine alınması, diğer kas hücre tiplerindeki duruma benzer ve yağ asidi bağlayıcı proteinler ile mitokondri içine aktarım için karnitin palmitoil transferaz-Ienziminin aktivitesini gerektirir (15).

Açlıkta, adipoz dokudan mobilize edilen yağ asitlerinin kullanımıyla beraber, kalbi besleyen kılcal damarlardaki lipoprotein lipaz (LPL) enzimiuyarılarak, plazma triaçilgliserollerinin (TG) hidrolizi de sağlanmaktadır (13). LPL sentezi ve kapillerin luminal yüzeyine transferi yemek sonrası insulin tarafından uyarılmakta enzimin kendisi de açlık döneminde aktive edilmektedir (18).

LPL enziminin değişik izomerleri, TG için farklı Km değerlerine sahiptir. Örneğin yağ dokusundaki enzim, TG için büyük bir Km değerine sahiptir, bu nedenle sadece plazma lipoprotein konsantrasyonu arttığı zaman dolaşımdaki lipoprotein partiküllerinden yağları ayırarak TG formunda depolayabilirler. Aksine kalp

kasınınLPL'ı, düşük bir Km değerine sahip olduğu için, plazma lipoprotein seviyesi az bile olsa kalbin bu enerji kaynaklarını kullanımına olanak verir (18).

Kalp kasının beslenmesi için sağlanan kan akışı kesintiye uğradığında kardiyositler anaerobik metabolizmaya geçmektedir. Yağ asitleri ve keton cisimleri kullanılamadığı için glukoz ve endojen glikojen tüketimi 10-20 kat artmaktadır. Glukozun kardiyositler içine taşınması hem glukoz transporter-1 (GLUT)-1 hem GLUT-4 taşıyıcıları tarafından sağlanmaktadır. Ancak, taşıyıcıların yaklaşık % 90'ı GLUT-4'tür. İnsülin, kalp hücresi zarındaki GLUT-4 taşıyıcılarının sayısında artışa neden olur (15).

Anoksik kardiyositlerdeki glukoz kullanılımının uyarılma mekanizması, iskelet kasındaki glukoz kullanımının uyarılma mekanizmasına benzemektedir. Kalp glikojeninin yıkılımının uyarılmasında fosforilaz sisteminin adrenalin tarafından aktivasyonu ile anokside oluşan yüksek düzeyde AMPile hem fosforilaz fosfataz enziminin inhibisyonu hem de fosforilaz b enziminin aktivasyonu etkili olmaktadır (13).

İskemik koşullarda kalp kası hücrelerinde artan glikoliz hızı, ATP üretimi ile birlikte, üretilen aşırı laktata bağlı proton birikimi, aşağıda açıklanacak olan olayların sebebi ile kalbe zarar vermektedir. Bu gerçek şu şekilde açıklanabilir; İskemik stres nedeniyle glikoliz hızı artmakla beraber sempatik sinir sistemi de aktive olmaktadır. Sempatik sinir uçlarından salıverilen adrenalin hormonu, yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazı aktive ederek kandaki serbest yağ asidlerinin düzeyini de artırmaktadır. Reperfüzyon gerçekleşip kalbe tekrar oksijen geldiğinde, kalpte yağ asidi oksidasyonu yüksek bir düzeye ulaşmaktadır. Yağ asidi oksidasyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesi sonucu mitokondrilerdenikotinamid adenin dinükleotid (NADH) birikmekte, bu nedenle NADH mekik sistemlerinin etkinliği azaltmakta ve reperfüzyon öncesi artan glikoliz nedeniyle yükselmiş olan sitoplazmik NADH,LDH enziminin dengesini laktat üretimi yönüne kaydırarak, daha fazla proton üretecek olan laktat düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Bu duruma ek olarak, yağ asidi oksidasyonu mitokondriyal asetil CoA düzeylerini artırarak pirüvat dehidrogenazı (PDH) inhibe etmekte, sonuçta stoplazmada biriken pirüvat, LDH aktivitesiyle laktat üretilmesine yol

açmaktadır. Laktat üretiminin artışı sonucu, kalbin hücre içi pH'ı düşerken sarkolemma üzerinde iyon gradyentlerini korumak daha da güç hale gelmektedir(15).

2.4. İzole Sol Dal Bloğu

Kardiyak ileti sisteminde uyarı meydana gelmesinde veya meydana gelmiş olan uyarının iletiminde bozukluk sonucu ortaya çıkan hastalıklar aritmi olarak adlandırılmaktadır (19).

Kalp ileti sisteminin primer odağı olan SA düğümünde uyarı oluşumunda bozukluk sonucu ortaya çıkan aritmilere nomotopik, SA düğümü dışındaki herhangi bir odaktan uyarı ortaya çıkmasıyla oluşan aritmilere de ektopik veya heterotopik aritmiler adı verilmektedir (19).

Yukarıda bahsedilen uyarı oluşumundaki bozukluk sonucu ortaya çıkan aritmiler dışında, konumuzla ilişkili olan ve meydana gelmiş olan herhangi bir uyarının iletimindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan aritmiler ise; SA blok, AV bloklar, intraventriküler bloklar ve preeksitasyon sendromları olmak üzere 4 kategoriye ayrılmaktadır. Dal blokları, uyarı iletiminde bozukluk sonucu ortaya çıkan aritmilerin intraventriküler blok kategorisinde bulunmaktadır (19).

İntraventriküler ileti sisteminde, his demetinin altında uyarı dalgasıgeciktiği veya bloke olduğu zaman o kısımda dal bloğunun olduğundan söz edilir. Dal bloklarında, QRS süresi 0,12 sn veya üzerindedir(19).

Sol dal bloğunda, intraventriküler ileti sisteminin sol dalı boyunca iletimde gecikme veya kesilme bulunmaktadır. Bu durumda septum ve sol ventrikül, sağ ventrikül üzerinden yani sağdan sola doğru aktive olur.

İzole sol dal bloğu, EKG'lerinde orta-ileri sol ventrikül hipertrofisi, orta-ileri derecede kapak darlığı ve/veya yetersizliği, sol ventrikül segmenter kasılma kusuru olmayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olmayan, EKG'lerinde atriyal fibrilasyon görülmeyen, hikayelerinde daha önce perkütan koroner girişim yapılmamış

veya koroner arter by-pass greft operasyonu olmamış sol dal bloklu hastaları ifade eden bir terimdir.

Sol dal bloğundaki sol ventrikül depolarizasyonu, 4 faza ayrılabilir;

Faz I:İnterventriküler septum sağdan sola ve apeksten bazale doğru aktiveolur.

Faz II:İnterventriküler septum depolarizasyonu tamamlandıktan sonra, sağ dal ile sağ ventrikül aktive olur ve aynı zamanda aktivasyon septumdan sol ventriküle yayılır.

Faz III:Sağ ventrikül aktivasyonu tamamlanır ve sol ventrikülün lateral duvarı aktive olmaya devam eder.

Faz IV:Her iki ventrikülün de aktivasyonu tamamlanır(19).

Sol dal bloğu tanı kriterleri

1. Normalin üst sınırını aşan sol aks deviasyonu
2. Normalin üst sınırı olan 0,12 sn.den daha uzun QRS süresi
3. V_5 ve V_6 da Q dalgalarının kaybı
4. Bozuk QRS vektörünün sola ve posteriora yönelmesiyle I, aVL, V_5 ve V_6 da bozuk ve geniş R dalgaları ve V_1 ve V_2 de geniş S dalgalarının görülmesi
5. V_4 den V_6 ya kadar sekonder ST depresyonuve T negatifliği
6. Ventriküllerin eşzamanlı olarak uyarılamamasına bağlı anormal yükseklikte QRS voltajları
7. Uzun P-R aralığı(19, 20).

Sol dal bloğuna ait diğer özelliklerin bulunmasına rağmen QRS aralığının 0,10 veya 0,11 sn olarak ölçüldüğü durumlarda inkomplet sol dal bloğu olduğundan söz edilir (21).

Sık olarak kalp hastalığı bulunan kişilerde ortaya çıkansol dal bloğu, nadiren konjenital olarak da görülmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi, ilerleyici iletim sistemi hastalıkları, miyokardit, kardiyomiyopati, miyokard infarktüsü ve aort kapak endokarditi sol dal bloğu ile birlikte görülen hastalıklardan bazılarıdır (22). Latent

koroner kalp hastalığının da bir neden olarak altından çıkabileceği sol dal bloğu, eğer altında belli bir kalp hastalığı yoksa, genellikle His-Purkinje sisteminin primer fibrozisi veya sekonder mekanik zararlanması sonucu ortaya çıkar. Bu şekilde ortaya çıkan sol dal bloğu hastalarında ani ölüm riski, kalp hastalığı ile birlikte seyreden sol dal bloğu hastalarındakine göre daha azdır (19).

Prognoz ve tedavi, sıklıkla sol dal bloğunun kendisinden çok, eşlik eden hastalığa bağlıdır. Tek başına sol dal bloğu, seyrek olarak tam kalp bloğuna ve ani ölüme neden olabilir (22).

2.5. Endotel

2.5.1. Normal Endotel Yapısı

Arter duvarı, intima, media ve adventitia olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. Endotel, intima tabakasında tek katlı, ince, squamöz epitel hücrelerinden oluşan, kesintisiz bir şekilde damar duvarını kaplayan, mezoderm kaynaklı, normal damar fizyolojisinin devamındaanahtar rol oynayan parakrin, otokrin ve endokrin bir organdır (23, 24, 25).

Endotel hücrelerinin başlıca fonksiyonları:

1. Fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı, vazodilatör ve vazokonstriktör-substratların sentez ve sekresyonu ile, vasküler düz kas hücrelerinin tonusunun ayarlanması
2. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonlarının düzenlenmesi
3. Metabolik aktivite (lipidoksidasyonundaki rolü gibi)
4. İmmün sistem üzerinde etkili bir madde olan interlökin-1 salınımı
5. İmmunkompetan hücrelere antijen sağlanması
6. Ana vasküler homeostaz düzenleyiciliği (trombomodulin, vonWillebrand faktörü, tromboxan A_2 ve plazminojenaktivatör inhibitörügibi aktive edici, doku plazminojenaktivatörü gibi inhibe edicifaktörlerle)

7. Lökosit ve trombositler üzerine nonadeziv etki göstererek normal kan akışının devamına katkı sağlanması

8. Katı ve sıvı moleküllerin transvasküler difüzyonunda seçici geçirgen bir bariyerolarak görev yapması (23,24, 26, 27).

Endotelden salınan majorvazodilatörmediatör, NO'tir (23, 28). Ayrıca, bradikinin ve prostasiklin de endotel kaynaklı önemli vazodilatörlerdir(29,30).

Bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endotelin ile birlikte angiotensinII, tromboksan A_2 ve prostaglandin H_2endotel tarafından üretilen önemli vazokonstriktör maddelerdir (23,31).

2.5.2. Endotel Disfonksiyonu

NO sentezinin ve vasküler düz kas hücrelerinin endotel kaynaklı vazodilatörlere cevabının azalması, vazokonstrüktörlere duyarlılığın ve endotel kaynaklı vazokonstrüktör sentezinin artması, kan akımının vasküler endotel ve düz kaslara uyguladığı mekanik kuvvetin, yani sürtünme stresinin aşırı artması sonucu meydana gelen endotel hasarı, ilk defa Ludmer ve arkadaşları tarafından insan koroner arterlerinde gösterilmiş (32) ve endotel disfonksiyonuna yol açan başlıca mekanizma olduğu vurgulanmıştır (23).

NOS yolunun inhibisyonu sonucu, azalmış NO düzeylerinin tetiklediği endotelyal disfonksiyon, vasküler homeostazisi bozan ve aterosklerozise yol açan majoretken (29) olarak göze çarpmaktadır. Bu disfonksiyon sonucu vazodilatasyonun zayıflaması, vasküler endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin dengelenemeyen aktivasyonu sonucu damardüz kas hücrelerinin kasılma ve proliferasyonu vaskülertonusu artırmaktadır. Aynı zamandaendotel hücrelerinin antitrombotik ve nonadeziv özelliği bozulup trombogenezin aktive olması ve subendotelyal mesafeye lökosit transmigrasyonu endotel hasarını artırarak sürece katkı sağlamaktadır (32).

Normal endotelyumda vazodilatasyona neden olan asetilkolin, endotel fonksiyonu bozulduğunda bu aktivitesini kaybetmekte, dolayısıyla vazokonstrüksiyon meydana gelmektedir (23).

Aterosklerozu tetikleyen olayın, endotelyal disfonksiyon sonucumeydana gelen endotel hasarı olduğu konusunda vasküler yapılarla ilgili çalışmalar yapan bilim adamları arasında fikir birliği bulunmaktadır(33).

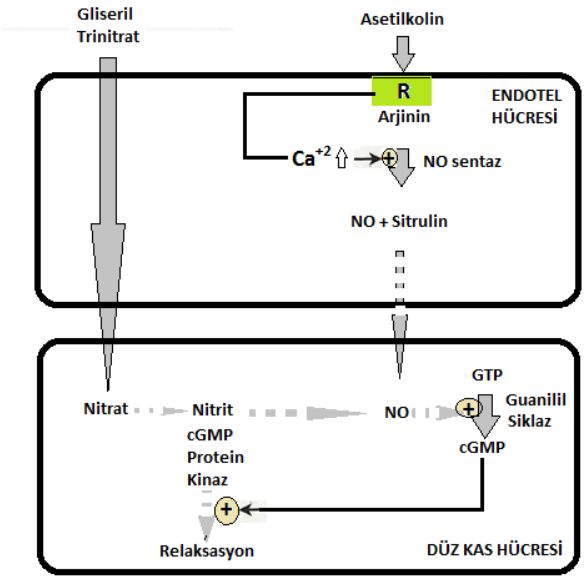
Kan akımının vasküler endotele uyguladığı mekanik kuvvet, yani sürtünme stresi sonucu, serbest oksijen radikallerinin salınımında artışla ortaya çıkan oksidatif stres, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonuna neden olarak endotelyal disfonksiyona yol açan bir başka etkendir (32). Okside LDL, eNOS'ı inaktive etmekte ve NO üretimini inhibe eden kaveolin-1 sentezini artırmaktadır. Ayrıca, süperoksit radikalleri, NOS'ınkofaktörü olan tetrahidrobiopterini (BH_4) ortadan kaldırarak NOS'uinaktive etmektedir (29). Oksidatif stres, aynı zamanda kan damarlarında NO'in endotel koruyucu etkilerine karşı koyarak endotel fonksiyonunu bozanendotelin üretimini artırmaktadır (32).

2.6. Nitrik Oksit

Homeostazisin sağlanmasında çok büyük bir öneme sahip olan kardiyovasküler sistemin çalışmasında görev alan birçok mediatör ve hormon arasında, NO'in çok önemli rolü bulunmaktadır (34).Damar düz kaslarında gevşeme yaparak etki eden fizyolojik bir mediatör olan asetilkolin, düz kasa NO aracılığıyla etki yapmaktadır. Endotel hücreleri alttaki düz kas hücrelerinden sıyrıldığında, asetilkolin vazodilatör etkisini gösterememiş, hatta tam tersi bir etki yaparak daralmaya neden olmuştur. Bu bulgu asetilkolin gibi damar genişleticilerin, önce reseptörler aracılığıyla ince kan damarlarının endotel hücrelerini etkilediğini göstermiştir (14).

Bu reseptörler, fosfoinositol döngüsüne kenetlenerek inositol trifosfat etkisi ile hücre içi kalsiyum salınmasına yol açarlar. Kalsiyumdaki bu artış, NO salınması ve bu molekülün sGC aktivitesini gösteren reseptörüne bağlanarak GC'ı aktifleştirmesi ve sonuçta hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyinin yükselmesine yol açan

reaksiyon zincirini tetiklemektedir. Sonuçta, özgül kas proteinlerini fosforile eden, cGMP'ye bağımlı bazı PK'ların aktiviteleri artar ve damar gevşemesi ortaya çıkar. Daha sonra, EDRF adı verilen bu maddenin NO olduğu bulunmuştur (35). NO sentezi ve düz kas üzerine etkisi Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. NO'in Oluşumu ve Düz Kas Üzerine Etkisi (14)

NO, yüksüz, çiftleşmemiş elektronu olan, bu özelliklerinden dolayı hücre membranından kolaylıkla geçebilen, gaz yapısında, güçlü bir vazodilatör ajan ve önemli bir fizyolojik haberci moleküldür (36).Yarılanma ömrü 2-30 saniye olan NO, bu süre sona erdiğinde daha stabil bir molekül olan nitrata okside olmaktadır(37).

Damar endotel hücreleri sürekli olarak, bazal düzeydeNO üretmekte ve böylece damar gerginliğinin belli bir düzeyde tutulması sağlanmaktadır. NOS'ın, ADMA ile inhibisyonu sonucu arter ve venlerde endotel bağımlı gevşemenin kaybolması ve kasılma meydana gelmesiyle bu gerçek kanıtlanmıştır (38).

Endojen NO, endotel hücre membranlarındalokalizeinvajinasyonlar olan caveolaelar'da bulunan, yapısı sitokrom P-450'ye benzeyen eNOS enzimi tarafından L-arjininden sentezlenmektedir (29). Asetilkolin, serotonin, trombin, bradikinin gibi agonistlere ve damar kan akımı sonucu ortaya çıkan sürtünme stresine cevap olarak artan intraselüler kalsiyumlar, kalmoduline bağlanırlar. Bunun sonucu olarak, kaveolin-

1 adlı, kalmoduline bağlı olupeNOS'u inhibe eden molekülün kalmodulinden ayrılmasıyla eNOS üzerindeki inhibisyon kalkar ve NO sentezi artar (29). Ayrıca, araşidonik asit, histamin, substans P, ADP ve ATP, kolesistokinin, vazointestinal peptid (VIP), kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) ve elektrokimyasal uyarım gibi birçok mediatör ve süreç vasküler endotel hücrelerinden NO salınımı uyarmaktadır (34, 39).

Başlıca 3 tip NOS enzimi bulunmaktadır:

1) Nöronlarda ve epitel hücrelerde bulunan nöronal NOS(nNOS, NOS1)

2) Değişik tip hücrelerde sitokinlerin indüksiyonu ile ortaya çıkan indüklenebilen NOS (iNOS, NOS2)

3) Endotel hücrelerde bulunan endotelyal NOS(eNOS, NOS3) (40).

Bu tiplerin bazı özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2.2. NO Sentezleyen Enzimler ve Bazı Özellikleri (43)

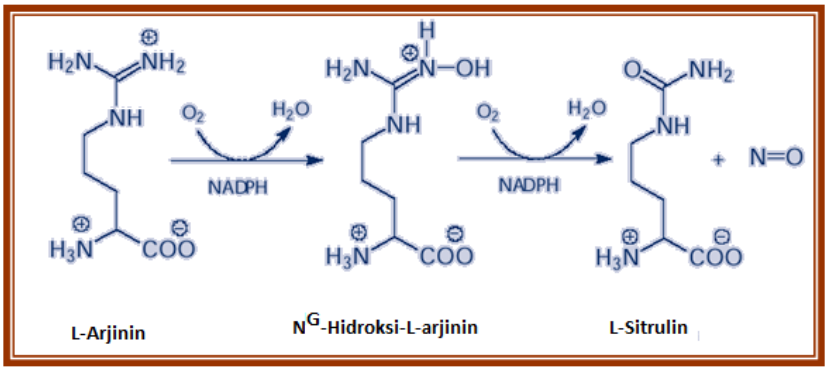
NOS izoform	Diğer adı	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO miktarı	Kromozom
Tip I	nNOS	Devamlı	Sinir hücreleri	Ca^{++}'a bağımlı	Düşük (pikomol)	12
Tip II	iNOS	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, miyokard, endokard, hepatosit, immün hücreler, hava yolu epitelyumu	Sitokinler, endotoksin ve oksidanlar tarafından indüklenme	Yüksek (nanomol)	17
Tip III	eNOS	Devamlı	Vasküler endotel hücreleri, trombositler, miyokard ve endokard, mast hücreleri, nötrofiller	Ca^{++}'a bağımlı	Yüksek (nanomol)	17
NO: nitrik oksit, NOS: nitrik oksit sentezleyen enzim, nNOS: nöral NOS, iNOS: indüklenebilen NOS, eNOS: endotel kökenli NOS						

NO sentezi iki basamakta gerçekleşmektedir;

1) L-arjininin, NADPH ve oksijen gerektiren bir reaksiyon sonucu oksitlenmesiyle N^G-OH-L-arjininara ürününün meydana gelmesi,

2) N^G-OH-L-arjininin bir basamak daha oksitlenmesiyle, bir molekül NO ve L-sitrülin meydana gelmesi (41,42).

Reaksiyonların gerçekleşmesi için gerekli olan kofaktör ve koenzimler, NADPH, oksijen, demir, BH_4, FAD ve FMN'dir (40). Şekil 2.3'de NO'in iki basamaklı sentezi gösterilmiştir.



Şekil 2.3. NO'in L-Anjininden İki Aşamalı Sentezi (44)

NO'in kardiyovasküler koruyucu etkileri;

1) Damar düz kaslarında gevşeme yapması, proliferasyon ve migrasyonlarını önlemesi
2) Trombosit agregasyonununve trombogenezi önlemesi
3) Endotel yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak lökositlerin endotel yüzeyine adezyonlarınıönlemesi ve herhangi bir uyarana karşı kemotaksislerini düzenlemesi
4) Kalbin kasılma gücünü azaltıp, sol ventrikül diastolik hacmini artırması
5) Hasara uğramış endotel rejenerasyonuna katkıda bulunması
6) Anjiogenezisi tetikleyerek damar gelişimine pozitif katkı sağlaması (Anjiyogenez aktivatörü olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) de eNOS ekspresyonunu artırarak NO serum düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır) (45).
7) Oksidatif stresi engellemesi (46).

Fizyolojik koşullarda vazodilatasyon yönünde olan damar direnci, endotel kaynaklı vazodilatatörler (NO ve PGI_2) ve vazokonstriktörler (endotelin, PGH_2, tromboksan A_2) arasındaki dengeye bağlı olarak ayarlanmaktadır (34,47).Yapılan çalışmalar sonucu, PGI_2ve NO'indamar düz kas kasılmasını ve proliferasyonunu

engelleyerek kan basıncının kontrolüne önemli katkıda bulundukları gösterilmiştir (34,48,49).PGI_2'nin yarılanma süresi çok uzun olmakla beraber, damar geriliminin ayarlanmasında NOdaha baskın bir rol oynamaktadır (42).

Endotel hücrelerinden salınan NO, damar düz kas hücreleri ve trombositler gibi hedef hücrelere difüze olup, hücre içi reseptörü olan sGC'ın hem kısmına bağlanarak aktifleştirmekte ve cGMP artışına yol açmaktadır (34). Artan cGMP, hücre içi kalsiyum miktarını azaltan bir mekanizmayla düz kas hücrelerinde gevşeme oluşturmaktadır. Kalsiyum miktarındaki buazalma, aktin ve miyozin ATPaz etkileşmesinin düzenlenmesinde görevli bir enzim olan miyozinhafif zincir kinazı fosforile eden cGMP bağımlı protein kinazın katıldığı reaksiyonlarla gerçekleştirilir (34).

NO üretebilmesi ve nontrombojenik bir yüzey oluşturması, endotel hücrelerinin damar koruyucu özelliklerinden biridir. NO'in antiagregatif özelliği, yukarıda anlatıldığı gibi trombositlere difüze olarak sGC'ı aktive etmesi ve trombosit içi kalsiyum yoğunluğunu azaltmasıyla gerçekleşmektedir (34,38,50). İnvitro uygulanan NO'in, aynı zamanda agrege trombositlerin dağılmalarına neden olduğu ve lökositleri nadhezyonlarını inhibe ettiği ve kemotaksislerini düzenlediği gösterilmiştir(38,49).

Damar lümenine, düz kas hücrelerinin proliferasyonlarını inhibe ve aktive edici mediatörler sürekli ve basal düzeyde salınmaktadır. Fizyolojik koşullarda, antiproliferatif moleküller aracılığıyla damar düz kas kalınlığı sabit bir düzeyde dengelenmektedir. NO, damar düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu engelleyen güçlü inhibitörler arasındadır. Eksikliğinde, denge epidermal büyüme faktörü (EGF), trombositkökenli büyüme faktörü (PDGF) ve anjiyotensin II gibi proliferasyonu aktive edici mediatörler tarafına kaymakta, sonuçta damar düz kası hücreleri proliferasyona uğramaktadır. Bu durum, damar lümeninin daralmasıyla birlikte şekillenen kalp-damar hastalıklarının temelini oluşturmaktadır (51).

Yapılan çalışmalar, NO'in kalp kasılma gücünü azaltıcı, sol ventrikül diastolik hacmini ve gevşeme hızını artırıcı bir mediatör olduğunu göstermiştir. NO'in kalp kasılma gücünde azalma meydana getirme mekanizması, kalp kası hücresi içinde cGMP miktarını artırması ve atriumlarda, koroner arterlerde ve iletim dokusundaki sinir

sonlanmalarında sempatik sinir uyarımı sırasında salınan noradrenalin konsantrasyonunu azaltma özelliğine sahip olmasıyla bağlantılıdır (34,50). Zaten yapılan deneysel çalışmalar sonucu, NO ve katekolaminlerin kardiyak sistem üzerine antagonistetki gösterdikleri kanıtlanmıştır (34).

NO sentez ve salınımında bozukluk, bazı fizyopatolojik sonuçların gelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu fizyopatolojik sonuçlar, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, aterosklerozis, damar yaşlanması ve septik şok olarak sayılabilir.

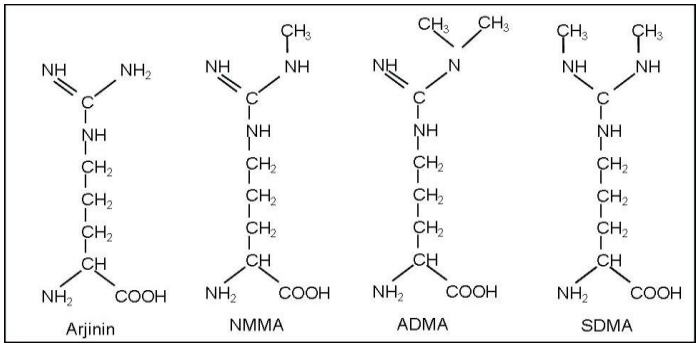
Hipertansiyon patogenezinde, artmış olan kan basıncıyla birlikte endotel bağımlıgevşemede azalma da görülmektedir. Yapılan gözlemler, hipertansiyonlu bireylerde endotel kaynaklı NO üretiminde eksiklik olduğunu ve bu nedenle bazal NO salınımının daha düşük seviyede bulunduğunu göstermiştir(52).

Endotel hücreleri, sürekli bir zedelenmeye maruz kalmaktadır. Özellikle yağlar, immunbileşikler, mikrorganizmalar ve toksinler, kan damarı bütünlüğünün bozulmasında etkili başlıca faktörlerdir(53). Bu duruma karşı NO, endotelyal progenitor hücrelerin rejeneratif potansiyellerini artırarak hasara uğramış endotelyumun rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır(54).

Çeşitli bakterilerin salgıladıkları endotoksinlerin etkisiyle, kan dolaşımının azalması ve kan basıncınındüşmesi sonucu oluşan patolojik durum septik şok olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda, gerçekleştirilen çalışmalar ışığında, endotoksinlerin başlangıçta eNOS kaynaklı NO ve ardından da fazla miktarda iNOS kaynaklı NOsalınımına neden olarak hipotansiyon meydana getirdiği belirlenmiştir (55).

2.7. Asimetrik Dimetil Arjinin

ADMA ve diğer metil arjininler, hücre yaşam siklusu boyunca, nukleusda RNA oluşumu ve transkripsiyonda rol oynayan nükleoproteinlerin yapısındaki arginin rezidülerinin posttranslasyonel metilasyonuyla oluşan, endotel disfonksiyon efektörü olan moleküllerdir (56). ADMA ve metilenmiş formları, Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Arjinin ve Metillenmiş Formları (63)

1970'li yıllardanberi bilinen, fakat 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından, NOS enzimini inhibe edip NO sentezini azalttığının ortaya konmasıyla dikkatleri üzerine çekmiş bir metabolit olan ADMA hakkında o günden buyana çok sayıda çalışma yapılmıştır (56,57).

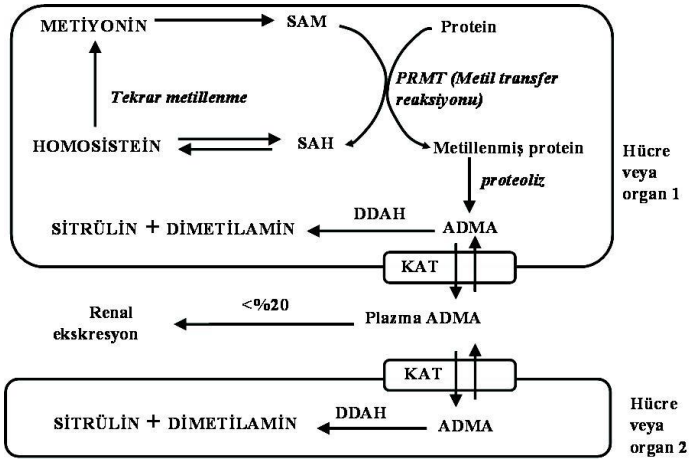
İntraselüler ve plazma ADMA artışının meydana geldiği en önemli süreç, stres, açlık ve enfeksiyon gibi fizyolojik ve patofizyolojik durumlarda hızlanan, doku proteinlerinden aminoasitlerin mobilize edilmesiyle karakterize protein turnoveri sürecidir (58). Turnoverin yüksek hızda gerçekleştiği erişkin karaciğeri gibi dokularda açığa çıkan serbest metilarjininler, NOS inhibisyonu için yeterli düzeye hızla ulaşabilmektedir(59). Arterlerin dallanma noktalarında da kan akış türbülansı nedeniyle protein turnover hızı ve dolayısıyla ADMA düzeyleri yüksektir (60).

Hücre içine transport için birbirleriyle ve L-arjinin ile yarışan metilarjininler, hem NO prekürsörü L-arjininin transportunu engelleyerek hem de NOS enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek NO sentezini azaltmaktadırlar (61,62).

NO sentezini engellemesi yanında süperoksid anyonlarının oluşumuna yol açarak oksidatif stresi de artıran, ayrıcamilimolar konsantrasyonlarda, Na^+-K^+ATPaz'ı inhibe eden bir molekül olan ADMA, endotelyaldisfonksiyonun önemli bir göstergesidir (63). Endotel disfonksiyonu nedeniyle artan vasküler tonus; endotel zedelenmesi, trombositagregasyonu, monosit adezyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu gibi çeşitli proaterojenik olaylara yol açmaktadır (64). ADMA'nın

sağlıklı gönüllülere infüzyonuyla, kan basıncındave vasküler dirençte artma, kardiyak atımvolümü ve kalp hızında azalma görülmüştür (65,66).

ADMA oluşumu, ilk olarak proteinlerin arjinin kalıntılarının metillenmesi, daha sonra da bu kalıntıların proteoliz yoluyla serbestleştirilmesiyle devam eden iki kompleks olayın birbiri ardınca süregelmesiyle gerçekleşmektedir. Proteinlerin arginin rezidülerinden metilasyonları, Protein Arjinin Metil Transferaz(PRMT)enzimleri tarafından gerçekleştirilmektedir. ADMA sentez ve yıkımı Şekil 2.5'te gösterilmiştir.

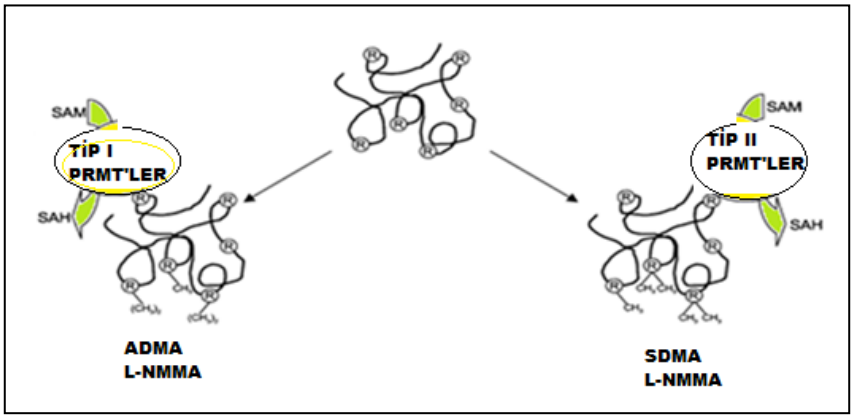


Şekil 2.5. ADMA Sentez ve yıkımı (56)

PRMT'ların substrat ve ürün spesifikliğine göre iki ana tipi vardır. Tip-1 PRMT en çok rastlanan tip olup, dolaşım sisteminin endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur (57,63,67,68). Tip 1 PRMT'lerin in vivosubstratları, histonlar, heterojen nukleer ribonükleer protein A1, fibrillarin ve nükleolin gibi RNA bağlayan proteinlerdir. Bu proteinlerin metilasyonu, bütün hücrelerde meydana gelmektedir (69). Bu güne kadar, Tip 2 PRMT'ler için bilinen in vivosubstratlar ise, "Myelin Basic Protein"(MBP) ve Spliceosomal D1 ve D3 proteinleridir (70). MBP, sinir aksonu myelin kılıflarının major bir komponenti olup, bu proteinlerdeki arjinin artıklarının metilasyonu, kılıfın fonksiyonel bütünlük ve devamına büyük bir katkı sağlamaktadır (71).

Her iki tip PRMTenzimi de arjininin monometillenmesini sağlayabilir. Böylece NMMA oluşur. L-NMMA, ADMA kadar güçlü olmakla beraber, plazma

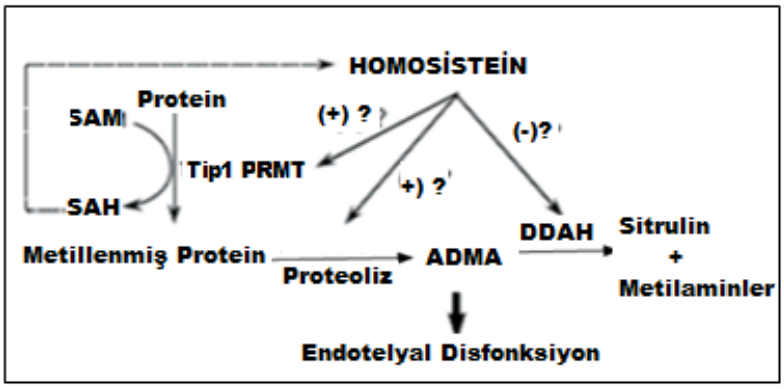
konsantrasyonları on kat daha düşüktür. NO üretiminin, vasküler endotel hücrelerinde L-NMMA tarafından inhibisyonu, Palmer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (72). Metil arjininlerin sentezi Şekil 2.6'da basit bir şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.6. MetilArjininlerin PRMT Enzimleri Tarafından Sentezi (108)

Monometillenmiş L-arjinin molekülüne ikinci bir metil grubu eklendiğinde oluşacakürün, PRMT enziminin tipine bağlıdır. Tip-1 PRMT, L-arjinin molekülünün aynı guanidino azotunu dimetilleyerek N^G,N^G-dimetil-L-arjinin (ADMA)oluşumunu katalizlerken, tip-2 PRMT enzimi, her iki guanidino azotunu monometilleyerek N^G,N'^G-dimetil-L-arjinin (simetrikdimetilarjinin, SDMA) oluşumunu gerçekleştirmektedir(Şekil 2.6)(63,73).

PRMT enzimleri için metil donörü olarakkullanılan S-adenozilmetionin (SAM), reaksiyon sonrası S-adenozilhomosisteine (SAH), ardından da homosisteine çevrilmektedir. Oluşan homosistein ise ya tekrar metillenerekmetiyonine dönüşmekteyada transsülfürasyon yolu ile metabolize edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu, plazma homosistein ve ADMA düzeyleri arasında pozitifbir korelasyon saptanmıştır (74). Homosisteinin ADMA üzerine etkileri Şekil 2.7'de özetlenmiştir (74).



Şekil 2.7. Metilarjinin Sentez ve Metabolizması Üzerine Homosisteinin Etkileri (108)

ADMA'nın katabolizmasında üç önemli yol bulunmaktadır:

I: ADMA'nın DDAHenzimi tarafından sitrülin ve metilaminlere yıkılması (% 90'dan fazlası).

II: ADMA'nın değişmeden böbreklerden atılması (% 5).

III: Böbrekte DPT enzimi tarafından α-ketoasitlere dönüştürülmesi (% 5'tenaz) (57,75).

Hücrede oluşan ve salınan net ADMA miktarı, proteinlerin arjinin rezidülerinin metilasyonu, metilenmiş arjinin içeren proteinlerin yıkımı, ADMA'nın DDAH enzimleri ile metabolize edilmesi ve hücreden atılımıarasındaki dengeye bağlıdır. Her birinin, hücre içi ve plazma ADMA miktarına ne kadar katkı sağladığı henüzyeterince bilinmemektedir. Fakat, DDAH enzimi, yüksek metabolik kapasitesi ile, hücredeki ADMA seviyesini belirleyen en önemli değişken olarak göze çarpmaktadır (76).

Hücrede proteoliz sonucu ortaya çıkan serbest ADMA'nın %80-85'i DDAH enzimi tarafından hemen sitrülin ve dimetilamine yıkılmakta, kan dolaşımına geçen kısmı, ya böbreklerden değişime uğramadan idrar ile atılmakta yadabaşlıca karaciğer ve böbrekte olmak üzere tekrar hücre içine alınarak DDAH enzimi tarafından metabolizeedilmekteveya çok daha az miktarı DPT enzimi tarafından α-ketoasitlere dönüştürülmektedir (77).

Sitozolik bir enzim olan ve aktivitesi kadmiyum ve bakır gibi bazı iki değerli

katyonlar tarafından inhibe edilebilen DDAH enzimi için şimdiye kadar bilinen bir kofaktör tespit edilememiştir (57). Aktif bölgesinde bulunan, oksidasyona ve NO ile regülasyona duyarlı bir aminoasit olan sisteinaminoasitinin serin ile yer değiştirmesi, enzimin aktivitesini bozmaktadır (78,79). Ayrıca homosistein, sisteinrezidüsüyle etkileşerek bu enzimi inhibe eden sülfhidril bloke edici bir ajandır (63,80,81).

DDAH enziminin, iki izoformu bulunmaktadır (77). DDAH–1, yüksek oranda nNOS ekspresyonu yapan nöraldokulara, DDAH–2 ise eNOS ekspresyonu yapan kardiyovasküler sisteme spesifik (82,83) olup, insan endotel hücrelerinde, her iki izoform da tesbit edilmiştir (82). Doku dağılımları farklı olmasına rağmen, her iki izoformun aktiviteleri aynıdır (84).

Yapılan çalışmalar sonucu, saflaştırılmış rekombinantDDAH-1'in ADMA için K_m değeri 68.7 μM, V_{max} değeri 356 nmol/mg/dk, saflaştırılmış rekombinantDDAH–2'in ise ADMA için K_m değeri, 16 μM, V_{max} değeri 4.8nmol/mg/dk olarak tespit edilmiştir (85,86). Bu değerler, DDAH-2'nin ADMA'yaaffinitesinin DDAH-1'e göre çok daha yüksek olduğunu, DDAH-1'in ise yarı doymuşluk için daha yüksek bir ADMA konsantrasyonu gerektirdiğini göstermektedir.

Metilarjininleri, hücre içi düzeyleri dolaşımdaki düzeylerinden daha fazla olacak şekilde endotel hücreleri içinde yoğunlaştıran ve aktivitesini kaveolin bağlı NOS ile aynı yerde gösteren katyonikaminoasit taşıyıcıları (KAT), ADMA ve diğer metilarjininlerin hücre dışınave içine taşınmasında görevli olup, aktiviteleri, metilarjininlerin lokal konsantrasyonlarını saptamada önemlidir(62).Yapılan çeşitli çalışmalarda, konjestif kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği ve septik şok gibi bazıklinik durumlarda da KAT ekspresyonunun değişmiş olduğu saptanmıştır (87,88,89).

Sağlıklı kişilerde, dolaşımdaki ADMA düzeyi hücre içi ADMA düzeyinden 5-10 kat daha azdır. Bu kişilerde, hücre içi düzeyi yaklaşık 3,6 μmol/L olan ADMA'nın endotelyal NO sentezi üzerine etkisi sadece %10 iken, ADMA'nın plazmada 3 ile 9 kat arttığı patolojik şartlar altında NO üretimi üzerine inhibitör etkisi %30-70'lere kadar çıkabilmektedir (90).

Dolaşımdaki ADMA, idrar ile atılan ve DPT enzimiyle yıkılan küçük miktarları dışında başlıca karaciğer ve böbrek olmak üzere çeşitli organlarda tekrar hücre içine alınır ve DDAH enzimi ile yıkılır. Böbrek yetmezliğinde görülen yüksek ADMA seviyesinin son dönem böbrek hastalığındaki kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,91).

ADMA düzeyi ile koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, kronik böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, karaciğer yetmezliği gibi kardiyovasküler sistemle direkt ve indirekt ilişkili olan birçok hastalık arasında korelasyon olup olmadığını araştıran çalışmalara literatürde oldukça fazla rastlanmaktadır.

Yapılan prospektifbir çalışmada, operasyon öncesi ADMA konsantrasyonları yüksek olan karaciğer yetmezliği olan hastalara karaciğer nakli yapıldığında, bu hastaların ADMA konsantrasyonunun hızla düştüğü, akut organ reddi vakalarında ise ADMA konsantrasyonunun, ret görülmeyenlere göre operasyon sonrası bir ay boyunca yüksek kaldığı gösterilmiştir (92). Karaciğer yetmezliğinden dolayı ADMA konsantrasyonunun yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da yapılmış (93) ve bu hastaların plazma ADMA konsantrasyonlarının mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Bu bulgular bize göstermektedir ki, ADMA birikimi, fizyolojik fonksiyonları çok önemli olan NO üretimini azaltarak, çoklu organ yetmezliği gelişiminde önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır (94).

Genel populasyonda yapılan çalışmalar sonucu, yüksek serum ADMA düzeyleri ile miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, periferal arter hastalığı, arteryal hipertansiyongibi kardiyovasküler sistemle direkt ilişkili hastalıklar ve bozukluklar arasında pozitif bir korelasyon gözlenmiştir. Bunun sebebi, vasküler vekardiyak fonksiyonların önemli bir düzenleyicisi olan NO sentezinin yüksek ADMA düzeyleri nedeniyle inhibe edilmesidir. Hiperhomosisteinemi, hiperlipidemi, yüksek c-reaktif protein, diyabet, postmenapozal periyod, insülin rezistansı, inme, böbrek yetersizliği, sigara içimi, preeklampsi, gebelikle ilişkili hipertansiyon ve erektil disfonksiyon gibi durum ve hastalıklarda da ADMA düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (95,96,97). Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek düzeylerde bulunan

ADMA, arjininden NO oluşumunu inhibe etmektedir. Bu ise trombüs oluşumu ve ateroskleroza giden süreci hızlandırmaktadır (98).

Klinik aterosklerozlu hastalarda, sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA seviyelerine rastlanmıştır (99). Yüksek ADMA düzeyleri ile karotid arter intima media kalınlığının artması ve konsantrik sol ventriküler hipertrofi arasında da pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (100). Karotid arter intima media kalınlığının artmasının güçlü bir kardiyovasküler risk markeri olduğu ise bilinen bir gerçektir(101). Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY), okside-LDL ve tümör nekroz faktör (TNF)-α artışı sonucu indüklenen oksidatif stres, ADMA'yı metabolize eden enzim olan DDAH'ın aktivitesini azaltmakta ve sonuçta ADMA seviyeleri yükselmektedir. ADMA ise ventrikül kontraksiyonunu ve kalp hızını azaltıcı bir etkiye neden olmakta, aynı zamanda endotel disfonksiyonu nedeniyle, renovasküler tonusu artırarak KKY'nin önemli bir komponenti olan böbrek fonksiyonlarında bozulmaya da yol açmaktadır (102,103,104).

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, özellikle son dönem böbrek yetmezliğinde, serum ADMA düzeylerinin sağlıklı populasyona göre on kat daha yüksek olduğu (68) ve bu yüksekliğin plazma kreatinin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu hastalarda, kardiyovasküler risk faktörü olarak önemli derecede endotel disfonksiyonu vardır ve mortalite oranları beklenenden daha yüksektir (105).

Yüksek plazma ADMA düzeyi, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, endoteldisfonksiyonunun önemli sonuçlarından biri olan karotid arter intima-media kalınlığı ile bağımsız olarak ilişkili ve progresyonu tahmin ettirici bir göstergedir (105).

Kardiyorenal sendrom tip 4 olarak da adlandırılan progresif kardiyovasküler hastalıkta, renal fonksiyonların önemli derecede bozulmasıyla ilişkili olarak hızlanmış aterosklerozun önemli bir mediatörünün, ADMA olduğu gösterilmiştir. Çünkü bu hastalarda, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve aralıklı hemodiyalizin de kan dolaşımından ADMA'nın eliminasyonunda yetersiz kalması nedeniyle, serum ADMA değerleri yükselmektedir (106).

Hipertansiyon da plazma ADMA seviyelerinin yüksek olduğu tesbit edilen hastalıklardan biridir. Bu yükseklik, hipertansiyonda vasküler disfonksiyon varlığının en erken belirteçlerinden birisidir (56).ADMA, hem renin-anjiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek hem de eNOS'u inhibe edip NO üretimini, dolayısıyla endotele bağımlı vazodilatasyonu bozarak sürece katkı sağlamaktadır (107).

Diyabete bağlı makroanjiopatisi ve kronik vasküler komplikasyonu olan hastalarda bu durum daha belirgin olup (108) morbidite ve mortalitenin major sebebi olduğu ileri sürülmektedir. Lin ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, yüksek glukoza maruz bırakılmış insan endotel hücrelerinde DDAH aktivitesinin baskılandığını ve ADMA'nın biriktiğini göstermişlerdir (109).

Tip I ve Tip II diyabet hastalarında, gestasyonel diyabette ve insülin rezistansı olan bireylerde ADMA düzeyleri yüksek bulunmuştur (108). Tip 2 Diabet hastalarında insülin direnci varlığının en erken belirteçlerinden birisi plazma ADMA düzeylerindeki yükseklikliktir (56).

Literatürde yukarıda belirtilen klinik durumlara ek olarak, obesite, sigara içimi, sedanter yaşam, preeklampsi, Alzheimer hastalığı, karaciğer yetmezliği, siroz (108), şizofreni, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, Behçet hastalığı, hipertiroidi, multipl skleroz ve orak hücreli anemi (56) hastalarında da ADMA artışını bildiren çalışmalar mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu

Bu çalışmada izole sol dal bloğu olan vakalarda ve kontrol bireylerinde ADMA ve NO düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi biyokimya Anabilim Dalı ve Dekanlığının ilgili kurullarından, araştırmanın yapılmasının uygunluğuna dair onaylar alınmıştır. Helsinki Bildirgesi'nde belirtildiği gibi Hastalar ve sağlıklı kontrol bireyleri yapılacak işlemler ve çalışma hakkında bilgilendirilmiştir.

3.1.2. Hasta Seçimi

Hasta grubu (n=30),Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvurmuşve izole sol dal bloğu tanısı almışhastalardan seçildi. Kontrol grubunda yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 30 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografilerinde orta-ileri sol ventrikül hipertrofisi olanlar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olanlar, orta-ileri kapak darlığı ve/veya yetersizliği olanlar, sol ventrikül segmenter kasılma kusuru olanlar, hikâyelerinde daha önce perkütan koroner girişim yapılması veya koroner arter by-pass greft operasyonu olanlar ve EKG'lerinde atriyal fibrilasyon olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner bilgisayarlı tomografi (BT) veya invaziv koroner anjiografi yapıldı. Koroner BT veya invaziv koroner anjiografide >%50 lezyon olanlar çalışmaya alınmadı.

3.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Hasta ve kontrol grubu bireylerden 2 ml venöz kan örneği alınarak etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren antikoagülanlı tüplere aktarıldı. Tüpler soğutmalı santrifüjde +4 ^{o}C'de 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek, elde edilen plazma

ependorf tüplere aktarıldı ve analiz zamanına kadar -80^{o}C'de saklandı. Örneklerin bir defadan fazla dondurulup çözülmemesine, hemoliz veya lipemi bulunmamasına dikkat edildi. ADMA ve NO çalışması öncesi dondurulmuş örneklerin oda sıcaklığında çözünmesi sağlandı.

3.1.4. Çalışmada Kullanılan Alet ve Cihazlar

Saf su cihazı	**MES MP Minipure Su Arıtma Sistemleri**
Derin dondurucular	**Sanyo Ultra Low Temperature Freezer MDF-U281, Jap**
	Uğur USS 374 DTKL, Türkiye
	Arçelik 2031 D, Türkiye
Su banyosu	**Koterman, Germany**
Magnetik karıştırıcı	**Fisher, USA**
Vorteks	**Heidolph Reax Top, Germany**
Santrifüjler	**Hettich Zentrifügen Rotofix 32, Germany;**
	MSE Mikro Centuar Sanyo, U.K.
Otomatik Pipetler	**Epondorf Research Physio Care Concept;**
	Exelpette, Elkay; Medispec-plus
	Perkin Elmer Analyst 800
High Pressure Liquid Chromatography(HPLC)	**Aglent 110 Modüler Sistem**

3.2. Yöntemler

3.2.1. Nitrik Oksit Ölçümü

NO düzeyleri, katalog numarası 780001 olan Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit kullanılarak ölçüldü. İki kademeli bir işlemle total nitrit/nitrat konsantrasyonunu ölçmek için tasarlanmış olan bu kitle çalışmada ilk kademede nitrat redüktaz kullanılarak nitrat nitrite çevrildi. İkinci kademede nitriti koyu mor renkli azo bileşiğine çeviren griess reaktifi eklendi. Bu oluşan renkli bileşiğin absorbansı ölçülerek NO konsantrasyonları saptandı.

NO ölçümü için kullanılan reaktifler aşağıdaki gibidir;

Çalışma Tamponu; Çalışmanın ilk aşamasında örneklerin dilüe edilmesi için kullanılan tampon olup, vial içeriğinin 100 mL distile suda çözülmesiyle hazırlandı.4^0 C' de 2 ay stabildir.

Nitrat Redüktaz: Vial içeriğinin, 1,2 mL çalışma tamponu ile sulandırılmasıyla hazırlandı. Kullanım esnasında buzda tutuldu. Kullanım öncesi -20^0 C 'de muhafaza edildi.

Nitrat Redüktaz Kofaktörleri: Vial içeriğinin, 1,2 mL çalışma tamponu ile sulandırılmasıyla hazırlandı. Kullanım esnasında buzda tutuldu. Kullanım öncesi -20^0 C 'de muhafaza edildi.

Nitrat ve Nitrit Standartları: Her iki vialdeki liyofilize içeriğin disturbansını (püskürmesini) minimize etmek için vial kapakları yavaşça açıldı. Vial içerikleri, birer mL çalışma tamponu ile sulandırıldı. Vortekslendi. Her iki standart, sulandırıldıktan sonra 4^0 C'de 4 ay stabildirler. Donmamasına özen gösterildi.

Griess Reaktifleri (R_1 ve R_2): Kullanıma hazır durumda olduklarından dolayı, herhangi bir işlem yapılmadı. 4^0C 'de muhafaza edildiler.

3.2.1.1. Standart Hazırlama

Temiz bir test tüpüne, 0,9 mL çalışma tamponukonarak, üzerine 0,1 mL Nitrat standardı eklenipkarıştırıldı. Böylece 200µM konsantrasyonundastok standart hazırlanmış oldu. Daha sonra stok standart solüsyonundan gerektiği kadar alınarak konsantrasyonlarısırasıyla 5, 10,15 , 20 , 25 , 30 ve 35 µM olan çalışma standartları hazırlandı.

3.2.1.2. Nitrik Oksit Çalışma Prensibi

1) Kör kuyucuklarına 200µL çalışma tamponu pipetlendi.
2) Numune kuyucuklarına 80 µL numune pipetlendi.

3) Standart ve numune kuyucuklarının her birisine10 ar µL enzim kofaktör karışımı eklendi.

4) Standart ve numune kuyucuklarına 10 ar µL nitrat redüktaz çözeltisi eklendi.

5) Üzerikapakla kapatılan plate, oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi.

6) İnkübasyon sonrası standart ve numune kuyucuklarının her birisine50 µL Griess reagent R_1eklendi.

7) Ara vermeden, standart ve numune kuyucuklarına 50 şer µL Griess reagent R_2eklendi.

8) Oda sıcaklığında, renk değişimi için 10 dakika bekletildikten sonra plate okuyucusu yardımıyla 540 nm' de absorbanslar ölçüldü.

3.2.2. Asimetrik Dimetil Arjinin Ölçümü

ADMA düzeyleri, HPLC yöntemine dayalı kit ile ölçülmüştür. İlk önce plazma örnekleri, kitte mevcut olan katı faz kolonu kullanılarak katı faz ekstraksiyonuyla ekstrakte edildi. Daha sonra elde edilen ekstrakta, 200µL reaktif N, 150µL tampon çözelti, 30µL reaktif J (başlama çözelti), 30µL reaktif L ilave edilerek 20^{o}C 'de 30 dakika inkube edildi. Ardından 150 µL HPLC grade su ilave edilerek HPLC sistemine verildi.

Kramotografik Koşullar:

i. Akış hızı: 1mL/dakika
ii. Enjeksiyon hacmi: 100µL
iii. Kolon: 250mm x 4,6 mm, 5µ yarıçaplı kolon
iv. Floresans dedektör 420nm ekstasyon, 483nm emisyon
v. Kolon basıncı: 90± 10 barr
vi. Analiz süresi: 25 dk

3.2.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizinde SPSS 20,0 (SPSS Inch, Chicago, İlinois) paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler yüzde şeklinde belirtilmiştir. Gruplar arasındaki sayısal değişkenlerin farkını değerlendirmek için student-t testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi, istatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

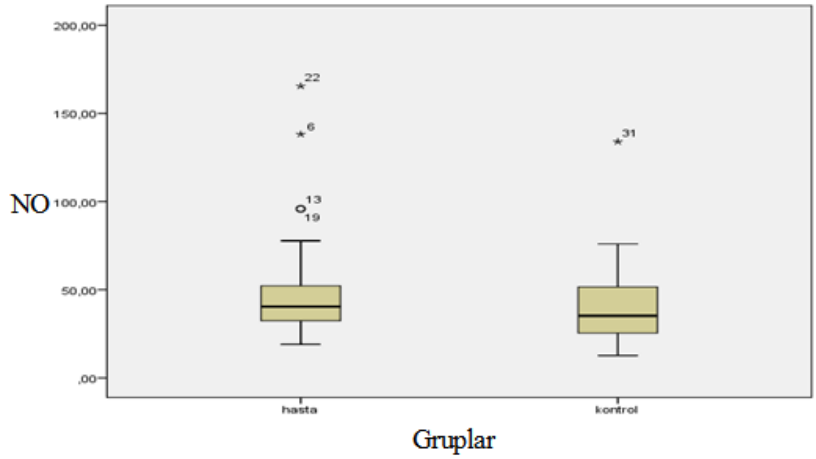
Çalışma, toplam 60 kişi üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bunlardan 30'u hasta grubu, 30'u ise kontrol grubudur. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografilerinde orta-ileri sol ventrikül hipertrofisi olanlar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olanlar, orta-ileri kapak darlığı ve/veya yetersizliği olanlar, sol ventrikül segmenter kasılma kusuru olanlar, hikayelerinde daha önce perkütan koroner girişim yapılması veya koroner arter by-pass greft operasyonu olanlar ve EKG'lerinde atriyal fibrilasyon olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner bilgisayarlı tomografi (BT) veya invaziv koroner anjiografi yapılan ve koroner BT veya invaziv koroner anjiografide >%50 lezyon olanlar çalışmaya alınmamamıştır.

Tümgrubunyaşortalaması 51.7±12.8 yıl idi. Gruba dahil edilen kişilerin%61.8'i (n=37) erkekti. Ayrıcatümgrubun %18.3'ünde diabetes mellitus (DM) (n= 11), % 28.3' ünde hipertansiyon (n=17), %20'sinde sigara kullanımı (n=12) ve %31.7'sinde dislipidemi (n=19) vardı. Tümgrupta boy 1.68±0.81 m, kilo 78±10.4 kg, glukoz 121±7 mg/dL, hemoglobin 12.9±1.55 g/dL ve kreatinin düzeyi 0.93±0.31 mg/dLolarak belirlendi. ADMA düzeylerinin 0.98±0.29 μmol/L (Min-Max: 0.30-1.77) ve NO düzeylerinin46±29 μmol/L olduğu bulundu. Hasta ve kontrol grubuna ait parametreler ile istatistiki değerlendirilmeleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

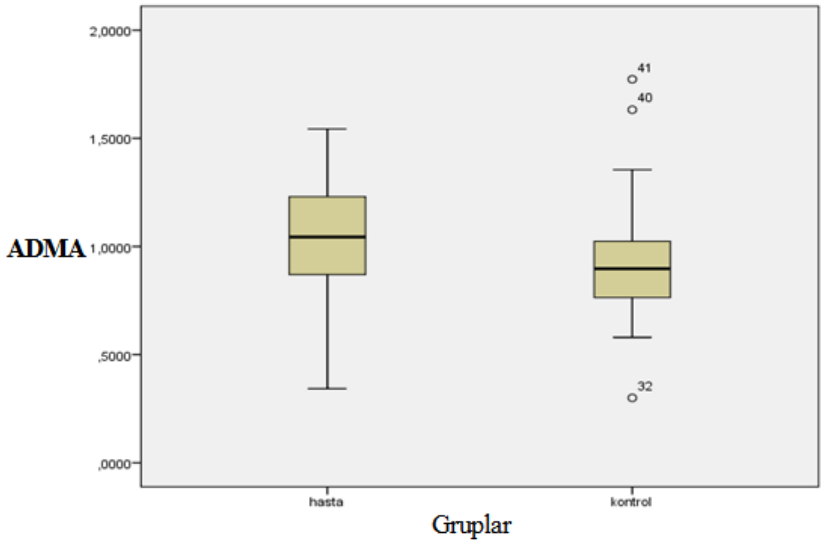
Tablo 4.1. Kontrol Grubu ve Hasta Grubuna ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirilmesi

Değişkenler		Sol Dal Bloğu var (n=30)	Sol Dal Bloğu yok (n=30)	P değeri
Yaş/yıl		52 ±11.9	51±13.8	0.670
Cinsiyet	Erkek %	36.7	40	0.791
	Kadın %	63.3	60	
DM hikâyesi	Evet %	80	83.3	0.739
	Hayır %	20	16.7	
HT hikâyesi	Evet %	70	73.3	0.774
	Hayır %	30	26.7	
Sigara kullanımı	Evet %	83.3	76.7	0.519
	Hayır %	16.7	23.3	
DL hikâyesi	Evet%	66.7	70	0.781
	Hayır%	33.3	30	
Boy metre		1.67±0.81	1.68±0.81	0.671
Kilo kg		80±11,1	76.9±9.6	0.235
Glukoz mg/dL		125±32	117±19	0.304
Hemoglobin g/ dL		12.8±1.54	13.1±1.55	0.555
Kreatinin mg/ dL		0.94±0.30	0.92±0.33	0.806
ADMA μmol / L		1.02±0.26	0.92±0.30	0.183
NO μmol / L		51±33	40±24	0.166

Gruplararasında, yaş, cinsiyet, boy-kilo, DM, HT, sigara, DL gibi klinik özellikler ve glukoz, kreatinin ve hemoglobin gibi biyokimyasal özellikler arasında farklılık gözlenmemiştir. Gruplar arasında hem ADMA (kontrol grubu için 1.02±0.26 µmol/L, hasta grubu için 0.92±0.30 µmol/L, p>0.05) hemde NO düzeyleri açısından (kontrol grubu için 51±33 µmol/L, hasta grubu için 40±24 µmol/L, p>0.05) herhangi bir farklılık bulunamamıştır. (Şekil 4.1 ve 4.2).

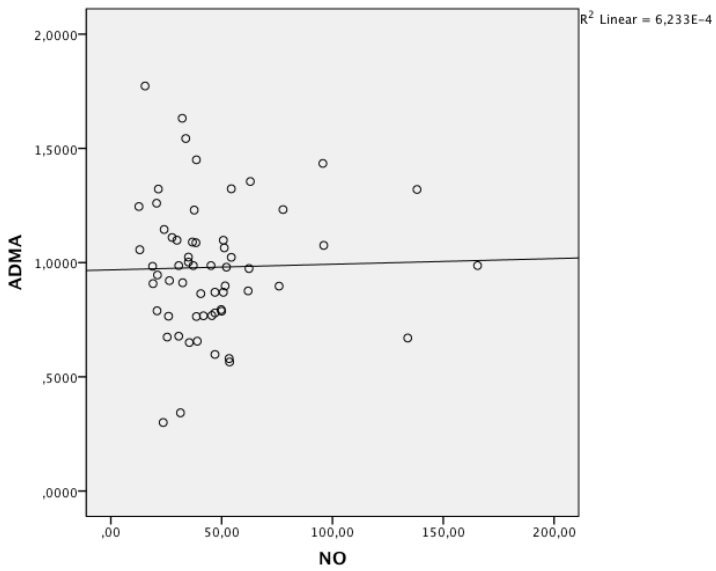


Şekil 4.1. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında NO Düzeylerini Gösteren Grafik



Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında ADMA Düzeylerini Gösteren Grafik

Gruplar toplu olarak değerlendirildiğinde, ADMA ve NO arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (r:0.025, p:0.850) (Şekil 4.3). Benzer şekilde hem hasta grubunda (r:0.139, p:0.465) hemde kontrol grubunda (r:-0.181, p> 0,05) ve ADMA için anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 4.3. Tüm grupta ADMA ve NO Düzeyleri Arasında Korelasyon Grafiği

Tüm grup için yapılan analizde, kadınlar ve erkekler arasında, DM olan ve olmayan gruplar arasında, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında, DL olan ve olmayan gruplar arasında, NO ve ADMA için farklılık tespit edilmedi. Benzer şekilde HT olan ve olmayan gruplar arasında ADMA düzeyi için herhangi bir farklılık yokken, HT olan hastalarda serum NO konsantrasyonu HT olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0,025)(Tablo 4.2).

Benzer analiz hasta grubunda da yapıldı. Analizde, kadınlar ve erkekler arasında, DM olan ve olmayan gruplar arasında, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında, DL olan ve olmayan gruplar arasında, HT olan ve olmayan gruplar arasında NO ve ADMA için farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Tüm Grupta Cinsiyet, DM, HT, Sigara ve DL İçin ADMA ve NO Düzeyleri

Değişken		ADMA düzeyleri µmol / L	P değeri	NO düzeyleri µmol / L	P değeri
Erkek		0.94±0.32	0.512	48±37	0.659
Kadın		0.99±0.26		44±23	
DM	Evet	1.00±0.23	0.763	65.2±46.8	0.131
	Hayır	0.97±0.3		41.7+±22.1	
HT	Evet	0.97±0.21	0.953	60.9±39.05	0.025
	Hayır	0.98±0.31		40.1±22.3	
Sigara	Evet	1.05±0.3	0.307	59±48.1	0.644
	Hayır	0.96±0.28		42.8±21.8	
DL	Evet	0.97±0.28	0.989	44.7±25.4	0.911
	Hayır	0.97±0.29		46.8±31.1	

Tablo 4.3. Hasta Grubunda Cinsiyet, DM, HT, Sigara ve DL için ADMA ve NO Düzeyleri

Değişken		ADMA düzeyleri,µmol /L	P değeri	NO düzeyleri, µmol / L	P değeri
Erkek		0.99±0.29	0.611	59±40	0.292
Kadın		1.04±0.25		46±28	
DM	Evet	1.07±0.13	0.619	65±55	0.265
	Hayır	1.01±0.28		47±25	
HT	Evet	1.03±0.19	0.911	62±45	0.251
	Hayır	1.02±0.29		46±26	
Sigara	Evet	1.07±0.15	0.671	70±60	0.156
	Hayır	1.02±0.28		47±25	
DL	Evet	1.09±0.29	0.354	37±11	0.119
	Hayır	0.99±0.25		58±38	

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler ileti sistemindeki aritmiler, uyarı oluşumu veya oluşan uyarının iletimin bozulması sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Dal blokları, uyarı iletimindeki bozukluk sonucu ortaya çıkkmaktadır.Bu durumun nedeni ise,his demetinin altında uyarı dalgası gecikmesi veya bloke olmasıdır. Buna bağlı olarak, QRS süresi uzamaktadır (>0,12 sn)(19). Bu durumda septum ve sol ventrikül, sağ ventrikül üzerinden yani sağdan sola doğru aktive olur.

Sol dal bloklu kalp yetersizliği olan hastalarda uzun dönemde ölüm, hastaneye sık yatış ve sol ventrikül fonksiyonlarında ilerleyici bozulma gibi istenmeyen olayların sık görüldüğü iyiden iyiye bilinmektedir (110).Ayrıca, son zamanlarda izole sol dal bloğu olan hastalarda da uzun takipte yeni gelişen kalp yetersizliğinin sık olduğu tespit edilmiştir. Ancak izole sol dal bloğunun nasıl kalp yetersizliğine neden olduğu henüz bilinmemektedir. Hipotetik olarak en fazla suçlanan mekanizmalar, sol dal bloğunun indüklediği elektriksel dissenkroniye bağlı mekanik dissenkroni ve endotelyal disfonksiyondur(111).

Uzmanlık tezi olarak hazırlanan bu çalışmada, izole sol dal bloğu olan hastalarda NO ve ADMA düzeylerinin değerlendirilmesiyle endotelyal disfonksiyon ile sol dal bloğu arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır.

Pek çok vasküler hastalıkla ilişkili olan endotel disfonksiyonu, kan damarlarının iç çeperini döşeyen tek hücre tabakalı endotelyumun patolojik durumun, kabaca endotel tarafından sentezlenen vazokonstritör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengesizliği yansıtır (112). Endotel fonksiyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran çok fazla çalışma olmasına rağmen, endotel fonksiyonunu yansıtan ideal bir test henüz belirlenmemiştir. Ancak, en fazla kanıt bulunduran endotel fonksiyon testleri arasında; İntraselüler adezyon molekülü-1, vasküler selüler adezyon molekülü-1 gibi endotelyal adezyon molekülleri, interlökin-6, interlökin-18, tümör nekroz faktör-α gibi sitokinler, endotelin, doku plazminojen aktivatörü, von willebrand faktörü, NO ve ADMA gibi endotelyal markerlar, endotelin reseptör geni, eNOS geni ve adezyon molekül genleri gibi genetik belirteçler, ultrason yardımı ile brakial arterin akım aracılı dilatasyonu,

non-invaziv bir cihaz olan periferik arter tonometrisi ile ölçülen reaktif hiperemi indexi sayılmaktadır(112).

Bu çalışmada, NO ve ADMA düzeyleriyle endotel fonksiyonlarının değerlendirmesi amaçlanmıştır. Kardiyovasküler sistemin çalışmasında görev alan birçok mediyatör ve hormon arasında, NO'in çok önemli rolü bulunmaktadır. Damar düz kaslarında gevşeme yaparak etki eden fizyolojik bir mediatör olan asetilkolin, düz kasa NO aracılığıyla etki yapmaktadır. NO sentezinin veya vasküler düz kas hücrelerinin NO'e cevabının azalması, vazokonst-rüktörlere duyarlılığın veya endotel kaynaklı vazokonstrüktör sentezinin artması, kan akımının vasküler endotel ve düz kaslara uyguladığı mekanik kuvvetin yani sürtünme stresinin aşırı artması sonucu meydana gelen endotelyal hasar, ilk defa Ludmer ve arkadaşları tarafından insan koroner arterlerinde gösterilmiş (32) ve endotel disfonksiyonuna yol açan başlıca mekanizma olduğu vurgulanmıştır (23). Bu disfonksiyon sonucu vazodilatasyonun zayıflaması, vasküler endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin dengelenemeyen aktivasyonu sonucu damardüz kas hücrelerinin kasılma ve proliferasyonlarıyla bir araya gelerek vaskülertonusu artırmaktadır. Aynı zamanda endotel hücrelerinin antitrombotik ve nonadeziv özelliği bozulup trombogenezin aktive olması ve subendotelyal mesafeye lökosit transmigrasyonu endotel hasarını artırarak sürece katkı sağlamaktadır (32).

ADMA ve diğer metil arjininler, hücre yaşam siklusu boyunca, nukleusda RNA oluşumu ve transkripsiyonda rol oynayan nukleoproteinlerin yapısındaki arginin rezidülerinin posttranslasyonel metilasyonuyla oluşan, endotel disfonksiyon efektörü olan moleküllerdir (56). 1970'li yıllardan beri bilinen, fakat 1992 yılında Vallance ve arkadaşları tarafından NOS enzimini inhibe edip NO sentezini azalttığının ortaya konmasıyla dikkatleri üzerine çekmiş bir metabolit olan ADMA hakkında o günden buyana değişik yapılmıştır (56,57).

ADMA düzeyi ile koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, inme, kronik böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, karaciğer yetmezliği gibi kardiyovasküler sistemle direkt ve indirekt ilişkili olan birçok hastalık arasında korelasyon olup olmadığını araştıran çalışmalara literatürde oldukça fazla rastlanmaktadır. Aşağıda bu çalışmalardan birkaçına değinilmiştir.

Klinik aterosklerozlu hastalarda, sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA seviyelerine rastlanmıştır (99). Düşük NO seviyeleri bulunan hastalarda, damar duvarı vazodilatasyonunun bozulması, endotel yapısınınbozulmasını da beraberinde getirmekte, bozulmuş endotel yapısı ile de ateroskleroz oluşumu arasındapozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Bu korelasyon, yapılan değişik çalışmalar sonucu ispatlanmıştır. Bu çalışmalardan birisi olan Azuma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, karotid arterlerine balon uygulanmış, rejenere endotelyuma sahip tavşanlar ile balon uygulaması yapılmamış sağlıklı endotelyuma sahip tavşanlar kullanılmıştır. Operasyon sonucu yapılan ölçümler incelendiğinde, rejenere endotelyumda, sağlıklı endotelyuma göre yüksek ADMA ve düşükintraselüler arjinin seviyeleri saptanmıştır. Bu sonuçlar da bize rejenere endotelyumda DDAH aktivitesinin yetersiz olduğunu ve ADMA'nın metabolize edilemediğini göstermektedir (100).

Saitoh ve arkadaşları (102), yaptıkları çalışmalar sonucu, kronik KKY hastalarının alevlenme dönemlerinde plazma ADMAseviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır. Usui ve arkadaşları da aynı sonuca ulaşmışlardır(103,104).

Yoğun bakımda tedavi altında bulunan ciddi kalp hastalarında yapılmış prospektif bir çalışmada, mortalite riskini belirleyen risk faktörleri içinde ADMA'nın en güçlü belirteç olarak öne çıktığı ve en yüksek ADMA konsantrasyonlarına sahip gruptaki hastalarda mortalite riskinin, daha düşük ADMA konsantrasyonlarına sahip hastalara göre 17 kat artmış olduğu tesbit edilmiştir (93).

Endotel disfonksiyonuna yol açan koroner arter hastalığı ve hipertansiyon birlikteliğinde de plazma NO düzeyleri azalmakta ve ADMA düzeyleri artmaktadır (113). Koroner arter hastalığı ve hipertansiyonun sıklıkla birlikte olduğu koroner arter ektazisinde, NO düzeyleri daha önceki çalışmalarda yüksek olarak bulunmuştur. Koroner arter ektazisi hastalarında genellikle koroner arter hastalığı vardır ve aterosklerozlu endotelden aşırı NO salınımı yapmaktadır. Koroner vasküler dilatasyon nedeninin anjiografik olarak ateroskleroz kanıtı olmadığı halde, asetilkoline bağlı artmış NO üretimi olduğu bildirilmiştir. Aterosklerotik damarların asetilkolin ile stimülasyonuyla paradoksik vazokonstriksiyon görülebilir. NO'nun asetilkolin ile

stimülasyonu sonucu biyoyararlılığı azalmakta, güçlü bir endotel vazokonstriktör molekül olan endotelin baskın hale geçmekte ve vazokonstrüksiyon oluşmaktadır (114).

Önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olan hiperlipidemi ile serum NO ve ADMA düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırançalışmalar da yapılmıştır (115, 116). Bu araştırmalardan birisinde, hiperkolesterolemili hastalarda yüksek serum ADMA düzeylerinin oksidatif stresle ilişkiliolduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 6 haftalık rosuvastatin tedavisi ile ADMA düzeylerinde azalma sağlanmış ve endotel fonksiyonlarında düzelme olduğuortaya çıkarılmıştır (115).

Oğuz ve Uzunlulu'nun yaptığı bir çalışmada ise yine kardiyovasküler hastalık öncüsü olabilen metaboliksendrom tanısı konan hastalara fluvastatin tedavisi verilmiş ve bu hastalarda endotelfonksiyonlarının göstergesi olan serum ADMA düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada endotel disfonksiyonu ile ilişkili durumlarda serum ADMA düzeylerinin azaltılmasının tedavinin esas amacı olması gerektiği belirtilmiştir (116).

Böger ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise genç, asemptomatik hiperkolesterolemili kişilerde serum ADMA düzeylerinin yüksek olduğu ve yüksek ADMA düzeylerinin bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyon ve azalmış idrarnitrat atılımı ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu kişilere intravenöz L-argininfüzyonu ile ADMA düzeylerinde azalma ve endotel fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir (117).

Son yıllarda ateroskleroz konusunda NO metabolizması özellikle yoğun araştırma konusu olmuştur. NO, vazodilatasyonun yanında, monosit ve lökositlerin endotele adezyonunun, platelet adezyon ve agregasyonunun, damar duvarında süperoksid radikallerin birikiminin ve LDL oksidasyonunun inhibe edilmesinin ve vasküler düz kas proliferasyonu gibi fonksiyonları ile vasküler duvarın antitrombotik özelliklerine katkıda bulunmaktadır (118, 119, 120, 121).

NO düzeyleri ve biyolojik aktivitesi, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda azalmaktadır (117). Bu durumun kronikleşmesi sonucunda ise, vasküler medial kalınlaşma ve miyo-intimal hiperplazi oluşmakta (122), vasküler lezyon gelişimi

hızlanmaktadır. Aterosklerozun başlaması ve progresyonunda zaman geçtikçe NO yetersizliği daha çok suçlanmaktadır (117). Son zamanlarda yapılan araştırmalar endotelyal vazodilatör fonksiyonun kaybının kardiyovasküler olayların ön habercisi olduğunu kanıtlamıştır (117,122). Endotelyal L-arginin-NO yolundaki yetersizlik, sigara, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, gibi risk faktörleri ile birlikte kardiyovasküler hastalığa neden olan anahtar moleküler mekanizma olarak yaygın kabul görmektedir. L-arginin-NO sentez yolundaki değişikliklerle oluşan endotel disfonksiyonu, NO sensitivitesinde azalma, NO yarı ömründe kısalma, NOS ekspresyonunda azalma gibi farklı mekanizmalara bağlı olabilir (122).

ADMA-NO düzeyi ile sol dal bloğu ilişkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya ise literatürde rastlanmamıştır. Bu ilişkiyi araştırmak için yaptığımız çalışmada, izole sol dal bloğu olan hastalarda, ADMA ve NO düzeylerinin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği, dolayısıyla ADMA ve NO ile endotelyal disfonksiyonun arasında bir ilişkinin olmadığı ortaya çıkarılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, izole sol dal bloğu olan hastalarda NO ve ADMA düzeyleri, kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.

2. İzole sol dal bloğu olan hastalarda NO ve ADMA ile değerlendirilen endotel fonksiyonlarının normal olduğunu göstermekte, ancak endotel disfonksiyonunu tamamen dışlamamaktadır.

3. İzole sol dal bloğu olan hastalarda, endotel fonksiyonlarını gösteren NO ve ADMA yanısıra diğer belirteçlerin de değerlendirildiği başka çalışmalar yapılabilir.

4. Çalışma populasyonunun görece olarak küçük olması çalışma sonuçlarının genelleştirilmesini engelleyebilir. Hasta sayısı daha büyük çaplı olan populasyonlarda test edilmesi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi, 4.Baskı. Ankara, ODTÜ Yayıncılık, *2008; 141-154.*

2. Hatipoğlu ES, Doğruyol Ş, Kervancıoğlu P. Bölüm 3 Toraks (Göğüs) 11 Göğüs Boşluğu. İçinde; Klinik Anatomi, Yıldırım M (Çeviri editörü). Clinical Anatomy for Medical Students, Snell RS. 6.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 77-137.

3. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2.Cilt, 4.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2006; 9-11.

4. İçke Ç. Bölüm 6 Dolaşım Sistemi. İçinde; Gövsa Gökmen F (editör). Sistematik Anatomi, 2. Baskı. İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2008; 241-266.

5. Uçak D. Elektrokardiyografi, 5.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 10.

6. Dikmenoğlu NH. Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp. İçinde; Tıbbi Fizyoloji, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physıology, Guyton AC, Hall JE. 1.Baskı, İstanbul, Yüce Yayımları A.Ş. ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 96-106.

7. Dikmenoğlu NH. Kalbin Ritmik Uyarılması. İçinde; Tıbbi Fizyoloji,Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ (Çeviri editörleri). Textbook of Medical Physıology, Guyton AC, Hall JE. 1.Baskı, İstanbul, Yüce Yayımları a.ş. ve Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 107-112.

8. Yeğen B, Aydın Z, Alican İ. Kalp ve Dolaşım. İçinde; Renkli Fizyoloji Atlası, Çavuşoğlu H (Çeviri editörü). Tacschenatlas der Physiologie, Despopoulos A, Silbernagl S. 4.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayınları, 1997; 164-166.

9. Alkaç Üİ, Özbek M, Erbaş D. İçinde; Vander İnsan Fizyolojisi, Demirgören S (çeviri editörü). Vander's Human Physiology, Widmaier EP, Raff H, Strang KT. 10. Baskı,İzmir,İzmirGüvenKitabevi,2010;395.

10. Abrahams P. Physiology, 2th ed. London, Amber Books Ltd., 2009; 37.

11. Uzuner K. Kardiyovasküler Düzenleyici Mekanizmalar. İçinde; Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, Gökbel H, Okudan N, Gergerlioğlu HS, Belviranlı M, (çeviri

editörleri). Ganong's Review of Medical Physiology, Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. 23.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2011; 556.

12. Baştuğ M. Kalbin Elektriksel Etkinliği. İçinde; Fizyoloji, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, (çeviri editörü). Physiology, Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. 5. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008; 287.

13. Güner G. Kas Dokusu Biyokimyası. İçinde; Onat T, Emerk K (editörler). Temel Biyokimya, 2.Baskı. İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1997; 892-911.

14. Murray RK. Muscle and the Cytoskeleton. In; Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weıl PA (eds). Harper's Illustrated Bıochemıstry, 28th ed. New York, Mc Graw Hill Medical, 2009; 545-565.

15. Özgünen KT. Dinlenim ve Egzersiz Sırasında Kas Metabolizması. İçinde; Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım, İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (Çeviri editörleri). Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach, Smith C, Marks AD, Lieberman M. 2.Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 862-880.

16. Oktay G. Memeli Metabolizmasının Entegrasyonu ve Hormonal Regülasyonu. İçinde; Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Kılıç N, (çeviri editörü). Lehninger Principles of Biochemistry, Nelson DL, Cox MM. 3. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık,2005;869-903.

17. Tokullugil HA. Glikoliz. İçinde; Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden; Biyokimya, Ulukaya E, (Çeviri editörü). Lippincott's Illustrated Reviews; Biochemistry, Harvey RA, Champe PC, Ferrier DR. 3.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,2007;101.

18. Kütük Ö. Kolesterol ve Steroid Metabolizması. İçinde; Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden; Biyokimya, Ulukaya E, (Çeviri editörü). Lippincott's Illustrated Reviews; Biochemistry, Harvey RA, Champe PC, Ferrier DR. 3.Baskı, İstanbul, NobelTıpKitabevleri,2007;217-242.

19. Acartürk E. Pratik Elektrokardiyografi, 5.Baskı. İstanbul, Kare Yayınları, 2005; 133-241.

20. Park MK, Guntheroth WG. How to Read Pediatric ECGs. Çeviri; Aslanger EK. Pediatrik EKG Nasıl Okunur, 4.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 91.

21. Uçak D. Elektrokardiyografi, 5.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000;199-

221.

22. Erdem S. Ventrikül İletim Bozuklukları. İçinde; Pediyatrik Kardiyoloji, Özbarlas N, (Çeviri editörü). Pediatric Cardiology for Practitioners, Park MK. 5.Baskı, Adana, Adana Nobel Kitabevi, 2009; 57-60.

23. Zoghi M, Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu. Ana Kar Der2002;2;142-7.

24. Torun E, Bayram F. Endokrin bir organ olarak endotel ve endotelin hipertansiyondaki rolü. Erciyes Tıp Dergisi 2004; 26(3); 126-31.

25. Aslan D.Epitel Doku ve Endotel. İçinde; Onat T,Emerk K,Sözmen EY. İnsan Biyokimyası. 2.Baskı. Ankara. Palme Yayıncılık. 2006. 629-648.

26. Lüscher TF, Barton M. Biology of theendotelium. Clin Cardiol 1997; 20(11 Suppl2); 3-10.

27. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. Curr Opin Lipidol 2001; 12(4);383-9.

28. Vallance P. Endothelial function and nitric oxide; clinical relevance. Heart 2001; 85;342-50.

29. Jean Davignon and Peter Ganz. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Circulation 2004; 109; III-27-III-32.

30. Robert M.F. Wever, PharmD; Thomas F. Luscher, MD; Francesco Cosentino, MD; Ton J. Rabelink, MD. Atherosclerosis and the Two Faces of Endothelial Nitric Oxide Synthase. Circulation 1998; 97;108-112.

31. Drexler H. Endothelial as a therapeutic target in heart failure. Circulation 1998;98;2652-55.

32. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med. 315 1986; 1046-1051.

33. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, Luscher T. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis.Circulation1998;97;2494-8

34. Bülbül A, Soylu M. Nitrik oksitin kalp damar sistemi üzerine etkileri. Vet HekimDerg,2008,79(2);49-54.

35. S. Moncada. Adventures in vascular biology; a tale of two mediators. Phil. Trans.

R.Soc.2006;361;735-759.

36. Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksitin Etkileri ve Patolojik Rolleri. Turgut Özal Tıp MerkeziDergisi1997;4(4);453-61.

37. Tuncer A. Normal Diyet ve Metioninden Zengin Diyetle Beslenen Sıçanlarda Serum Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Düzeyleri Üzerine Vitamin E, Vitamin C, Vitamin B_6 ve Folik Asidin Etkileri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Edirne; Trakya Üniversitesi, 2008.

38. Calver A, Collier J, Vallance P (1993); Nitric oxide and cardiovascular control. Experimental Physiology., 703, 303-326.

39. Erbaş D. (1997) Nitric oxide in health, Turk J Med Sci., 27, 501-507.

40. Dökmeci İ. Nitrik Oksit ve NO-mimetik vazodilatörler. Farmakoloji Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri 2000; 305-314.

41. Kone BC (2001); Moleculer biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases.CardiovascRes.,55,429-441.

42. Stuehr DJ, Cho HJ, Kwon NS, Wiese MF, Nathan CF (1991); Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase; an FAD-and FMN-containing flavoprotein. Proc.Natl.Acad. Sci.USA., 88, 7773-7777.

43. Özkan M, Yüksekol İ. Nitrik oksit ve Akciğerler. Toraks Dergisi, 2003; 4(1); 88-94.

44. Stuehr DJ. Enzymes of the L-arginine to nitric oxide pathway. The journal of nutrition 2004;134; 2748 S-2751 S.

45. Messina LM, Brevetti LS, Chang DS, et. al. (2002). Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia; invited commentary, Journal of Controlled Release 78, 285-294.

46. Ari H, Ari S, Erdoğan E, Tiryakioğlu O, Üstündağ Y, Huysal K, Koca V, Bozat T. A novel predictor of restenosis and adverse cardiac events; asymmetric dimethylarginine. Heart Vessels (2010) 25; 19-26.

47. Rees DD, Palmer RM, Moncada S (1989); Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Proc.Natl.Acad.Sci USA., 86, 3375-3378.

48. Ignarro LJ (1989); Endothelium-derived nitric oxide; actions and properties.

FASEB J., 3, 31-36.

49. Bath PMW, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RM, Martin JF (1991); Nitric oxide and prostacyclin; divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. Arterioscler Thromb., 11, 254-260.

50. Benjamin N, Datton JAE, Rııter JM Human vascular smooth muscle cells inhibit platelet aggregation when incubated with glyceryl trinitrate; evidence for generation of nitric oxide. Br.J.Pharmacol. 1991; 102, 847-850.

51. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide; mechanisms and therapeutic potential. Cardiovasc Reserch 2002; 55, 250-260.

52. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease; Focus on the endothelium. Clin. Chem. 1998; 44, 1809-1819.

53. Noiri E, Hu Y, Bahou W, Goligorsky S. Permissive role of nitric oxide in endothelium-induced migration of endothelial cells. J Biochem Chem. 1997; 272, 1747-1752.

54. Thum T, Tsikas T, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogeneus nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. J Am Coll Cardiol. 2005; 46; 1693-1701.

55. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC (2000); Effects of nitric oxide in septic shock. Am. J. Resir. Crit. Care Med., 161, 1781-1785.

56. Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E, Akgül EÖ, Çaycı T. Asimetrik dimetilarjininin metabolizması ve klinik önemi. Türk Biyokimya Dergisi 2012; 37(1);99-105.

57. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. (1989) Purification and properties of a new enzyme; NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. J Biol. Chem. 264; 10205-10209.

58. Dice JF, Walker CD (1979) Protein degradation in metabolic and nutritional disorders. Ciba Found Symp 75;331-350.

59. Garlick PJ, Waterlow JC, Swick RW (1976) Measurement of protein turnover in rat liver. Analysis of the complex curve for decay of label in a mixture of proteins. Biochem J 156; 657-663.

60. Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). Eur J Clin Pharmacol (2006) 62;33-38.

61. Böger RH, Ron ES. L-Arginine Improves Vascular Function by Overcoming the Deleterious Effects of ADMA, a Novel Cardiovascular Risk Factor. Alternative Medicine Review 2005; 10(1); 14-23.

62. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transport I and endothelial nitric oxide synthase may explain the arginine paradox. J Biol Chem 1997; 272; 31213-6.

63. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimetylarginine; dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24; 1023-30.

64. Sen N, Ozlu MF, Akgul EO, Kanat S, Cayci T, Turak O, Yaman H, Sokmen E, Ozcan F, Maden O, Demir AD, Covic A, Kanbay M. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion. Atherosclerosis 219 (2011) 304-310.

65. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J et al. (2003) Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23; 1455-59.

66. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, et al. (2004) Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. Circulation; 109; 172-177.

67. Clarke S. Protein methylation. Curr Opin Cell Biol 1993;5;977-983.

68. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogeneus inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992;339;572-575.

69. Boffa LC, Karn J, Vidali G, Allfray VG (1977) Distribution of NG,NG-dimethylarginine in nuclear protein fractions. Biochem Biophys Res Commun 74;969-976.

70. Brahms H, Raymackers J, Union A, de Keyser F, Meheus L, Luhrmann R (2000) The C-terminal RG dipeptide repeats of the spliceosomal Sm proteins D1 and D3 contain symmetrical dimethylarginines, which form a major B-cell epitope for anti-Sm autoantibodies. J Biol Chem 275;17122-17129.

71. Baldwin GS, Carnegie PR (1971) Isolation and partial characterization of methylated arginines from the encephalitogenic basic protein of myelin. Biochem J 123;69-74.

72. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 333;664-666.

73. Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. (2003) The DDAH/ADMA/NOS pathway. Atherosclerosis Supplements 4;33-40.

74. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P et al. (2003) Folic asid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. Br J Nutr. 89;359-63.

75. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Dimethylarginine; pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties and identify with alanine; glyoxylate aminotransferase 2. J Biol Chem 1990;265; 20938-45.

76. Fickling SA, Holden DP, Cartwright JE, Nussey SS, Vallance P et al. (1999) Regulation of macrophage nitric oxide synthesis by endothelial cells; a role NG dimethylarginine. Acta Physiol Scand.; 167; 145-150.

77. Teerlink T. (2005) ADMA metabolism and clearance. Vascular Medicine. 10;S 73-81.

78. Murray-Rust J, Leiper J, McAlister M, Tilley S, Santa Maria J et al. (2001) Structural insights in to the hydrolysis of cellular nitric oxide synthase inhibitors by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Nat Struct Biol. 8; 679-683.

79. Leiper J, Murray-Rust J, McDonald N, Vallance P (2002) S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity; further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Proc Natl Acad Sci USA 99; 13527-13532.

80. Mark F, McCarty. Medical Hypotheses 2004; 63; 699-708.

81. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway; role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001; 104; 2569-75.

82. Leiper J, MacAllister R, Whitley G, Santa Maria J, Chubb A et al. (1999) Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deiminases.

Biochem J. 343;209-214.

83. John P. Cooke. Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20;2032-2037.

84. Knipp M, Charnock JM, Garner CD, Vasak M (2001) Structural and functional characterization of the Zn II site in dimethylargininase-1 (DDAH-1) from bovine brain. Zn II release activates DDAH-1. J Biol Chem. 276;40449-40456.

85. Forbes SP, Druhan LJ, Guzman JE, Parinandi N, Zhang L et al. (2008) Mechanism of 4-HNE mediated inhibition of hDDAH-1;implications in no regulation. Biochemistry 47 (6);1819-26.

86. Pope AJ, Karuppiah K, Cardounel AJ Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. Pharmacol Res. 2009; 60 (6);461-5.

87. Reade MC, Clark MF, Young JD, Boyd CA Increased cationic amino acid flux through a newly expressed transporter in cells overproducing nitric oxide from patients with septic shock. Clin Sci. 2002; 102;645-50.

88. Mendes Ribeiro AC, Brunini TM, Ellory JC, Mann GE. Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. Cardiovasc Res. 2001; 49;697-712.

89. Kaye DM, Ahlers BA, Autelitano DJ, Chin-Dusting JP. In vivo and in vitro evidence for impaired arginine transport in human heart failure. Circulation 2000; 102; 2707-12.

90. Wilcken D.E.L., Sim A.S., Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism. Molecular Genetics and Metabolism 2007; 91,309-317.

91. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease; a prospective study. Lancet 2001 358;2113-17.

92. Siroen MP, Warle MC, Teerlink T, Nijveldt RJ, Kuipers EJ et al. The transplanted liver graft is capable of clearing asymmetric dimethylarginine. Liver Transpl 2004;10; 1524-30.

93. Nijveldt RJ, Teerlink T, van der Hoven B, Siroen MPC, Kuik DJ et al.

Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients; high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. Clin Nutr 2003;22;23-30.

94. Nijveldt RJ, Teerlink T, van Leeuwen PA. The asymmetrical dimethylarginine (ADMA) multiple organ failure hypothesis. Clin Nutr. 2003 22 (1); 99-104.

95. Wang J, Sim AS, Wang XL, et al. Relation between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. Atherosclerosis 2006; 184; 383-388.

96. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1999; 33;652-658.

97. Krzyzanowska K, Woltz M, Mittermayer F, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007; 30; 1834-1839.

98. Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. Am J Cardiol 2005; 95; 729-733.

99. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Boger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease; Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. J AmSoc Nephrol 1999; 10; 594-600.

100. Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in endstage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004; 15; 77-80.

101. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. Ann intern Med 1998; 128; 262-9.

102. Saitoh M, Osanai T, Kamada T, Matsunaga T, Ishizaka H, Hanada H, Okumura K. High plasma level of asymmetric dimethylarginine in patients with acutely exacerbated congestive hearth failure; role in reduction of plasma nitric oxide level. Heart Vessels 2003; 18(4); 177-82.

103. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Increased

endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. Life Sci 1998; 62(26); 2425-30.

104. Wagner L, Riggleman A, Erdely A, Couser W, Baylis C. Reduced nitric oxide synthase activity in rats with chronic renal disease due to glomerulonephritis. Kidney Int 2002; 62(2); 532-6.

105. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in and-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol 2002; 13; 490-96.

106. Napora M, Graczykowska A, Prochniewska K, Zdrojewski Z, Calka A, Gorny J, Stompor T. Relationship between serum asymmetric dimethylarginine and left ventricular structure and function in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. Pol Arch Med Wewn, 2012, 122(5); 226-234.

107. Işıklar ÖÖ, Mutaf I. Asimetrik Dimetilarjinin ve Klinik Önemi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2010; 8(2); 75-89.

108. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik Dimetil Arjinin ve Klinik Önemi. Selçuk Tıp Dergisi 2009; 25 (2); 107-115.

109. Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. Circulation. 2002; 106:987-992.

110. Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, van Veldhuisen DJ, Stellbrink C, Koberf L, Cazeau S, Ritter P, Maggioni AP, Ferrari R, Lechat P. Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9 (1): 7-14.

111. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thebault C, Behar N, Mabo P, Daubert JC. Resolution of Left Bundle Branch Block–Induced Cardiomyopathy by Cardiac Resynchronization Therapy. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (10); 1089-1095.

112. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, Lerman A, Mancia G, Oliver J, Pessina A, Rizzoni, DamianoR, Gian P, Salvetti A, Schiffrin E, Taddei S, Webb D. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2005 Jan; 23 (1) :7-17.

113. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardıovascular Research 2003;59:824-833.

114. Sorrel VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia. Lancet 1996;347:136-37.

115. Lu T-M, Ding Y-A, Leu H-B et all. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. The American Journal of Cardiology 2004;94:157-161.45

116. Oguz A, Uzunlulu M. Short term fluvastatin treatment lowers serum asymmetric dimethylarginine levels in patients with metabolic syndrome. Int Heart J 2008;49(3):303-311.

117. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998;98:1842-1847.

118. Paiva H, Laakso J, Ruokonen I, Luomala M et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA), nitrate and the indices of low- density lipoprotein oxidation. Clin Chim Acta 2006;371:97-101.

119. Wang D, Strandgaard S, Iversen JS, Wilcox CS. Asymmetric Dimethylarginine, Oxidative Stress and Vascular Nitric Oxide Synthase in Essential Hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008;295:1152-56.

120. Yada T, Kaji S, Akasaka T et all. Changes of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide, tetrahydrobiopterin, and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction by medical treatments. Clin Hemorheol Microcirc 2007;37(3):269-76.

121. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. Circ J 2003;67: 305-311.

122. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arteriocler Thromb Vasc Biol 2000;20: 2032-2037.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İZOLE SOL DAL BLOĞU OLAN KALP HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN GÖSTERGESİ OLARAK ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA)

Dr. Halil İbrahim YILMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 22.06.2013

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 14.11.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.11.2015

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nuri BAKAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nuri BAKAN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatih AKÇAY

Jüri üyesi : Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ali ŞAHİN

Prof. Dr. Ebubekir BAKAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

KASIM-2013
ERZURUM