

**T.C  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN AORTUNDA KASILMA – GEVŞEME MEKANİZMASI  
ÜZERİNE KLOPIDOGRELİN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Orhan TARHAN**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Murat ÖZGÜLER**

**ELAZIĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

### DEKAN V.

Bu Tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Oktay BURMA

### Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Murat ÖZGÜLER

### Danışman

### Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve akademik tecrübesiyle, duruşuyla bana daima yol gösteren Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oktay BURMA'ya, değerli hocam Doç. Dr. Ayhan UYSAL'a ve uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim Murat ÖZGÜLER'e, tezimin her aşamasında bana yardımcı ve destek olan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Emine KAÇAR'a, Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İhsan SERHATLIOĞLU'na, FÜDAM sorumlu veteriner hekimi Öğr. Gör. Özgür BULMUŞ'a, Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Fatih TAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim esnasında beraber çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma ayrıca dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi, özverileri, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim aileme tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Bir tienopiridin türevi olan klopidogrel, adenozin difosfat ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Klopidogrel in aterotrombotik olayları azalttığı, inme, miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanıldığı, ayrıca perkutan koroner müdahale sonrası stent trombozu oluşma sıklığını da azalttığı görülmüştür.

Bu çalışmada 12-14 haftalık 300-350 gr ağırlığındaki erkek winstar cinsi sıçanlarda klopidogrel in sıçan aort kontraksiyonları üzerindeki olası etkisi araştırılmıştır.

Çalışmada 10 nM ve 100 nM kümülatif olmayan dozlarda klopidogrel uygulamasının sıçan aort kasılma-gevşeme mekanizması üzerindeki olası etkisi izole organ banyosu kullanılarak test edildi. Çalışmanın sonucunda klopidogrel in sıçan aortunda fenilefrin ile indüklenen kontraksiyonları 10 nM’de daha anlamlı olmak üzere 10 nM ve 100 nM dozda doz bağımsız istatistiki olarak anlamlı şekilde inhibe ettiği gözlenirken ( $p<0.05$ ) ; endotel bağımsız sıçan aortunda gevşeme yapan sodyum nitroprusid uygulamasında ise klopidogrel in doz bağımlı olarak 10 nM’de etki göstermediği, 100 nM dozda istatistiki olarak anlamlı şekilde gevşemeyi kolaylaştırdığı gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Sıçan aortunda endotel bağımlı gevşeme yapan asetilkolin uygulandığında ise klopidogrel in doz bağımsız olarak 10 nM de istatistiki olarak anlamlı bir şekilde gevşemeyi kolaylaştırdığı ( $p<0.05$ ) ; 100 nM dozda ise herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular klopidogrel in doz bağımlı olarak sıçan aort kontraksiyonlarını inhibe ettiğini, gevşeme protokolü incelendiğinde de gevşemeyi hem endotel bağımlı hem de endotel bağımsız olarak kolaylaştırdığı yönündedir. Klopidogrel in sıçan aortu üzerindeki bu etkileri nedeniyle klinik tedavide bir antiagregan olarak kullanım dışında daha ileri çalışmalar yapılarak antihipertansif etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Klopidogrel, aort, kasılma, gevşeme, sıçan

## ABSTRACT

### THE EFFECT ON CONTRACTION-RELAXATION MECHANISM OF CLOPIDOGREL IN RAT AORTA

As a thienopyridine derivation clopidogrel is an inactive prodrug which inhibits adenosine diphosphate induced thrombocyte aggregation. Clopidogrel is used in the reduction of atherothrombotic events, in stroke, myocardial infarction and in the treatment of cardiovascular diseases. Furthermore, it is observed that it reduces stent restenosis after percutaneous coronary intervention. In this study, the potential effects of clopidogrel on aortic contractions of 12-14 week 300-350 g weight male Wistar rats were researched.

In the study by using an isolated organ bath, the potential effects of non-cumulative 10 nM and 100 nM doses of clopidogrel on the contraction-relaxation mechanism of rat aorta were tested. As a result of the study, we observed that while clopidogrel dose-independently statistically significantly inhibited phenylephrine-induced contraction of rat aorta with 10 nM and 100 nM doses (more significantly with 10 nM dose). With the application of sodium nitroprusside, which causes endothelium-independent relaxation on rat aorta, clopidogrel dose-dependently had no effect at 10 nM dose while it facilitated relaxation statistically significantly at 100 nM dose ( $p < 0.05$ ). When we applied acetylcholine, which causes endothelium-dependent relaxation on rat aorta, clopidogrel dose-independently facilitated relaxation statistically significantly at 10 nM dose ( $p < 0.05$ ) while it had no effect at 100 nM dose.

With findings obtained as a result of the study, we observed that clopidogrel dose-independently inhibits contractions of rat aorta and when relaxation protocols were examined, it was observed that clopidogrel facilitates relaxation both endothelium-dependently and independently. Due to these effects of clopidogrel on rat aorta, it gives rise to the thought that with further studies, except its usage in clinical treatment as an anti-aggregant, it may have antihypertensive effects.

**Key words:** Clopidogrel, aorta, contraction, relaxation, rat.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Sıçanlarda Aort Anatomisi	2
1.2. Düz Kaslar	3
1.2.1. Düz Kas Kasılmasının Mekanizması	4
1.2.1.1. Düz Kas Kasılmasının Kalsiyum İyonları ile Düzenlenmesi	4
1.2.1.2. Kasılmanın Düzenlenmesi	5
1.2.1.3. Miyoplazmik Kalsiyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi	6
1.2.1.4. Sarkolemma	8
1.2.2. Düz Kasta Zar Potansiyelleri	8
1.2.2.1. Düz Kas Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanallarının Önemi	8
1.2.3. Vasküler Düz Kas Yapısı ve Vasküler Düz Kas Hücreleri	9
1.3. Kan Akımı	10
1.3.1. Kan Akımının Kontrolü	11
1.3.2. Nitrik Oksit	13
1.3.3. Kan Akımının Kontrolünde Etkili Diğer Ajanlar	14
1.3.3.1. Vazokonstrüktör Ajanlar	14
1.3.3.2. Vazodilatatör Ajanlar	15
1.4. Kan Basıncı	16
1.4.1. Kan Basıncının Kontrolü	17
1.4.1.1. Kan Basıncının Kısa Süreli Kontrolü	17
1.4.1.1.1. Sempatik sinir sistemi	17

1.4.1.1.2. Parasempatik sinir sistemi	17
1.4.1.2. Kan Basıncının Uzun Süreli Kontrolü	19
1.5. Hipertansiyon	21
1.5.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması	21
1.5.2. Hipertansiyonun Etyolojisi	22
1.5.2.1. Birincil (Esansiyel) Hipertansiyon	23
1.5.2.2. İkincil (Sekonder) Hipertansiyon	23
1.5.3. Hipertansiyonun Prevalansı	24
1.5.4. Hipertansiyonun Başlıca Belirtileri	25
1.5.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları	26
1.5.6. Hipertansiyonun Tedavisi	26
1.6. Klopidoğrel	28
1.6.1. Klopidoğrel'in Etki Mekanizması	29
1.6.2. Klopidoğrel'in Farmakokinetiği	32
1.6.3. Klopidoğrel'in Formları	32
1.6.4. Klopidoğrel'in Klinik Kullanımı ve Çalışmaları	33
1.6.5. Klopidoğrel ile tedavide beklenen yan etkiler	35
1.6.6. Klopidoğrel Direnci	36
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>38</b>
2.1. Denek Seçimi ve Gruplar	38
2.2. Deney Protokolü	38
2.2.1. Kasılma protokolü	38
2.2.2. Gevşeme Protokolleri	39
2.2.2.1. Asetilkolin İle Gevşeme Protokolü	39
2.2.2.2. Sodyum Nitroprusid İle Gevşeme Protokolü	39
2.3. Krebs Solüsyonu	40
2.4. Deney Düzenegi	40
2.4.1. Oksijenkarbondioksit kaynağı	41
2.4.2. Organ banyosu	41
2.4.2.1. Krebs Solüsyonunun Depolandığı Kısım	41
2.4.2.2. Organ Banyosu Hazneleri	41
2.4.2.3. Kanal ve Kapak Sistemi	41

2.4.2.4. İzometrik Transduser	41
2.4.2.5 Termosirkülatör	42
2.4.2.6. Amplifikatör	42
2.4.2.7. Kayıt ünitesi	42
2.4.2.8. Oksijen Tüpü	42
2.5. İstatistiksel Metod	42
<b>3. BULGULAR</b>	<b>44</b>
3.1. Kasılma Protokolü Bulguları	44
3.2. Gevşeme Protokolü Bulguları	45
3.2.1. Sodyum Nitroprusid ile Gevşeme Protokolü Bulguları	47
3.2.2. Asetilkolin Gevşeme Protokolü Bulguları	49
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>68</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Onsekiz yaş ve üzeri erişkinler için kan basıncı düzeylerinin sınıflandırılması	22
<b>Tablo 2.</b>	Kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması	22
<b>Tablo 3.</b>	Tiplerine göre hipertansiyon etiyojisinde rol alan faktörler	24
<b>Tablo 4.</b>	Klopidogrel ile tedavide beklenen yan etkiler	36
<b>Tablo 5.</b>	Krebs solusyonu içeriği mM/L	40
<b>Tablo 7.</b>	Aort kesiti üzerindeki FNF'nin kasılma gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler	45
<b>Tablo 8.</b>	SNP'nin aort kesiti üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 10 nM klopidogrelle cevabı	47
<b>Tablo 9.</b>	SNP'nin aort kesiti üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler	48
<b>Tablo 10.</b>	Ach'nin aort kesiti üzerindeki kontrol gevşeme değerleri ve 10 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler	49
<b>Tablo 11.</b>	Ach'nin aort kesiti üzerindeki üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler	50

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	Sıçanlarda Aort Anatomisi	3
<b>Şekil 2.</b>	Arter duvarının yapısı	9
<b>Şekil 3.</b>	Klopidogrel kimyasal yapısı	29
<b>Şekil 4.</b>	Klopidogrel uzaydaki görünümü	29
<b>Şekil 5.</b>	Klopidogrel antitrombosit aktivitesinde görev alan enzim ve reseptörler	31
<b>Şekil 6.</b>	İzole organ banyosu genel görünüm	43
<b>Şekil 7.</b>	Grup II'deki FNF ile kasılma kontrol değerleri ve 10 nM klopidogrel ilavesi sonrası oluşan kasılma eğrisi	46
<b>Şekil 8.</b>	Grup II'deki FNF ile kasılma kontrol değerleri ve 100 nM klopidogrel ilavesi sonrası oluşan kasılma eğrisi	46
<b>Şekil 9.</b>	Kontrol ve 100 nM klopidogrel ilave edilen aort kesitlerinin artan dozlarda SNP ile gevşeme eğrisi	48
<b>Şekil 10.</b>	Kontrol değerleri ve 10 nM klopidogrel ilave edilen aort kesitlerinin artan dozlarda Ach ile gevşeme eğrisi	49

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABCB1</b>	: ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1
<b>ACH</b>	: Asetilkolin
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>DAG</b>	: Diaçil gliserol
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EHT</b>	: Esansiyel hipertansiyon
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>ESH</b>	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
<b>FNF</b>	: Fenilefrin
<b>Gp</b>	: Glikoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IP<sub>3</sub></b>	: İnozitol Trifosfat
<b>KB</b>	: Kan basıncı
<b>KBY</b>	: Kronik böbrek yetmezliği
<b>MLCK</b>	: Miyozin hafif zincir kinaz
<b>NE</b>	: Norepinefrin
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>NTS</b>	: Nükleus traktus solitarius
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>PAF</b>	: Plazminojen aktivator faktör
<b>PLC</b>	: Fosfolipaz C
<b>PRA</b>	: Plazma renin aktivitesi
<b>RAA</b>	: Renin Anjiyotensin Aldosteron
<b>RYR</b>	: Riyanodin reseptörü
<b>SNP</b>	: Sodyum nitroprosid
<b>SR</b>	: Sarkoplazmik retikulum
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

**VD** : Vazodilatasyon  
**VDKH** : Vasküler düz kas hücreleri  
**VK** : Vazokonstrüktör  
**VM** : Vazomotor merkez



## 1. GİRİŞ

Klopidogrel özellikle periferik arter hastalıklarında kullanılan, kanama zamanını uzatan, trombosit agregasyonunu bozan ve kan vizkozitesini azaltan tienopiridin türevi olup trombosit adenozin difosfat (ADP) reseptör antagonistidir. Antagonist etkilerini, glikoprotein (Gp) IIb/IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile aktivasyonunu engelleyerek gösterir (1).

İnaktif olan klopidogrel hepatik ve/veya intestinal sitokrom P450 – CYP3A4 izoenzimi ile aktifleşir. Antitrombosit etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y<sub>12</sub>'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir (2).

Adenozin difosfatının klopidogrel inhibisyonu trombosit aktivasyonunda kayda değer bir azalmaya yol açar (3). Klopidogrel ve metaboliti geri dönüşümlü plazma proteinlerine bağlanmakta, karboksilik asit türevlerine hızlı hidroliz sürecinden geçerek dönüşmektedir (4). Klopidogrel, akut koroner sendrom sebebi ile sonuçlanan hastalıkların veya ölümlerin azaltılmasında diğer platelet inhibitörleri gibi etkili olduğu kanıtlanmış bir ilaçtır (5,6).

Dünya çapında 30000 hastanın üzerinde yapılan çalışmalarda klopidogrel'in klinik anlamda yararlı olduğu ve uzun süre kullanımında aterotrombotik olayların önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (7-9). Ancak bu kadar sık olarak kalp-damar hastalıklarında kullanılan bir ilacın damar kasılma-gevşeme mekanizması üzerinde muhtemel etkisi araştırılmamıştır. Bu etkisinin bulunması ile bu ilaç ve kan basıncı arasındaki olası ilişki bulunabilecektir.

Kan basıncı = Volüm × periferik dirençile formüle edilir (10). Kan basıncının oluşmasını sağlayan iki ana komponent vardır. Birincisi kalbin pompalama gücü, ikincisi ise periferik arterlerin direncidir. Bu komponentlerin oluşmasında birçok faktörün katkısının olduğu bilinmektedir. Bu iki komponentin birisinde veya her ikisinde oluşan patolojiler hipertansiyona (HT) neden olur (11, 12).

Dünya genelinde yaklaşık bir milyar insanı etkilemekte olan hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, aort diseksiyonu ve periferik arter hastalığı için önlenebilir en yaygın risk faktörüdür. Obezite sıklığının ve yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak 2025 yılında yaklaşık 1,5 milyar insanın hipertansiyondan etkileneceği istatiki olarak tahmin edilmektedir (13).

Önceki yıllarda böbrek fonksiyon bozukluğu ve sempatik sinir sistemi aktivasyon artışının hipertansiyona yol açtığı düşünülürken günümüzde damar düz kasında gelişen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin hastalığın fizyopatolojik temelini oluşturduğu görüşü giderek artmaktadır (14).

Damar düz kasındaki düzenin bozulması damarın fizyolojik kasılma-gevşeme fonksiyonunda bozulmaya sebep olur. Oluşan kan akımındaki bozulma ise hipertansiyon gelişiminden sorumludur (14).

Dünyada her yıl 7.5 milyon erken ölümün hem hastalık hem de risk faktörüolan hipertansiyona bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Kan basıncının kontrol altında tutulmasının koroner kalp hastalığı ve inme mortalitesini azaltarak ömrü uzattığı da gösterilmiştir (15). Günümüzde klopidogrel akut koroner sendrom, tekrarlayan inme ve serebral iskemilerin önlenmesi, anjioplasti uygulanması sonrası aspirin kullanamayan kişilerde sekonder koruma amaçlı olarak kullanılmaktadır. Klopidogrel kullanıldığı hasta grubunun en önemli kısmını koroner arter hastaları oluşturmaktadır. Klopidogrel damar kasılma - gevşeme mekanizması ile ilgili çok az araştırma bulunmaktadır.

Guglielminave arkadaşlarının (16) yaptığı bir çalışmada klopidogrel kaudal arter üzerinde endotel bağımsız vazodilatör etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Sınırlı araştırmanın yapılması konunun önemini arttırmaktadır. Yapılan çalışmada vücudun en yüksek basınca maruz kalan ve aynı zamanda kan basıncının düzenlenmesinde görev alan, vücudun en önemli arteri olan aortanın kasılma - gevşeme mekanizması üzerine klopidogrel muhtemel etkisi araştırılmıştır.

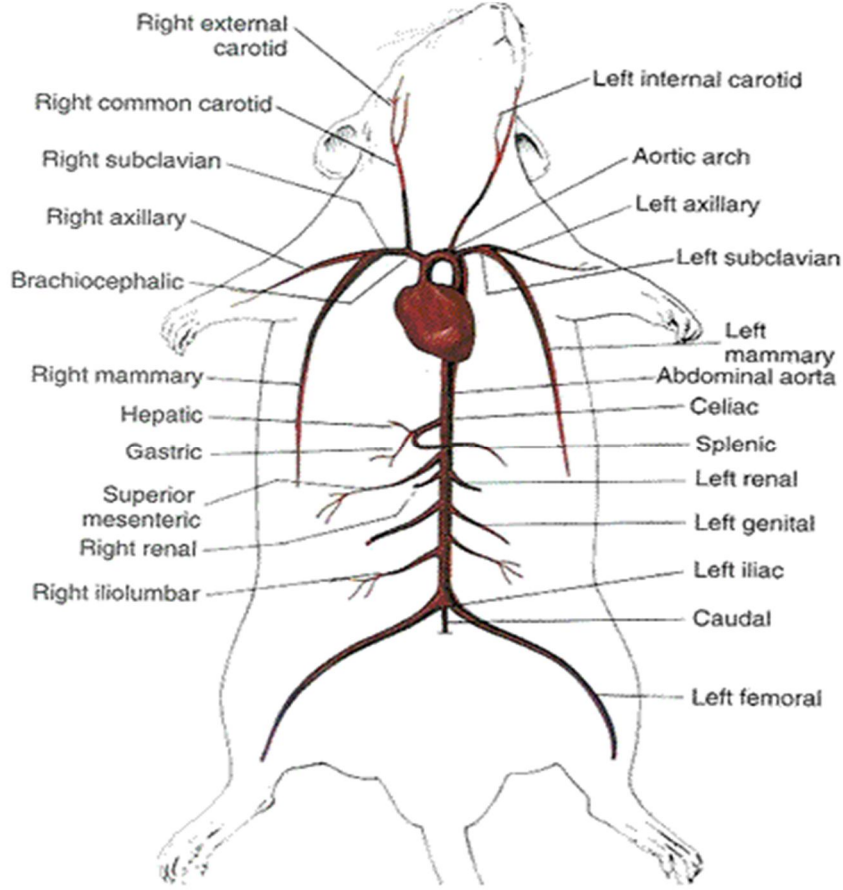
### **1.1. Sıçanlarda Aort Anatomisi**

Sıçanlarda aort anatomisi altı ana başlık altında toplanır. Bunlar; göğüs boşluğunun ön kısmı, ön bacaklar, boyun ve başın arterleri, karın boşluğu ve pelvis arterleri, arka bacağın arterleri şeklindedir (17).

Truncus coeliacus, diafragma kıvrımı yakınında çıkar ve kısa bir uzantıdan sonra üçdala ayrılır. Truncus coeliacus'dan kısa bir uzantıdan sonra a. mezenterica cranialis dal alır. A. mezenterica yakınında a. renalis dal alır.

Aorta abdominalis'in arka bölümündeki kıvrımı truncus iliaca oluşturur. Truncus iliaca'nın gövdesinde a. iliaca externa ve a. iliaca interna çıkar.

İliaca interna'dan pelvis boşluğu organları dal alır. A. iliaca externa pelvisten çıkmadan önce a. abdominalis ve a. pudentalis dalını verir. A. pudentalis de a. circumflexia, a. abdominalis caudalis, a. spermatica externa ve a. pudentalis externa olarak dallanır (17).



**Şekil 1.** Sıçanlarda Aort Anatomisi (18)

## 1.2. Düz Kaslar

İnsan vücudun yaklaşık %10'u düz kas ve kalp kası olup %40'ı iskelet kasıdır (19, 20). Düz kaslar, 20-500 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) boy ve 1-5  $\mu\text{m}$  çapa sahip olup iskelet kasının çapından otuz kat daha küçüktür. Düz kas kasılmasının birçok özelliği iskelet kasındaki gibidir fakat düz kas liflerinin iç fiziksel düzenlenmesi tamamen farklıdır (21).

İskelet kasında olduğu gibi düz kaslarda düzenli sinir-kas kavşakları yoktur. Düz kasların innervasyonu otonom sinir lifleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Otonom sinir lifleri parçalı olarak bir kas tabakası üzerinde dallanır (22).

Ayrıca düz kaslar, sinir sonlanmalarında iskelet kaslarında bulunan kas liflerini uyaran motor sinir liflerinin dallanan sonlanmasına da sahip değildir. Bunun yerine düz kaslarda terminal sonlanmalarda kalınlaşmalar (varikozite) ve genişlemeler bulunmaktadır (19, 22).

Düz kaslar genel olarak çok birimli ve üniter (tek birimli) olarak iki kısımda incelenir. Her organın düz kası, diğer organlardan çeşitli bakımlardan ayırt edicidir (23). Çok birimli düz kasların en önemli özelliği temel olarak sinir sinyalleriyle kontrol edilmesive her lifin diğerinden bağımsız kasılabilmesi olup birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşmaktadır (23). Piloerektör kas ile gözün silyer ve iris kasiçok birimli düz kaslardan bazılarıdır. Üniter düz kasların hücre membranları birçok noktada birbirine bitişiktir. Bu sayede bir kas lifinde oluşturulan güç, yanındakine aktarılabilir. Üniter düz kaslar yüzlerce veya binlerce düz kas lifi kütesinden oluşur (23). Hücre membranlarında oluşan aksiyon potansiyelinde iyonların yanındaki hücrelere aktarılması, hatta aksiyon potansiyeli dışındaki iyonların kas lifleri arasında aktarılması ve kas liflerinin birlikte kasılmasına olanak sağlayan çok sayıda yarık bağlantılar (gap junction) ile sağlanmaktadır (24). Barsak, safra kanalları, üreterler, uterus ve kan damarları gibi birçok iç organın duvarında bu düz kas bulunur (23).

### **1.2.1. Düz Kas Kasılmasının Mekanizması**

Düz kas kimyasal özellikleri iskelet kasına benzeyen aktin ve miyozin filamentleri içerir. İskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerinin çizgili yerleşimi düz kasta yoktur. Kas lifinde dağınık serpilmiş birçok aktin filamentleri arasında, aktin filamentlerinin iki katından fazla çapı olan az sayıda miyozin filamentleri vardır. Kalsiyum iyonları ile düz kas kasılma süreci aktive edilir ve kasılmada gerekli olan enerji adenozin trifosfatın (ATP) ADP' ye yıkılmasıyla elde edilir (23).

#### **1.2.1.1. Düz Kas Kasılmasının Kalsiyum İyonları ile Düzenlenmesi**

Tıpkı iskelet kaslarında olduğu gibi düz kasların kasılmasında da kalsiyum iyonu ( $Ca^{+2}$ ) önemli bir rol almaktadır. Düz kaslarda sarkoplazmik retikulumaz geliştiği için asıl kasılmayı başlatan voltaj kapılı kanallar aracılığı ile hücre dışından hücre içine  $Ca^{+2}$  akışıdır (19, 22).

Aynı zamanda hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı hormonal ya da sinirsel yolla düz kas liflerinin uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerle de meydana gelebilir (24).

### 1.2.1.2. Kasılmanın Düzenlenmesi

Hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonundaki artış iskelet kasında aktin filamentlerini etkilerken düz kasta myozin filamentlerini etkiler. Bu da myozin filamentleri tarafından düz kaslarda kasılmanın kontrol edildiğini, düzenlendiğini gösterir (24).

Hücre içi kalsiyumdaki artış miyozindeki hafif zinciri fosforile ederek aktinle etkileşmesine, böylece kuvvet oluşumuna yol açan bir kalsiyum-kalmoduline bağlı bir protein kinazı aktive eder (23).

Kalmodiline dört adet kalsiyum molekülü bağlanır. Oluşan kalsiyum-kalmodulin kompleksi miyozinin düzenleyici hafif zincirini fosforile eden miyozin hafif zincir kinazını (MLCK) aktive eder (23).

Miyozin başının aktinle tutunma ayrılma döngününün oluşması için miyozin hafif zincirinin fosforile olması gerekir. Bağlanma ve bundan sonraki tüm döngüsel işlemlerin gerçekleşmesi ve dolayısı ile kasta kasılma olayının gerçekleşmesi için düzenleyici zincirin fosforile olması şarttır (24). Miyozin çapraz köprüsünü aktive etmede bu fosforilasyon basamağının yanında ek olarak bir ATP molekülü de gereklidir (23).

Düz kastaki miyozin çapraz köprü siklusu çizgili kasta benzerdir; aktin filamanına tutunmayı takiben çapraz köprü, ince filamanı kalın filamanın merkezine doğru iterek dişli çark etkisi oluşturur ve kuvvet meydana gelir. Bu sırada miyozin başından ADP ve inorganik fosfat (Pi) serbestleşerek ATP'nin bağlanmasına izin verir (23). ATP, miyozinin aktine afinitesini azaltarak miyozinin aktinden ayrılmasını sağlar. Yeni bağlanan ATP'nin enerjisi daha sonra miyozin başında şekil değişikliği meydana getirmede (yani başı yeniden siklusa hazır hale getirmede) kullanılır. Böylece çapraz köprü bir diğer kasılma siklusu için hazırdır (23). Miyozin çapraz köprüsü fosforile kaldığı sürece çapraz köprü siklusu devam eder. Çapraz köprü siklusu çizgili ve düz kas için benzer kinetik gösterir ancak düz kasta daha yavaştır (23).

Düz kas hücresindeki miyozin fosfataz miyozini defosforile eder. Sitoplazmada  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu azalınca miyozin çapraz köprülerini bir süre aktine bağlı halde tutan bir kilitlenmiş köprü mekanizması bulunmaktadır. Böylece damar düz kaslarında az enerji ile uzun süre kasılma sağlanmış olur. Kalp kasında kasılma ritmik olup ard arda kasılma gevşeme dönemlerinde oluşurken düz kasta kasılma cevapları farklılık göstererek kilitli köprü mekanizması nedeniyle çoğunlukla toniktir (19, 22, 25).

Çapraz köprü siklusu miyoplazmik kalsiyum konsantrasyonu düşünceye kadar her siklus için bir ATP'nin hidroliziyle devam eder. Kalsiyum konsantrasyonundaki azalmayla MLCK inaktif duruma geçer ve çapraz köprüler, miyozin fosfataz tarafından defosforile edilir ve döngü durur kasılma kesilir (23). Dolayısıyla kasın gevşemesi için gereklisüre, büyük ölçüde hücredeki aktin miyozin fosfataz miktarı ile belirlenir (23).

### **1.2.1.3. Miyoplazmik Kalsiyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi**

Kalsiyum iyonlarının düz kas kontraksiyonunda uyarıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Miyozinin fosforilasyonu esası kasılma mekanizmaları içinde kasılmanın gerçekleşmesinde en fazla öne çıkan görüştür. Kalsiyumun  $10^{-8}$  ile  $10^{-7}$  olan sarkoplazmik konsantrasyonu uyarılma neticesinde geçici olarak  $10^{-6}$ 'ya çıkar. Bunun neticesinde kalsiyum inaktif kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmodulin ile bileşik oluşturur. Kalsiyum kalmodulin bileşiği, miyozin hafif zincir kinazı aktive eder. Miyozin hafif zincir kinaz enzimi miyozinin hafif zincirinin fosforilasyonunu katalize eder. Bunun sonucu olarak aktin miyozin  $Mg^{++}$ -ATPaz aktivitesi uyarılarak ATP'nin yıkılmasına ve düz kasların boyunun kısılmasına sebep olur (24).

Miyozin hafif zincir kinazın aktif olmaması düz kasın kasılma alt birimlerini engeller. Kalsiyum konsantrasyonu düşük olduğu durumlarda kalmodulinin aktivasyonu gerçekleşmediğinden miyozin hafif zincir kinaz aktifleşmez. Hücrede gerginliğin oluşması için miyozin hafif zincir kinaz fosforile edilemez. Bundan dolayı fosfotaz, miyozin hafif zincirinden fosfatı ayırarak, miyozin ATPaz aktivitesini engeller ve sonuçta gevşeme oluşur (26).

Düz kasta aktivasyonla kasılma arasındaki bağlantıyı sağlayan mekanizmalar, iki kalsiyum havuzu içerir. Bunlardan biri sarkolemmada diğeri sarkoplazmik

retikulum (SR)'dadır (23). İskelet kasının kasılması için hücre dışı kalsiyuma ihtiyaç yokiken düz kasın kasılması için ise hücre dışı kalsiyum miktarı önemlidir (23). SR membranları miyoplazmayla hücre içi havuz arasındaki kalsiyum hareketlerini belirler. Sarkolemma hücre dışı kalsiyum havuzundan (yani hücre dışı sıvıdan) kalsiyum giriş ve çıkışını düzenler (23). Bu nedenle miyoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi yalnızca SR ile değil, sarkolemmayla da ilişkilidir (23). Düz kas miyoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu çeşitli faktörler değiştirebilir (23). Bu aksiyon potansiyelinin etkisiyle SR'den salınan kalsiyumun kontraktıl aygıtı tamamen aktive ettiği iskelet kasının tersine olan bir durumdur (23).

Miyoplazmik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun hızla artması ve hücrenin uyarılması sonucu SR'deki  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasıyla olur. Bu salıverilme, ikincil haberci İnozitol Trifosfatın ( $IP_3$ ) SR'deki reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşir.  $IP_3$ , hücre dışında bulunan agonistlerin reseptöre bağlanması sonucu, G proteini aracılığıyla aktivasyon gösteren fosfolipaz C (PLC) enzimi tarafından oluşturulur. PLC bir membran fosfolipidi olan fosfatidilinozitol bifosfatı,  $IP_3$  ve diaçil gliserole (DAG) hidrolize eder. Sonrasında  $IP_3$ , SR'ye diffüze olarak  $IP_3$ -kapılı  $Ca^{+2}$  kanallarını açar, bu da kalsiyumun SR'den miyoplazma içine salıverilmesiyle sonuçlanır (27-31).

Sarkoplazmik retikulumda  $IP_3$  reseptörüne ek olarak sarkolemmadan kalsiyum girişi dönemlerinde aktive olabilen ve ryanodin reseptörü (RyR) olarak isimlendirilen kalsiyum kapılı kalsiyum kanalı bulunur (23). Kısa süreli spontan RyR açılmaları düz kas dahil çoğu hücrede, miyoplazmik kalsiyumun lokalize yükselmesiyle sonuçlanır (23). Kalsiyuma duyarlı floresan boyalarla çalışıldığında bu spontan lokalize miyoplazmik kalsiyum konsantrasyon artışları, "kalsiyum kıvılcımları" olarak adlandırılan kısa parlak flaşlar oluşturur (23). Düz kasta siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı özellikle SR'nin sarkolemmaya yakın olduğu yerlerde (bileşke SR) kalsiyum kıvılcımlarının sıklığında artışla birlikte dir (23). Bu kıvılcımların frekansındaki yükselme sarkolemmadaki büyük iletkenliğe sahip kalsiyum-kapılı potasyum iyonu ( $K^+$ ) kanalının aktivasyonu ile damar düz kasını hiperpolarize eder (23). Bu hiperpolarizasyon daha sonra hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düşürür ve sonuçta gevşeme oluşur (23).

#### 1.2.1.4. Sarkolemma

Hücrede miyoplazmadan  $Ca^{+2}$ 'nin çıkışı 3 yolla gerçekleşir:

1. SR membranındaki  $Ca^{+2}$ -ATPaz (SERCA) pompaları aracılığıyla SR'ye  $Ca^{+2}$  alımının artması.
2. Hücre membranındaki  $Ca^{+2}$ -ATPaz (PMCA) yardımıyla  $Ca^{+2}$ 'nin hücre dışına atılması (32).
3. Diğer ikisine oranla daha az olmak üzere  $Na^{+}$ - $Ca^{+2}$  değiştirici yardımıyla (32).

Düz kas hücresinden kalsiyumun çıkışı, sarkolemmal kalsiyum-ATPaz aktivitesiyle ve bir  $3Na^{+}/Ca^{+2}$  antiporteri (dışarıya çıkan her bir kalsiyum için hücreye üç sodyum girer) aracılığıyla meydana gelir (23). Hücreden kalsiyum çıkışı SERCA tarafından SR'de kalsiyum depolanmasıyla yarışır ve böylece SR'de kalsiyum birikimini azaltır (23). SR'de kalsiyum içeriğinin azalmasının, daha sonra bileşke SR'ye yakın sarkolemmadaki "depo" işlevli kalsiyum kanalını aktive eden ve SR'nin tamamen hücre dışı sıvıdan gelen kalsiyumla dolmasını sağlayan kalsiyum giriş faktörünün (CIF) SR'den salınması sayesinde sonuçlandığı düşünülmektedir (23). Bu CIF'in ve depo işlevli kalsiyum kanallarının yapısı şuan için bilinmemektedir (23). Düz kasın sürekli kasılmasının hücre dışı kalsiyuma gerek duyduğu bununla birlikte açıktır (23).

#### 1.2.2. Düz Kasta Zar Potansiyelleri

Düz kasta istirahat halinde hücre içi zar potansiyeli ortalama -50 ile -60 milivolt civarındadır. Bu da iskelet kasındakine göre yaklaşık 30 milivolt daha azdır. Düz kasın zar potansiyelinin nicel değeri o anki durumuna göre farklılık gösterir (24).

##### 1.2.2.1. Düz Kas Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanallarının Önemi

İskelet kası hücre zarında voltaj kapılı sodyum kanalları daha fazla bulunurken, düz kas hücre zarında voltaj kapılı kalsiyum kanalları daha fazladır (24). Bu da sodyumun düz kaslarda aksiyon potansiyeli oluşumundaki katkısının daha az olduğunu gösterir. Aksiyon potansiyelinin oluşmasında sodyumun yerine asıl

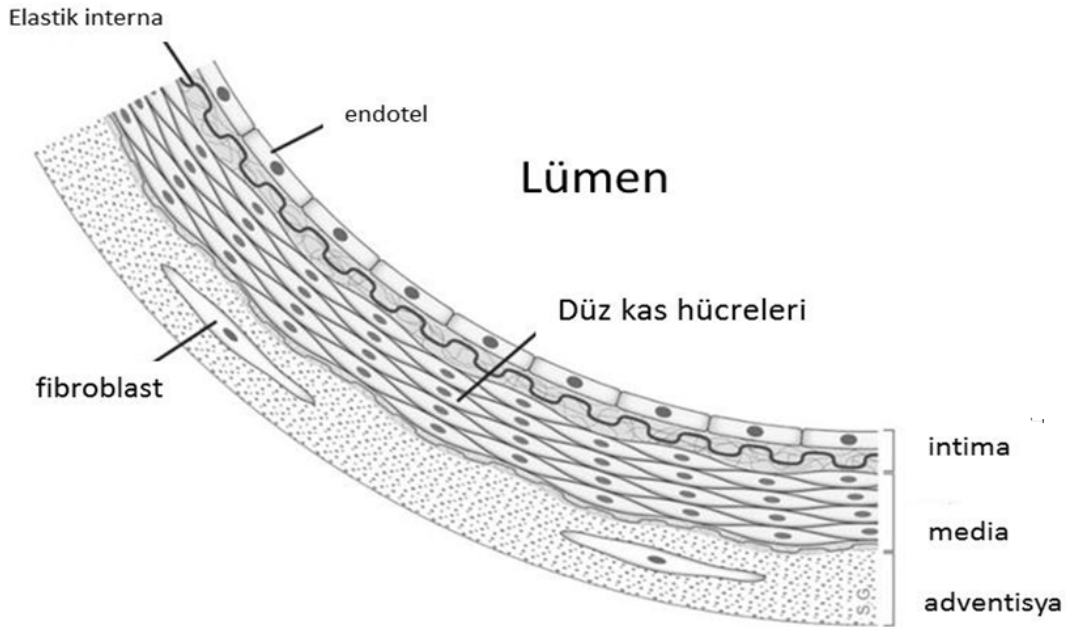
sorumlu olan kalsiyum iyonlarıdır (24). Sodyum kanalları kalsiyum kanallarına göre daha kısa süre açık kalır ve kalsiyum kanallarından çok daha hızlı açılır. Düz kaslarda uzamış aksiyon potansiyelleri, kapakların açık kalma süreleri ile ilişkilidir (24).

Düz kas hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında hücre içine giren kalsiyum, düz kas kasılma mekanizması üzerine doğrudan etki ederek kasılmasını sağlar. Böylece kalsiyum aynı anda iki iş görmüş olur (33).

### 1.2.3. Vasküler Düz Kas Yapısı ve Vasküler Düz Kas Hücreleri

Aktif ve esnek bir organ olan vasküler duvar, hücresel ve hücresel olmayan yapılardan oluşur. Vasküler yapıdaki temel hücreler endoteliyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve fibroblastlardır (34).

Kanı kalpten periferik dokulara taşıma görevine uygun olarak elastik bir yapıya sahip olan arterler Şekil 2’de görüldüğü gibi içten dışa doğru 3 tabakadan oluşur: intima, media ve adventisya. Bu organ sabit olmayıp elemanları patofizyolojik uyarılara yanıt olarak artma-azalma şeklinde değişikliğe veya yeniden yapılanmaya uğrarlar (34).



**Şekil 2.** Arter duvarının yapısı (35).

İntakt arteriyel media, aterosklerozis, hipertansiyon ve restenozgibi kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, damar duvarının kasılma-gevşeme,

yeniden düzenlenme, onarım, büyüme ve gelişmesini içeren birçok yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden sorumludur (34).

Vasküler düz kas hücreleri (VDKH) yüksek derecede özgülleşmiş hücreler olup esas görevleri kontraksiyon, damar gerilimi ve kan basıncını düzenleyerek kan akımını sağlamaktır. Erişkinlerde kan damarlarındaki VDKH diğerlerine oranla düşük proliferasyon hızına ve sentetik aktiviteye sahiptirler. VDKH'lerin kontraktıl aktiviteleri için kendine özgü olan kontraktıl proteinleri, iyon kanallarını ve sinyal proteinlerini eksprese ederler. Aynı zamanda VDKH'ler ortam değişikliğine, ekstraselüler matriks üretimine, geriye dönüşümlü şekilde hücre boyutuna, kontraktıl protein ekspresyonuna ve migrasyon yeteneklerinde değişiklik yapabilmeye yanıt verebilme özelliğine sahip olan hücrelerdir (14, 36, 37).

Vasküler düz kas hücreleride yeniden farklılaşma; hipertansiyon, ateroskleroz, stent uygulanması veya by-pass sonrası restenoz gelişiminde rolü olan temel patofizyolojik mekanizmadır. Hasar durumunda VDKH'lerinde migrasyon ve proliferasyonun yanı sıra kollajen, elastin ve proteoglikanları içeren ekstraselüler matriks komponentlerinin sentez hızında artışla karakterize olan yeniden farklılaşma süreci başlar (14, 38).

Düz kas hücreleri genellikle mediada bulunur fakat intimadada düz kas hücrelerine rastlanır. Düz kas hücreleri insan vücudunda iki şekilde görülür (39-41).

1-Sentetik yapı olarak bilinen erken çocukluk döneminde ve fetüste bulunan hücreler: Bu hücreler bölünerek çoğalma ve hücreler arası matriks bileşiminin sağlanması gibi iki esas görevi vardır.

2-Kontraktıl tip olarak bilinen ve yetişkinlerde bulunan hücreler: Kontraktıl tip düz kaslarda stoplazmanın tamamı myofibrille doludur.

Bazı etkilere maruz kalan düz kas hücreleri mediadan intimaya göç eder ve orada lipit fagositozu ve matriks sekresyonu başlar. Bu durum hücrelerin dönüşümünü stimüle eder (40).

### **1.3. Kan Akımı**

Dolaşımın belirli bir noktasından, belirli bir zaman içinde geçen kan miktarına kan akımı denir. Erişkinde tüm dolaşımdaki kan akımı ortalama 5lt/dk.'dır. Bu aynı zamanda kalp debisini de gösterir. Kan, damarda laminar (tabakalı) tarzda

akar. Laminar akım esnasında, damar çeperinin uyguladığı adezyon nedeniyle parabolik hız profili oluşur. Akım merkezde en hızlıdır (42).

Dolaşım sisteminin her segmentindeki 1 dakikalık (dk) kan akımı aynıdır. Kan akım hızı enine kesit alanıyla ters orantılıdır. Aortada 33 cm/sn'dir. Kapillerlerde bunun 1/1000'i yani 0.3 mm/sn'dir. Kan kapillerlerde sadece 1-3 saniye (sn) kalır (42).

Damar çapının küçülmesi direnci artırır. Küçük damarlarda direnç yüksek iken büyük damarlarda ise direnç azdır. Eritrositlerin birbirleri ve damar duvarı ile teması büyük bir sürtünme meydana getirir. Bu da viskoziteyi (akışmazlık) oluşturur. Hematokrit değeri viskozite ile direkt ilişkilidir. Viskozite ile kan akımı arasında ters ilişki vardır (42).

$$\text{Direnç} = \text{Viskozite} \times \text{Uzunluk} / \text{Çap}^4$$

Damar çapının küçülmesi direnci çok belirgin olarak artırır. Küçük damarlar direncin yüksek, büyük damarlar ise direncin en az olduğu yerlerdir (42).

Normal şartlarda bütün damarlar gerilebilir özelliktedir. Venler en fazla gerilebilme yeteneğine sahiptir. Venlerde minimum basınç artışı bile 0.5-1 lt'lik fazladan kan depolanmasına imkan verir.

$$\text{Damar gerilebilirliği} = \text{Hacim Artışı} / \text{Basınç Artışı} \times \text{Hacim}$$

Arter duvarı venlerinkinden daha kalındır. Bu nedenle venler arterlerden 8 kat daha fazla gerilebilir. Yani aynı miktarda basınç artışı venlerde 8 kat daha fazla kan birikmesine neden olur (42).

### **1.3.1. Kan Akımının Kontrolü**

Dokulardaki kan akımı dokunun ihtiyacına göre kontrol edilir. Aktif dokular istirahattakinin 20-30 katı kan akımına ihtiyaç duyarlar. Kalp ise debiyi en fazla 4-7 kat artırabilir. Bu durum, kalbin tek başına pompalama kapasitesiyle gerektiği zaman doku ihtiyacını karşılayamayacağını göstermektedir (42).

Özellikle dokudaki mikrodamarlar oksijen, besin maddeleri ve metabolizma atıklarının miktarlarını belirleyerek, lokal kan akımını doku aktivitesi için gerekli olan düzeyde tutarlar (42).

Oksijen ( $O_2$ ), glukoz, aminoasitler, serbest yağ asitlerive benzeri besin maddelerinin dokulara taşınması,  $CO_2$ 'nin ve hidrojen (H) iyonlarının dokulardan uzaklaştırılması, dokulardaki diğer iyon konsantrasyonlarının dengelenmesi, çeşitli hormonların ve moleküllerin farklı dokulara taşınması tamamen kan akımı ile sağlanır. Bir dokudan geçen kan miktarı da bu dokunun metabolik aktivitesiyle doğru orantılıdır (42).

Lokal kan akımının kontrolü 2 bölümde incelenebilir:

**1- Akut kontrol:** Arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin lokal konstrüksiyonundaki değişikliklerle gerçekleşir. Dakika veya saniye içinde oluşur (42)

Metabolizma hızı ne kadar fazlaysa veya  $O_2$  ve diğer besin maddelerinin düzeyi ne kadar az ise, dokuda o oranda vazodilatatör madde oluşumu meydana gelir. Vazodilatatör maddeler prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere difüze olarak dilatasyona yol açar. Bu etkiye sahip maddeler; adenozin,  $CO_2$ , laktik asit, histamin,  $K^+$  ve  $H^+$  iyonlarıdır. Bu maddeler doku oksijenlenmesi azaldığında ortaya çıkarak vazodilatasyon (VD) yaparlar ve lokal kan akımını arttırırlar. Koroner kan akımı yetersiz olduğu zaman adenozin açığa çıkar ve kalpte lokal VD'ye yol açarak kan akımını normale getirir (42)

**2- Uzun süreli kontrol:** Günler, haftalar hatta aylar içinde kan akımında oluşan yavaş değişikliklerdir. Bu değişiklikler, kan damarlarının sayısında veya fiziksel boyutunda artma (anjiogenez, neovaskülarizasyon) veya azalma şeklinde ortaya çıkar. Kan akımının uzun süreli düzenlenmesi, bir dokunun özellikle metabolik ihtiyaçları değiştiği zaman önem kazanır. Bir dokunun aktivitesi kronik olarak artarsa, ihtiyaç duyduğu  $O_2$  ve besin maddeleri miktarı da artar. Bu durumda birkaç hafta içinde dokunun ihtiyacını karşılayacak biçimde ilave kan damarları gelişmeye başlar (anjiogenez). Damarlanma artış hızı gençlerde ve özellikle yenidoğanlarda çok hızlıyken, yaşlılarda oldukça yavaştır.  $O_2$  düzeyi kan akımının uzun süreli düzenlenmesinde de önem taşır.  $O_2$  azlığı damarlanma artışına yol açar. Yüksek irtifada yaşayan hayvanlarda damarlanmada belirgin artışlar gözlenmiştir (42).

### 1.3.2. Nitrik Oksit

Arteriyol ve küçük arterlerdeki endotel hücreleri, arteriyel duvarın kasılmasını etkileyebilen maddeler sentezlerler. Bu vazodilatatör maddelerin en önemlisi endotel kaynaklı gevşetici faktör denen nitrik oksittir (NO). NO'nun yarı ömrü yaklaşık 6 sn'dir. Arterler içinde hızla akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme, endotel hücreleri üzerinde shear stress denen olaya neden olur. Bu stres endotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak NO salıverilmesine yol açar. NO güçlü bir vazodilatatördür. Bu olay, mikrovasküler kan akımı arttığı zaman büyük damarların çapında sekonder bir artışa neden olduğu için önemli bir mekanizmadır (42).

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından argininden sentezlenir. Üç tip NOS vardır; NOS-1 sinir sisteminde, NOS-2 makrofaj ve immün hücrelerde ve NOS-3 endotelde bulunur. Asetilkolin ve bradikinin endotel hücresinde  $Ca^{+2}$  artışına yol açar. Endotel hücresinde  $Ca^{+2}$  artışıyla NOS aktive olur ve NO yapılır. NO damar düz kas hücrelerine sızarak, hücre içinde guanil siklazı aktive eder ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP, vazodilatasyona aracılık eder. Beyinde de NO, hücre içinde cGMP yapımını arttırarak etkili olur (42).

Nitrik oksit kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kan basıncının farmakolojik olarak artırılması sonucu NO salınımı artarken, kan basıncındaki düşme NO salınımını inhibe eder. Kardiyovasküler sistem NO bağımlı vazodilatör tonus tarafından kontrol edilir. Fonksiyonel çalışmalar hipertansif hastalarda normotansif kişilere göre NO bağımlı vazodilatasyonun bozulduğunu göstermiştir (43). NO güçlü bir vazodilatör maddedir. Ayrıca trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu da inhibe eder. Hücre göçünü ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılar (44). Endotel hücrelerinden kan basıncı değişiklikleri gibi değişik uyaranlara yanıt olarak serbest bırakılır. NO, kan basıncının düzenlenmesinde, trombüs oluşumunda ve ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Artmış kan basıncı NO salınımını uyarır. Kan basıncının düşmesi ise NO salınımını inhibe eder. Hayvan çalışmaları NO salınımının damar tonusuna bağlı olduğunu göstermiştir. NO salınımını uyarıcı fiziksel etkenler arter duvarında kan akımının oluşturduğu gerilim, kimyasal etkenler, dolaşımdaki hormonlar (katekolaminler, vazopressin), damar duvarındaki otokoidler (bradikinin, histamin), trombositlerden salgılanan medyatörler (serotonin, ADP), koagülasyon sırasında

oluşan maddeler (trombin)'dir (45). NO'nun primer hipertansiyonda endotelial disfonksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir (46). Bazı araştırmacılar da endotelial disfonksiyonun hipertansiyonun sebebi değil sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (47).

Yapılan son çalışmalar, hipertansiyonda kardiyak NO yapımının arttığını göstermiştir. Artan eNO-sentetaz özellikle sol ventrikülde tespit edilmiştir. Bu durum kan basıncının en yüksek sol ventrikülde olmasına bağlıdır. Normotansif kan basıncı aralığında ise eNO-sentetaz aktivitesi değişmez. Artmış kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis ve sol kalp yetersizliğine neden olur. NO artışı kalbi hipertrofiye karşı koruyan bir mekanizmadır. Aynı zamanda yüksek kan basıncında dolaylı olarak böbrekler aracılığı ile de NO etkili olur. NO, anjiyotensin-II'nin fizyolojik bir antagonistidir. NO natriürezisi düzenleyerek tuza duyarlı hipertansiyonda kan basıncını düşürür. Böbreğin medullası basınca bağımlı natriürezisten ve NO'ye bağımlı cGMP yapımından sorumludur (48).

### **1.3.3. Kan Akımının Kontrolünde Etkili Diğer Ajanlar**

Vücut sıvılarına salgılanan veya absorbe edilen bazı hormonlar ve iyonlarda dolaşımın regülasyonunda rol oynar (42)

#### **1.3.3.1. Vazokonstrüktör Ajanlar**

**Norepinefrin ve epinefrin:** Norepinefrin (NE) güçlü bir vazokonstrüktör (VK) hormondur. Epinefrinin VK etkisi daha azdır. Egzersiz veya stres sırasında sempatik sinir sistemi aktive olur. Sempatik sinir uçlarından NE serbestlenerek arteriyolları, venleri ve kalbi uyarır. Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin uyarılması da NE ve epinefrin salgılatır. NE genel bir VK oluştururken epinefrin iskelet kası ve karaciğerde VD'a yol açar (42).

Dolaşımdaki norepinefrin düzeyi hipertansif kişilerde normotansiflere göre %30 daha fazla bulunmuştur (49).

**Anjiyotensin:** Bilinen en güçlü VK maddelerden biridir. Arteriyolları güçlü bir şekilde kasar. Bu olay dokuda oluşursa bu alana giden lokal kan akımı oldukça azalır. Anjiyotensin, vücuttaki bütün arteriyollere aynı anda etkili olarak total periferik rezistansı (TPR) artırır ve kan basıncını yükseltir (42).

**Vazopressin (ADH) :** Anjiyotensinden daha güçlü VK'dür (42).

**Endotelin-1 (ET1):** Endotel hücreleri ve kan hücrelerinde bulunur. Dokularda oluşan travma ve ezilme sonucu kana salgılanarak çok güçlü VK yapar ve kanamaları durdurabilir (42). Endotelin sadece doğrudan bir vazokonstriktör etki göstermez, ayrıca norepinefrin ve serotonin gibi diğer vazokonstriktör maddelere karşı eşik ve eşik altı kontraktıl yanıtları güçlendirir. ET1'in insan koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklarda, özellikle aktif lezyonlarda makrofajların ve intimal düz kas hücrelerinin üzerinde biriktiği gösterilmiştir (50).

**Ürotensin 2:** En güçlü VK maddelerden biridir (42).

**Tromboksan A2:** Trombositlerden salgılanır ve VK oluşturur (42).

### 1.2.3.2.Vazodilatatör Ajanlar

**Bradikinin:** Endotel hücrelerinden salgılanır, polipeptit yapıdadır. Güçlü VD'a ve kapiller permeabilitede artışa neden olurlar (42). Uyarı geldiğinde bradikinin reseptörleri ile bradikinin birleşir, hücre içine kalsiyum girişi artar, NO sentezi uyarılır. Böylece bradikinin dolaylı olarak vazodilatasyona neden olur (48-51).

**Histamin:** İnflamasyona uğrayan veya allerjik reaksiyona maruz kalan bütün dokulardan serbestlenir. Arteriyollerde güçlü VD yapar (42).

**Prostasiklin:** Endotel hücrelerinden salgılanır ve VD oluşturur (42). Endotel hücrelerinde kan akış gerilimi, hipoksiye ve NO salınımında rol oynayan bazı medyatörlere yanıt olarak üretilir. NO'den farklı olarak vazodilatör aktivitesini damar düz kaslarında bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile yapar. Bu reseptörlerin bulunmadığı arter yataklarında endotele bağlı vazodilatasyonda prostasiklin rol oynamaz (48). Damar düz kaslarında prostasiklin reseptörü ile birleşerek adenil siklazı aktive eder, cAMP düzeyi yükselerek ATP'ye bağlı potasyum kanallarını uyarır ve kontraksiyon inhibe olur. Prostasiklin aynı zamanda NO salınımını da artırır (51). Prostasiklin ve adenosin gibi kan basıncını düşüren ajanlar NO salınımını azaltır. Kan basıncının arttığı durumlarda da salınımı artar (52).

### **Bazı iyonların ve kimyasal faktörlerin vasküler kontroldeki rolü:**

Ca iyon konsantrasyonunda artma vazokonstriksiyona neden olur. Bu etki  $Ca^{+2}$ 'nin düz kas kasılmasını stimüle etmesi sonucu oluşur (42).

Potasyum iyonu ( $K^+$ ) konsantrasyonunda artma vazodilatasyona yol açar. Bunun nedeni  $K^+$ 'nin düz kas kasılmasını inhibe etmesidir (42).

Magnezyumiyonları da düz kas kasılmasını inhibe ettiği için bu iyondaki artış VD yapar (42).

Asetat ve sitrat damarlarda orta derecede vazodilatasyona neden olurlar (42).

Hidrojen iyonunun ( $H^+$ ) konsantrasyonunda artma arteriyollerde VD'a yol açar. pH'nın hafifçe artması arteriyollerde VK yaparken, belirgin artışı VD'a neden olur (42).

Karbondiyoksit ( $CO_2$ ) konsantrasyonunda artış beyinde belirgin VD'a neden olurken, diğer dokularda hafif VD'a yol açar (42).

#### **1.4. Kan Basıncı**

Kan basıncı (KB) kalbin sol ventrikülünün kasılması ile aortaya atılan kanın arter duvarına yaptığı gerilme kuvvetidir. Kan basıncı sistolik ve diyastolik olarak iki değerden oluşur. Sol ventrikülün kasılmasıyla fırlatılan kanın o anda damar duvarına yaptığı basınca sistolik, gevşediği zaman atardamardaki kan kitlesinin yaptığı daha düşük olan basınca diyastolik kan basıncı denir (53).

Kan basıncı kardiyak atım ile periferik vasküler direnç çarpımı olarak ifade edilir ve kalbin kanı sistemik dolaşıma pompalaması sırasında arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı tanımlar. Sistemik arteriyel kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerinde seyretmesine hipertansiyon denir (10, 54). Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir (55).

"Kan basıncı = kardiyak debi x periferik rezistans" formülü ile ifade edilir (96).

Kan basıncı formüle edilirse;  $P$  (Kan Basıncı) = Volüm x Periferik direnç, Periferik Direnç (Damar duvarının direnci), Damarların vazokonstrüksiyon derecesine göre değişebilir (56).

Kardiyak output = Kalbin atım hacmidir. Kan volümü ile ilişkilidir (56).

### **1.4.1. Kan Basıncının Kontrolü**

#### **1.4.1.1. Kan Basıncının Kısa Süreli Kontrolü**

Dolaşım sisteminin sinirsel kontrolü otonom sinir sistemi (OSS) aracılığıyla gerçekleşir. OSS, sempatik ve parasempatik sistemlerden oluşur (42).

##### **1.4.1.1.1. Sempatik sinir sistemi**

Sempatik uyarı; küçük arterler ve arteriyollerde VK ve sonucunda direnç artışına neden olur. Bu da dokulara ulaşan kan akımında bir azalmaya yol açar (42).

Güçlü VK ile büyük damarların ve özellikle venlerin hacmi azalır. Bu durum, kalbe dönen kan miktarını arttırır (42).

Kalbin sempatik sinirlerle uyarılması sonucu hem kalp hızında hem de pompalama gücünde (miyokard kontraktilesinde) artma meydana gelir (42).

##### **1.4.1.1.2. Parasempatik sinir sistemi**

Bu sistem dolaşımında daha az etkilidir. Medulladan gelen parasempatik vagal lifler, kalp hızında belirgin bir azalma ve kalp kası kasılabilirliğinde hafif bir azalmaya neden olurlar. Damarlar üzerinde çok az etkilidir (42).

Vazomotor merkez (VM), medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 alt bölgesinde 2 taraflı olarak yerleşmiş alandır. Bu merkez parasempatik uyarılarını kalbe vagussiniriyle ulaştırır. Sempatik uyarıları da kalbe ve vücuttaki tüm damarlara iletir. Normal şartlarda VM'nin vazokonstriktör alanı sempatik vazokonstriktör liflerle tüm vücutta uyarılar gönderir. Bu sürekli uyarı sempatik vazokonstriktör tonus olarak adlandırılır. Ayrıca VM'de bulunan vazodilatatör alanın aktive olması, dolaşımında VD'a neden olmaktadır. VM'nin yan bölümleri sempatik liflerle kalbe eksitatör uyarılar göndererek kalp hızı ve kasılma gücünü arttırır. Ayrıca vagal sinir ile kalp hızını azaltıcı uyarılar da gönderir. VM, kalp aktivitesini hem arttırabilmekte hem de azaltabilmektedir. Kalp aktivitesi genellikle vücutta VK oluşmasıyla artarken, VD oluşmasıyla azalmaktadır. VM'nin duyusal alanı medulla ve ponsun alt, arka, yan bölgesindeki Nükleus traktus solitariusda (NTS) bulunmaktadır. Bu alan baroreseptörlerden uyarılar almaktadır. Duyusal alandan kaynaklanan uyarılar ise hem vazokonstriktör hem de vazodilatatör alanların aktivitelerinin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır (42).

Gereken durumlarda arter basıncını arttırmak için sempatik sistemin uyarılması 3 temel etkiye yol açar:

- Bütün arteriyollerde daralma meydana gelir. Bu, TPR'yi yükselterek kanın arterlerden akışına engel olur ve arter basıncını arttırır.
- Büyük damarlar ve özellikle venler güçlü bir şekilde daralır. Bu, daha çok kanın kalbe dönmesine ve kalbin daha çok kan pompalamasına neden olur. Sonuçta yine arter basıncı artar.
- Sempatik uyarı kalp hızını 3 katına çıkarır. Ayrıca kalp kasının kasılma gücünü de arttırır. Normalin 2-3 katı kan pompalanır ve arter basıncı artar.
- Bu etkilerle basınç 5-10 sn'de 2 katına çıkabilir. Sinirsel uyarının ani inhibisyonu da basıncı 10-40 sn'de yarıya düşürebilir. Etki çok hızlıdır (42).

Baroreseptörler, büyük arterlerin duvarlarında serpinti tarzında bulunan sinir uçlarıdır, gerildikleri zaman uyarılırlar. En yoğun buldukları yerler, karotis bifurkasyonunun hemen üzerindeki karotis sinüsü ve aort kavsinin duvarıdır. Bu bölgelerden çıkan uyarılar NTS'ye ulaşır. Baroreseptörler arter basıncındaki değişikliklere çok hızlı cevap verirler. Basıncıdaki hızlı değişim daha etkilidir. Arter basıncındaki artış sonucu baroreseptörlerden çıkan uyarılar artar ve NTS'e ulaşan uyarılar sonucu medulladaki vazokonstriktör merkez inhibe olurken, vagal parasempatik merkez uyarılır. Venlerde ve arteriyollerde VD, kalp hızında ve kasılma gücünde azalma meydana gelir. Sonuçta arter basıncı azalır. Düşük basınçta ise baroreseptörlerden çıkan uyarı hızı azalır. Baroreseptör sistem, arter basıncında oluşan hızlı artış ve azalışlara zıt yönde etki ederek bir basınç tampon sistemi oluşturur. Arter basıncının uzun süreli düzenlenmesinde baroreseptör sistem etkisizdir. Basınç artışı birkaç gün sürerse, baroreseptörlerden çıkan uyarılar kaybolur, adaptasyon gelişir. Bu sistem sadece anlık ve birkaç saatlik basınç değişimlerine duyarlıdır (42).

Kemoreseptörler ve kemoreseptör refleksi, yerleşim ve etki mekanizmaları baroreseptörlere benzer. Refleks cevabı başlatan kemoreseptörlerdir. Bu reseptörler, her iki ana karotis arterin çatallaşma yerindeki karotid cisim ve aort kavsinde bulunan bitişik birkaç aort cisminde yerleşmiştir. 1-2 mm büyüklüğündeki karotid ve aort cisimleri, küçük bir arterle beslenirler. Arter basıncı düşerse, kemoreseptörlere

gelen kan azalır. Kullanılan lokal O<sub>2</sub> miktarı azalırken H<sup>+</sup> iyonu ve CO<sub>2</sub> miktarı artar. Bu durum kemoreseptörleri uyarır. Vazomotor merkeze glossofaringeus ve vagus sinirleriyle ulaşan uyarılar sempatik sistemi aktive eder, arter basıncını arttırır. Bu refleks sistemi 80 mmHg'nin altındaki arter basıncında aktive olur. Kemoreseptör refleks, düşük basınçlarda basıncının daha da düşmesini engeller (42).

#### **1.4.1.2. Kan Basıncının Uzun Süreli Kontrolü**

Deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar diyetle alınan sodyum miktarı ile kan basıncı (KB) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Diyetle alınan sodyum, hipertansif hastaların bir kısmında KB artışına neden olmaktadır (tuza duyarlı hipertansifler). Tuza duyarlı hipertansiyonu olan kişilerde tuz kısıtlaması ile kan basıncı değerleri düşer. Yaş, ırk, obezite, sempatik aktivite, plazma renin düzeyi, diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi etkenler tuza olan duyarlılığı artırırlar. Alfa-addusin geni ve anjiyotensinojen geni sodyuma duyarlılıkla ilişkilidir (57).

Yüksek kan basıncı etyolojisindeki tuz faktörünün önemini gösteren bazı bilgiler bulunmaktadır. Bunlar; tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda hipertansiyon sıklığının fazla olması, tuz kısıtlaması ile kan basıncı değerlerinde düşüş görülmesi ve tuzdan fakir diyetle beslenen ilkel toplumların diyetlerindeki tuz artırıldığında yüksek kan basıncı sıklığının artmasıdır. Genel bilgi olarak, aşırı sodyum alınması sıvı hacmini ve ön yükü artırıp bu yoldan kalp debisini yükseltir ve sonucunda yüksek kan basıncı ortaya çıkar. Bu bilgi sodyumun yüksek kan basıncı etyolojisindeki rolünü açıklamaya yetmez. Diyetteki sodyum fazlalığıEsansiyel hipertansiyon (EHT) patogenezi ile yakından ilişkilidir, ancak tek başına yeterli olmayan bir faktördür (11). Kan basıncı yükseldiğinde böbreklerden sodyum ve su atılması artar, sıvı hacmi azalır ve basınç normale döner (basınç natriüresi). Bu mekanizmada bozukluk olduğu zaman yüksek kan basıncı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sodyum fazlalığı damarsal reaktiviteyi etkileyerek kan basıncını yükseltebilir (58). Hipertansiyon gelişiminde düşük potasyum alımının da, fazla sodyum alımı kadar önemli rol oynadığı söylenmektedir (11, 59). Ayrıca, sodyum klorür (NaCl) kan basıncını, klorür içermeyen sodyum tuzlarına göre daha fazla yükseltmektedir. Diğer öne sürülen bir mekanizma ise; toplumlara göre sodyum

duyarlılığının farklı olmasıdır. Batıda diyetteki yüksek sodyum içerikli beslenme yapan toplumların bir kısmında kan basıncının yüksek olmasına rağmen, diğer kısmında normal olması bu mekanizmayı akla getirmektedir ve belki de bu duyarlılık kalıtsal olmaktadır. Bunun dışında renal sodyum atılımında yetersizlik, yüksek seviyedeki sempatik sinir sistemi aktivitesi, vasküler düz kas hücrelerindeki artmış kalsiyum girişi gibi sodyum duyarlılığı ile ilgili başka mekanizmalar da öne sürülmektedir (60-62).

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen önemli mekanizmalardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e (AT1) dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-2'ye (AT2) çevrilir. AT2, böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin aktivasyonu; böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, hücre içi volümde azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ve hipokalemi gibi uyaranlara cevap olarak oluşur. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin esansiyel hipertansiyondaki rolü oldukça karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Ancak normal plazma renin seviyesi olan çoğu hastada PRA total vücut sodyumuna oranla uygunsuz olarak yüksek olabilir. Bu hastalara ACE inhibitörleri veya aldosteron reseptör blokerleri verildiğinde kan basıncının düşmesi de bu görüşü desteklemektedir (63).

Böbreklerde dolaşıma aktif olarak salınan renin, karaciğerden salgılanan anjiyotensinojenin AT1'e dönüşmesini sağlar. AT1, ACE ile AT2'ye dönüştürülür. Aynı zamanda ACE damar genişletici olan bradikinini inaktive eder. ACE başta akciğer olmak üzere bütün organların damar yataklarında bol olarak bulunur. AT2, böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salgılatan ve çevresel damar direncini artıran güçlü bir damar daraltıcıdır. Renin salgılanmasını sağlayan 3 faktör vardır:

1. Macula densaya gelen sodyum klorür yoğunluğunun azalması,
2. Glomeruler aferent arteriyollerindeki basıncın azalması,
3. Beta-1 sempatik aktivasyon.

Yüksek kan basıncında, yüksek veya normal kan hacmi ve renin salıverilmesinde baskılanma, yani düşük plazma renin düzeyleri beklenir. Fakat hastaların çoğunda renin düzeyleri normal ya da yüksek bulunur. Bu düzeylerin uygunsuz olması, hastalık patogenezinde reninin direkt bir rol oynayıp oynamadığını akla getirmektedir. EHT bulunan birçok hastada bu mekanizma anormal şekilde etkilenmiş olabilir (11, 59).

### **1.5. Hipertansiyon**

Hipertansiyon (HT) artmış kardiyak atım ve periferik damarlarda direnç artışı sonucunda ortaya çıkar. Bu iki mekanizmayı etkileyen birçok faktör bu duruma yol açabilir. Bu faktörler kişiye ve hastalığın derecesine göre farklılık göstermektedir. Kardiyak atım ve periferik arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa neden olan faktörler kalıcı yüksek kan basıncına neden olmaktadır (64).

Hipertansiyonda damar lümeninde daralma, yapısal veya damar tonusunun artışından dolayı fonksiyonel değişikliklerle oluşabilir. Vasküler tonus, pressör ajanlara karşı artmış vazokonstriktör yanıt nedeniyle artar. Tekrarlayan stres, vazokonstriksiyona bağlı vasküler hipertrofiye neden olur ve periferik damar direncinde artışla birlikte KB'yi arttırır (65). Pozitif aile öyküsüne sahip kişilerin çevresel strese karşı artmış vazokonstriktör cevap verdikleri gösterilmiş ve bu kişilerin hipertansiyon gelişimi için risk grubunda oldukları belirtilmiştir (66).

Kan basıncı gün içerisinde sirkadiyen ritim ile değişmektedir (67, 68). Kan basıncı sistolik ve diyastolik olarak iki değerden oluşur. İnsanlarda kabul edilen normal değerler; sistolik kan basıncı (SKB) için 120 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB) için 80 mmHg'dır. Diğer yönden SKB için 140 mmHg'dan, DKB için de 90 mmHg'dan büyük değerler yüksek KB değerleri olarak kabul edilir. Hem SKB hem de DKB'nin arttığı durum kombine hipertansiyon olarak tanımlanırken, DKB'nin 90 mmHg altında olduğu fakat SKB'nin yüksek olduğu (SKB>140 mmHg) duruma ise izole sistolik hipertansiyon denir (11).

#### **1.5.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması**

Pratikte tanı ve tedavi yaklaşımlarını basitleştirmek amacıyla hipertansiyon, tıbbi tedavi öncesinde sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırılmış ve derecesine göre tedavi edilmesi önerilmiştir. Saptanan sistolik ve

diastolik kan basıncı farklı kategorilerde ise yüksek olan kategori kabul edilir. Literatürde en çok kabul gören sınıflamalardan Amerikan Ulusal Komitesi'nin Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Belirlenmesi, Değerlendirilmesi ve Tedavisi 7. Raporu'na (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7) göre yapılan sınıflama olup Tablo 1'de verilmiştir (69).

**Tablo 1.** Onsekiz yaş ve üzeri erişkinler için kan basıncı düzeylerinin sınıflandırılması (69).

<b>Sınıf</b>	<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	<b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>
<b>Normal</b>	<120	<80
<b>Prehipertansiyon</b>	120-139	80-89
<b>Hipertansiyon</b>		
<b>Evre 1</b>	140-159	90-99
<b>Evre 2</b>	≥160	≥100

Bir diğer sınıflama ise Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2007 Kılavuzu'na göre yapılan sınıflama olup Tablo 2'te verilmiştir (70).

**Tablo 2.** Kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması (70)

<b>Kategori</b>	<b>Sistolik Kan Basıncı (mmHg)</b>	<b>Diastolik Kan Basıncı (mmHg)</b>
<b>Optimum</b>	<120	<80
<b>Normal</b>	120-129	80-84
<b>Yüksek normal</b>	130-139	85-89
1.derece (hafif) hipertansiyon	140-159	90-99
2.derece (orta) hipertansiyon	160-179	100-109
3.derece (şiddetli) hipertansiyon	≥180	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	<90

### 1.5.2. Hipertansiyonun Etiyolojisi

Bir çeşit kan basıncı düzenlenmesi bozukluğu olan HT birçok nedenden dolayı ortaya çıkar. HT'nin etiopatolojisi hakkındaki bilgiler hala tam olarak netleşmemiştir. Kan basıncı yüksekliği bununla beraber temelde primer ve sekonder

hipertansiyon olarak ikiye ayrılır. HT olgularının yaklaşık %95'nin nedeni tam olarak bilinmez. Bu tip hipertansiyona primer yada idiyopatikveya en sık kullanılan terimle esansiyel HT da denilmektedir (71).

Hipertansiyon, sıklıkla nedenine göre sınıflandırılır. Buna göre iki tipi vardır (72):

#### **1.5.2.1. Birincil (Esansiyel) Hipertansiyon**

Esansiyel HT genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkileştikleri çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. HT başlangıçta uzun bir dönem asemptomatik olması ve kalp damar sistemi üzerine ilerleyici biçimde hasar yapması açısından önemlidir. Bu genetik etkiler, basit Mendel kurallarının işlediği bir kalıttan ziyade birçok genin rol oynadığı karmaşık mekanizmaları içerir (73). İkizler ve aile bireyleri arasında yapılan bir çalışmada genetik paylaşımın yakınlığı ile KB düzeyleri karşılaştırılmış, genetiğin KB'e katkısı %30-60 oranında bulunmuştur (74). Çevresel faktörler popülasyonun ortalama KB düzeylerini belirlerken kişinin bu dağılım içindeki KB seviyesine genetik faktörler karar verir. HT'ye yatkınlık yaratan bir genetik belirteç tespit edilebilirse spesifik çevresel düzenlemeler bu belirteci taşıyan kişilere yönlendirilebilir. Ama şu ana kadar HT gelişimine yatkınlık sağlayan kesin bir genetik belirteç de bulunamamıştır (75).

#### **1.5.2.2. İkincil (Sekonder) Hipertansiyon**

Esansiyel HT'den farklı olarak bu olgularda KB'yi yükselten, saptanabilen bir patoloji vardır. Bazı olgularda sekonder neden özellikle aranmalıdır. Bu tipte HT, bilinen bir nedenden kaynaklanmaktadır (76, 77).

**Tablo 3.** Tiplerine göre hipertansiyon etiolojisinde rol alan faktörler (78)

<b>Hipertansiyon tipleri</b>	<b>Hipertansiyon etiolojisinde rol alan faktörler</b>
<b>1.Sistolik ve Diastolik Hipertansiyon</b>	<b>Hipertansiyon</b> <b>1. Primer hipertansiyon</b> <b>2. Sekonder hipertansiyon</b> <b>a. Renal hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Renal parankimal hastalıklar</li><li>-Renal arterial hastalıkları</li><li>-Renin salgılayan tümörler</li><li>-Primer sodyum retansiyonu</li></ul> <b>b. Endokrin hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Akromegali</li><li>-Hipotiroidi</li><li>-Hipertiroidi</li><li>-Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)</li><li>-Sürenal hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>. Sürenal korteks hastalıkları</li></ul></li><li>-Cushing sendromu</li><li>-Primer hiperaldosteronizm</li><li>-Konjenital sürenal hiperplazi</li><li>-Sürenal medulla hastalıkları</li><li>-Feokromositoma</li><li>-Ekstra adrenal kromaffin tümörler</li><li>-Karsinoid</li></ul> <b>c. Aort koarktasyonu</b> <b>d. Gebeliğe bağlı hipertansiyon</b> <b>e. Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kafa içi basınç artışı</li><li>- Uyku apnesi</li><li>- Kuadripleji</li><li>- Ailevi disotonomi</li><li>- Kurşun zehirlenmesi</li><li>- Guillain-Barre sendromu</li></ul>
<b>2. Sistolik Hipertansiyon</b>	<b>1. Kalp debisinde artış</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Aort kapak yetersizliği</li><li>b. Arteriovenöz fistül</li><li>c. Hipertiroidi</li><li>d. Beriberi</li><li>e. Hiperkinetik dolaşım yaratan diğer nedenler</li></ul> <b>2. Aort rijiditesinde artış (İzole sistolik hipertansiyon)</b>

### **1.5.3. Hipertansiyonun Prevalansı**

Gittikçe önemi artan HT bir tıp ve halk sağlığı sorunudur. Yaşla birlikte prevalansı artmakta, 60-69 yaş arasında populasyonun yarısında, 70 yaşının üstünde ise 3/4'ünde hipertansiyon bulunmaktadır (69).

Sosyal Sigortalar Kurumu 2009-2013 verilerinden, hipertansiyon prevalansı Karadeniz Bölgesi'nde diğer bölgelere göre daha yüksek iken; Güneydoğu ve Doğu

Anadolu Bölgesinde yaygındır. Yedi coğrafik bölgede de kadınlarda daha yüksektir (79).

Hipertansiyon, tıbbi ve toplumsal önemi giderek artan, insanların çoğunun yaşamlarının bir sürecinde karşı karşıya kaldıkları bir hastalık haline gelmektedir. Hipertansiyonun prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte tüm dünyada morbidite ve mortalite nedenleri arasında en önde gelen sorunlardan biridir. İkibin yılında dünyada erişkin nüfusun %26,4'ünde (erkeklerde %26,6 ve kadınlarda %26,1) hipertansiyon olduğu ve bu oranın 2025 yılı itibariyle %29,2'ye çıkacağı öngörülmektedir (80). Dünyada yaklaşık olarak 1 milyar kişinin hipertansiyon hastası olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı sebeplerden öldüğü tahmin edilmektedir (81).

Tüm ölüm nedenleri arasında hipertansiflerde hipertansif olmayanlara göre mortalite hızı 50 yaşından önce 1.9-4.2 arasında değişmekte iken, 50 yaşından sonra 1.8-1.1 arasında değişmektedir (82).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2000 araştırmasına göre Türkiye genelinde erkek ve kadınlardaki HT prevalansı 30-39 yaş grubunda %19 dolayında iken, 50-59 yaş grubunda erkeklerde HT oranı %50'nin biraz altında ve kadınlarda %50'den fazladır. 60 yaşını aşan bireylerin yaklaşık 2/3'ünde HT görülmekteyken, 60-69 yaş arası kişilerin yarısında ve 70 yaş üstü kişilerin yaklaşık 3/4'ünde HT'ye rastlanmaktadır (83).

#### **1.5.4. Hipertansiyonun Başlıca Belirtileri**

Hipertansif kişilerin çoğunun semptomu yoktur. HT'ye bağlanan semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, görme değişiklikleri, el ve ayaklarda karıncalanma ve bayılmadır. Ancak normotansif kişilerde de bu semptomlar sıklıkla görülebilir. HT'ye bağlı olduğu düşünülen çoğu semptom, çoğunlukla HT'nin hastanın rahatını ve sağ kalımını tehdit eden, yaşam boyu süren ciddi bir hastalık olması nedeniyle psikojenik kökenlidir. Sık görülen bir semptom olarak kabul edilen baş ağrısı bile kan basıncı düzeyi ile zayıf ilişkilidir. Ventriküler hipertrofi ve ateroskleroz gibi geç bulgular kontrolsüz hipertansiyonun patolojik göstergeleridir (78, 84).

### **1.5.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları**

Hipertansiyon, aniden ortaya çıkan kronik hastalıkların en yaygınıdır. HT, sürekli ve progresif olarak hedef organlara zarar verdiği için sessiz bir katil olarak tanımlanır (85-88). HT, koroner kalp hastalıkları ve inme ek olarak, kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, böbrek yetmezliği, retinal kanama ve görme bozukluğu gibi komplikasyonlara neden olur (15). İnme, hipertansiyonla ilişkili en önemli komplikasyon olarak tanımlanmıştır (89).

Hipertansiyonlu hastalar tedavi edilmezse ölümlerle sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlar gelişebilir. HT'nin neden olduğu organ hasarı ve mortalitenin altındaki patolojik mekanizma, arteriyel lezyonlardır. Arteriyel lezyonların tipleri şu şekilde sıralanabilir (90).

1. Hiperplastik veya proliferatif arterioskleroz,
2. Hiyalin arterioskleroz,
3. Küçük serebral, penetran arteriollerde milier anevrizma,
4. Ateroskleroz veya nodüler arterioskleroz,
5. Arter duvarında medial hasarlanma veya kistik medial nekroz.

### **1.5.6. Hipertansiyonun Tedavisi**

Aterosklerotik koroner arter hastalığı gelişiminde HT en önemli risk faktörüdür. Ayrıca böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği ve iskemi gelişiminde de önemli rol oynar. Bu nedenlerden dolayı HT'nin önlenmesi ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (91, 92).

Kan basıncı düzeyi ESH / ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi 2003 Klavuzuna göre yüksek normal (sistolik kan basıncı  $130 \text{ mmHg} \geq$  ve diastolik kan basıncı  $85 \text{ mmHg} \geq$ ) olan ve ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda, uygun olduğunda, yaşam tarzıyla ilgili önlemler alınmalıdır. Bunun amacı KB'yi düşürmek, diğer risk faktörleri ile klinik durumları kontrol altına almak ve daha sonra kullanılması gerekebilecek antihipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır. KB'yi veya kardiyovasküler riski düşüreceği yaygın kabul gören ve tüm hastalarda düşünülmesi gereken yaşam tarzı önlemleri şunlardır:

- 1) Sigarayı bırakmak,
- 2) Fazla kilolu bireylerde, kilo vermek,

- 3) Alkol tüketimini makul ölçülere indirmek,
- 4) Fiziksel aktivite,
- 5) Tuz alımını azaltmak,
- 6) Meyve ve sebze tüketimini artırmak ve doymuş ve toplam yağ alımını azaltmak (93).

Tedavideki asıl amaç, bireyin yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini en aza indirmektir. Hastaların hedef KB'leri en az 140/90 mmHg'nın altına ve tolere edilebilir daha düşük düzeylere indirilmelidir. DM ve böbrek yetersizliği gibi eşlik eden hastalığı olanlarda ise KB'nin 130/80 (aşikar proteinüride <120/75) mmHg'nin altına düşürülmesi önerilmektedir. Amaç prehipertansif veya hipertansif olan tüm hastalarda yaşam tarzı ile ilişkili önlemler olarak KB'yi düzenlemektir. Bu önlemlere rağmen KB yüksekliği devam ediyorsa uygun antihipertansif tedavi verilmelidir (94, 95).

Yayınlanan JNC VII Kılavuzu'nda zorunlu endikasyon yoksa komplikasyonsuz hipertansiflerde ilk seçenek ilaç olarak tiazid grubu diüretikler önerilmektedir (95). ESH-ESC HT Kılavuzu'na göre başlangıç ve idame tedavisi için diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerden birisinin verilebileceği bildirilmektedir. Günümüzde uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi yönteminde, hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, ırk v.b), eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları değerlendirilerek uygun ilacın kullanılması önerilmektedir (95).

Prehipertansiyonlularda gelecekte HT gelişme riskinin yüksek olduğu ve kardiyovasküler riski önlemek için bu hastalara mutlak yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi gerektiği JNC VII raporunda vurgulanmıştır. Bu bireylerde eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, DM, kalp yetersizliği, inme ve koroner kalp hastalığı varsa antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir (95). ESH-ESC HT Kılavuzu'nda, tedavinin zamanlanması ve ilacın seçimi kardiyovasküler risk sınıflaması esasına göre yapılmıştır (94).

Hipertansiyon tedavisinde başarı, hastanın hastalık algısı, inanışları, hastalık deneyimleri ve tedaviye uyumu ile yakından ilişkilidir. ESH/ESC Arteriyel HT

Tedavisi 2007 Kılavuzu hastaların tedaviye uyumu için aşağıdaki önerileri sunmuştur:

- Hastaya HT'nin riski ve etkili tedavinin yararı hakkında bilgi verin.
- Tedavi hakkında yazılı ve sözlü açık talimatlar verin.
- Tedavi rejimini, hastanın yaşam tarzına ve gereksinimlerine uygun şekilde belirleyin.
- Mümkünse, günlük alınacak ilaç sayısını azaltarak tedaviyi basitleştirin.
- Hastalığa ilişkin bilgiyi ve tedavi planlarını hastanın partneri veya ailesiyle paylaşın.
- Evde kendi kendine KB ölçümü ve hatırlatma sistemleri gibi davranışsal stratejilerden yararlanın.
- Yan etkilere (belirli belirsiz dahi olsa) büyük önem verin ve gerekli durumlarda ilaç dozlarını veya tipini değiştirmeye hazırlıklı olun.
- Hastayla tedaviye bağlı kalma konusunda diyalog içinde olun ve sorunları hakkında bilgi edinin.
- Güvenilir destek sistemi ve hastanın ödeyebileceği fiyatlar sunun (96).

### **1.6. Klopidoğrel**

Tienopiridin grubu olan klopidoğrel ve tiklopidin, ADP aracılığıyla antagonist etki gösterirler. Antagonist etkilerini, Gp IIb/IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile gerçekleşecek olan aktivasyonunu engelleyerek gösterirler (1).

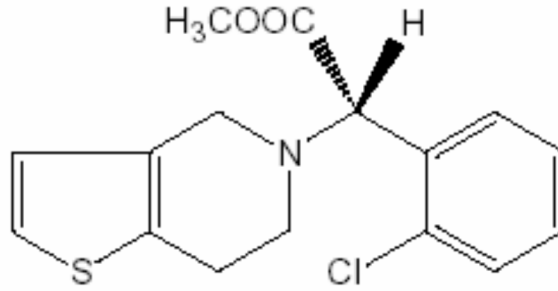
Tiklopidin önceleri aspirine alternatif olarak tekrarlayan inme veserebral iskemilerin önlenmesi için öne sürülmesine rağmen, neden olduğu ölümcül yan etkiler (trombotik trombositopenik purpura ve ciddi nötropeni gibi) nedeniyle şu anda kullanılmamaktadır. Klopidoğrel, tiklopidine alternatif olarak geliştirilmiş ve bu grubun birincil ilacıdır (97).

Tiklopidine göre major kardiyak olaylar açısından daha üstün ve daha iyi tolere edilebilen bir tienopiridindir (98).

Klopidoğrel, ön ilaç şekli olan klopidoğrel bisulfat olarak dünya piyasasında farklı isimler ile pazarlanmakta olup tiklopidin isimli etkin maddenin kimyasal olarak değişikliğe uğratılması sonucu elde edilen bir etkin maddedir. Klopidoğrel bisulfat beyaz ya da krem renginde bir tozdur (7).

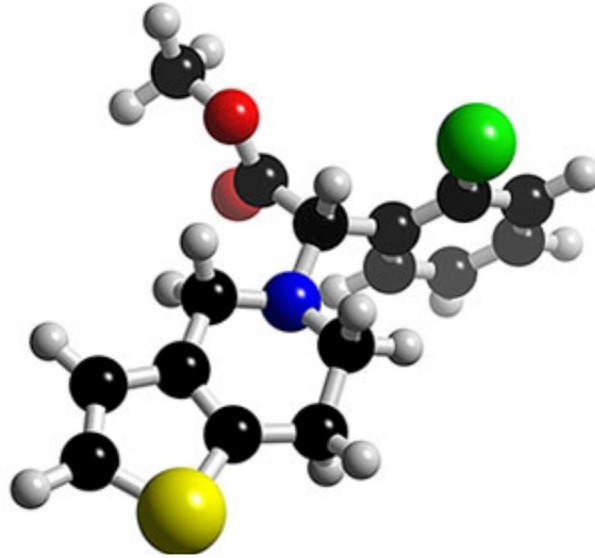
Klopidogrel bisulfatın molekül ağırlığı 419.9 g/mol'dür. Pratikte nötral pH değerlerinde veya suda çözünmez. Metanolde ve asetonitrilde kolaylıkla çözünmekte olup dietileterde ise pratikte çözünmemektedir (99, 100).

Klopidogrel bisülfat zayıf bazik özellikte olup pKa değeri 4.5'dur. Optik çevirme değeri + 56° dir (99).



Şekil 3. Klopidogrelin kimyasal yapısı (7).

Klopidogrel bisulfatın kimyasal ismi; (S) - $\alpha$ - (2-klorofenil) 6,7-dihidrotiyeno [3,2-c] piridin 5 (4H) asetik asit metil ester hidrojen sülfat tuzu (101).



Şekil 4. Klopidogrelin uzaydaki görünümü (7).

### 1.6.1. Klopidogrelin Etki Mekanizması

Adenozin difosfat, kollajen, plazminojen aktivator faktor (PAF), prostaglandinler (PG-G2 ve PG-H2), trombin, serotonin, adrenalin, tromboksan A2 ve vazopressin gibi maddeler tarafından uyarılması sonucu, membran üzerindeki reseptör aracılığı ile aktif olup agregasyon ve sekresyon fonksiyonlarını gerçekleştirirler (102, 103).

Adenozin difosfat, aktive olmuş plateletler, eritrositler ve endotelial hücrelerden salınmaktadır (104). ADP'nin salınmasının ardından, ADP trombosit bağlanarak membranındaki glikoprotein (Gp-IIb ve Gp-IIIa) tipi fibrinojen reseptörlerini aktive ederek fibrinojenin bağlanmasına ve yakınındaki trombositlerle birleşerek agregasyona yol açarlar (102).

Trombüsün oluşumunda ve kararlı hale gelmesinde P2Y12 reseptörü esas rol oynamaktadır. P2Y12 reseptörünün uyarılması sonucu, tromboksan A2 üretimi, trombosit granül içeriğinin serbestleşmesi ve trombosit hücre zarında bir adezyonmolekülü olan P-selektinin hücre zarında artmasına neden olur (3).

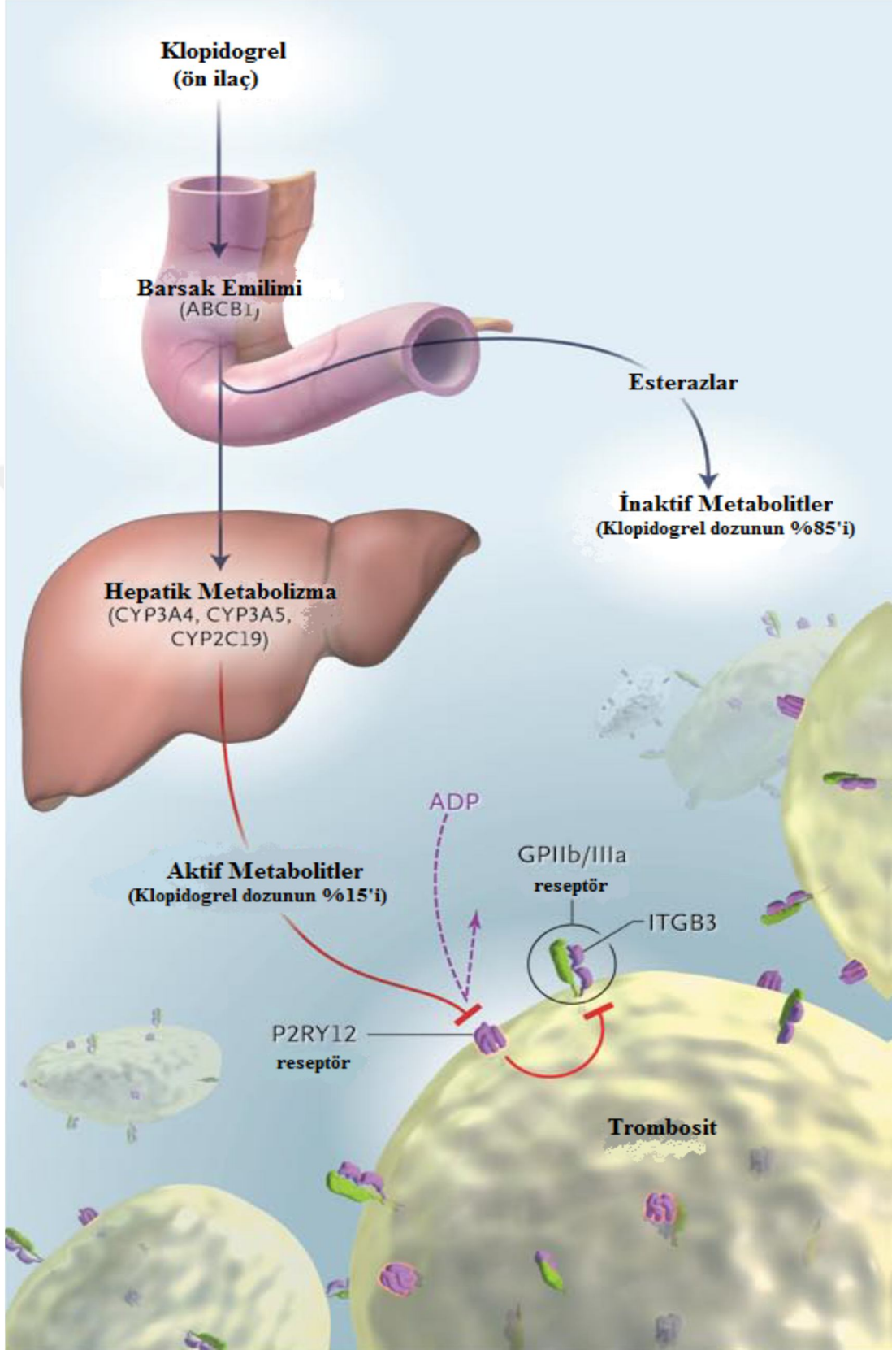
Klopidogrel trombosit P2Y12 reseptörlerinde ADP'nin etkisini inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozan, kanama zamanını uzatan ve kan viskozitesini azaltan bir ön ilaçtır (105).

Ön ilaç olan klopidogrel barsaktan emilimi ABCB1 (ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1) geninin kodladığı bir barsak effluks P-glikoprotein pompası tarafından sınırlı şekilde gerçekleşmektedir. Klopidogrel gibi ön ilaçlar aktif metabolitleri için karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzimleri tarafından biyotransformasyona gereksinim duyarlar. Ön ilaç dozunun çoğunluğu esterazlar tarafından inaktif metabolit haline dönüştürülür (Şekil 5) (106).

Bir klopidogrel dozunun yaklaşık olarak %85'i esterazlar tarafından aktif olmayan bir metabolite hidroliz edilir. Geri kalan %15'lik kısım sitokrom P450 enzim sistemi tarafından oksitlenerek aktif metabolite (thiol türevi-R-130964) dönüştürülür (Şekil 5) (107).

Klopidogrel aktif metaboliti, trombosit ADP reseptörünü geri dönüşümsüz olarak modifiye etmek suretiyle etkisini gösterir (108). Klopidogrel aktif metaboliti, ADP'nin trombositteki reseptöre bağlanmasını ve bu yolla selektif olarak glikoprotein GPIIb/IIIa kompleksinin ADP uyarımlı aktivasyonunu ve bunun sonucu olarak da trombosit agregasyonunu inhibe eder (109, 110). Ayrıca trombosit aktivasyonunun salgılanan ADP ile artmasını engelleyerek diğer agonistlerin yol açtığı trombosit agregasyonunu inhibe eder (111).

Adenozin difosfatın klopidogrel ile blokajının trombosit aktivasyonunda anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (112).



**Şekil 5.** Klopidogrelin antitrombosit aktivitesinde görev alan enzim ve reseptörler (106)

### **1.6.2. Klopidoğrelın Farmakokinetiği**

Klopidoğrel üstün bir güvenilirliğe sahip olup biyoyararlanımı besinle ve antiasit ilaçlar ile etkilenmemektedir. Klopidoğrelın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu %50 oranında olmaktadır (113).

Klopidoğrel 75 mg. dozundaki oral uygulamaları takiben hızla emilmekte ve yaklaşık bir saat sonra plazmadaki pik seviyelerine ulaşmaktadır. Klopidoğrel ve metaboliti plazma proteinlerine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmakta, hızlı hidroliz sürecinden geçerek karboksilik asit türevine dönüşmektedir (4).

Dolaşımda bulunan ana metabolitin kinetiği klopidoğrelın 50 ile 150 mg'lık doz aralığında doğrusaldır ve yarılanma ömrü uzundur (11, 113).

Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. Doza bağımlı olarak ADP aracılıklı trombosit inhibisyonu yapar. 400 mg oral yükleme dozu ile 2 saat içinde trombositlerin yaklaşık %40'ı inhibe olur. Geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığından, düşük ve tekrarlayan dozlarda alındığında ortalama 4-6 gün sonra trombosit inhibisyonunda pik değerlere ulaşır. Günde 50, 75 veya 100 mg kullanıldığında, eşit oranda trombosit inhibisyonu görüldüğünden, günlük doz için bir kez 75 mg önerilmektedir (97).

Oral olarak alınan klopidoğrelın kararlı hal (steady state) konsantrasyonuna ulaşması ortalama olarak sekiz günde gerçekleşmektedir (114). İnsanlarda, 120 saatlik bir aralıkta yaklaşık %50 oranında idrarla ve %46 oranında feçesle atılır (115). Daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, özellikle akut olaylarda en yüksek etkinliğe uygun sürede ulaşabilmek için, yükleme dozu rutin olarak verilmektedir. Yeni bulgular ise 300 mg yükleme dozu ile en yüksek etkinliğe ulaşmak için en az 4 ila 6 saatin gerektiğini, bu nedenle 600 mg yükleme dozunun özellikle akut olaylarda daha uygun olacağını göstermektedir (116).

### **1.6.3. Klopidoğrelın Formları**

Klopidoğrelın bir amorf yapısı ve altı polimorf yapısı bulunmuştur (117). Fakat farmasotik formülasyonlarda yalnızca form I ve form II kullanılmaktadır (118).

Tienopiridin türevi molekül içeren klopidoğrelde, bir asimetric karbon atomunun neden olduğu iki enantiyomer mevcuttur (119). Bunlar R ve S

enantiyomerleridir. Üretici bir firma tarafından yapılan çalışmalarda klopidogrelin aktif bileşiğinin S-enantiyomeri olduğu gösterilmiştir (111). Ayrıca aktif S-enantiyomeri stabilitesini koruyabilecek ortam ve şartlarda tutulmadığı zaman R-enantiyomerine dönüşerek etkisini yitirmektedir (120).

Klopidogrelin ürünlerinde ve son ürünlerinde R-enantiyomerinin çok dikkatli olarak takip edilmesi önerilmekte ve ülke sağlık otoriteleri tarafından da R-enantiyomerin takip edilmesi istenmektedir. Amerika'da R-enantiyomeri miktarı %0.2 ile sınırlanmıştır (7).

#### **1.6.4. Klopidogrelin Klinik Kullanımı ve Çalışmaları**

Klopidogrelin etkinliği pek çok klinik çalışmada ispatlanmıştır (121). Klopidogrel bisulfat ile aspirin kombine halde klinik çalışmalarda çok fazla kullanılmaktadır. Özellikle trombüs oluşumunu engellemek, platelet antijen polimorfiziminde, miyokard enfarktüsünde, perkütan koroner müdahale gecirmiş hastaların uzun dönem tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (122-125).

Koroner stent ya da vasküler stent kullanılan hastalarda aspirin ile birlikte bir yıllık bir tedavi standart olarak kabul edilmektedir (126).

Birçok klinik çalışmada, aspirin ve klopidogrel ile uygulanan antitrombosit tedavinin perkütan koroner girişim sonrasında majör kardiyovasküler olayları önlemede yalnızca aspirin tedavisine oranla üstün olduğu gösterilmiştir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü tedavi kılavuzunda aspirin ile birlikte klopidogrel kullanımı yaygın olarak kabul gören bir tedavi şekli olmuştur. Klopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) ve Percutaneous Coronary Intervention- Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (PCI-CURE) çalışmaları, ST yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (AKS) 'da klopidogrel kullanımı konusunda yapılan ilk klinik çalışmalardır (6,127).

CURE çalışması sonrasında ise AKS'de 300 mg klopidogrelin yükleme dozunun kullanımı onaylanmıştır (127). CURE çalışmasında majör kanama klopidogrel grubunda daha fazla izlenmiş ( $p=001$ ), yaşamı tehdit edici kanama oranında artış olmamıştır. Kardiyovasküler olaylar açısından yüksek, orta veya düşük risk grubuna dahil hastalarda kombine tedavide (örneğin aspirin, lipid düşürücü

tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi) klopidogrelin olumlu etkisi kanıtlanmıştır (6).

Günde 75 mg tek doz klopidogrel kullanımının aspirine göre olumsuz kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını gösteren Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) çalışmasından sonra günlük tek doz 75 mg klopidogrel kullanımı FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (128).

CAPRIE çalışmasında iskemik riskli hasta gruplarında aspirin ile klopidogrelin etkinliği kıyaslanmıştır. Her yıl risk azalımı %0.51, relatif risk azalımı %8.7 oranında bulunmuştur. Gastrointestinal (GIS) yan etkiler aspirin grubunda daha fazla gözlemlenirken, nötropeni klopidogrel alanlarda %0.1, aspirin alanlarda %0.17 olarak rapor edilmiştir (129).

Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSIC) çalışmasıyla koroner stent uygulamasından sonra 1 ay süreyle aspirin ve klopidogrelin birlikte kullanımı, standart tedavi haline gelmiştir (130).

Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT) çalışmasında ST yükselmeli MI'de klopidogrel kullanımı araştırılmıştır. Bu geniş, randomize çalışmada aspirine eklenen klopidogrelin akutMI geçiren hastalarda fibrinolitik ve antikoagülan gibi diğer standart tedavilerden bağımsız olarak mortalite ve majör morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (131).

Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) çalışması, çoğunluğu AKS'li ve Perkutan girişim (PKG) planlanan hastalara işlem öncesi uygulanan klopidogrel tedavisinin önemi hakkında değerli bilgiler sağlamıştır (132).

Yapılan bir çalışmada koroner kalp hastalarına aspirin, klopidogrel veya ikili kombinasyonu uygulanarak platelet inhibisyonu üzerindeki platelet antijen polimorfizimin etkisini değiştirme amaçlanmıştır. Sonuç olarak klopidogrelin ADP üzerindeki platelet inhibisyon etkisi aspirinden daha etkili bulunmuş ve kombine kullanımı tekbaşına kullanımlarına oranla daha iyi bir inhibisyon göstermiştir (133). İskemik olay riski altında bulunan 19185 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada klopidogrel ile aspirinin etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak klopidogrel iskemik inme, miyokardial infarktüsde ve vasküler ölümleri önlemede aspirinden daha etkili

bulunmuştur (134). Ex-vivo tavşan modelinde yapılan bir çalışmada yapay kalp kapakçıkları üzerindeki trombus oluşumu aspirin ve klopidogrel kombinasyonu ile engellenmeye çalışılmış ve sonuçlar varfarin ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak kombine tedavi uygulanan grupta sadece varfarin kullanılan gruba oranla platelet ve eritrosit çökmesi daha az olmuştur (135). Klopidogrelin platelet agregasyon inhibisyonuna yönelik yapılan bir çalışmada, atorvastatin, pravastatin, eritromisin, trolendomis ve rifampinin etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak atorvastatin, eritromisin, trolendomis ve rifampinin klopidogrelin platelet agregasyon inhibisyon etkisini azalttığı, pravastatinin ise etkilemediği tespit edilmiştir (2).

Klopidogrelin uzun süreli kullanımının kardiyovasküler sonuçlara etkisi tam olarak bilinmemektedir. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) çalışması klopidogrelin uzun süreli birincil ve ikincil korumadaki etkisi üzerine yeni bilgiler sunmaktadır. Bu çalışma, yüksek riskli geniş bir hasta grubunda klopidogrel ve aspirin kombinasyonunun, sadece aspirine göre, kardiyovasküler hastalıklara karşı daha fazla korumas sağlayacağı hipotezine dayanarak planlanmıştır (121).

#### **1.6.5.Klopidogrel ile tedavide beklenen yan etkiler**

Klopidogrel kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde, aterotrombotik olayların azaltılmasında, inme ve miyokardiyal infarktlarda kullanılan etkin ve güvenilir bir ilaçtır. Yan etkileri her ilaçta olduğu gibi bu etkin madde için de söz konusudur.

Yan etki olarak hemorajik bozukluklar (gastrointestinal kanama, kanama zamanının artması, intrakraniyal kanama), santral ve periferik sistem bozuklukları (baş dönmesi, baş ağrısı, sersemlik, uyuşukluk), hematolojik bozukluklar (trombositopeni, nötropeni, trombotik trombositopenik purpura), gastrointestinal bozukluklar (karın ağrısı, dispepsi, diyare, gastrit, konsitipasyon), hepatik ve biliyer bozukluklar, deri ve eklemlerde bozukluklar görülmektedir (7, 136-141).

**Tablo 4.** Klopidoğrel ile tedavide beklenen yan etkiler (142, 143).

---

**a. Hematolojik Olmayan Yan etkiler**

---

- Gastroenterit
  - Ürtiker döküntü
  - Akut artirit
  - Yetişkin nefrotik sendrom
  - Anjioödem
  - Hepatosellüler ve kolestatik karaciğer zedelenmesi
- 

**b. Hematolojik yan etkiler**

---

- Kanama
  - Nötropeni/Agranülositoz
  - Trombotik trombositopenik purpura, Pansitopeni
  - Trombotik trombositopenik purpura -hemolitik üremik sendrom
  - Aplastik anemi
  - Kemik iliği baskılanması
- 

Yayınlanmış bir çalışmada sağlıklı gönüllülere günlük 325 mg aspirin veya 75 mg klopidoğrel sekiz gün boyunca uygulanmıştır. Gönüllülerde ilaçların gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkiler bakımından karşılaştırılması yapılmıştır. Klopidoğrel alan grupta 8 bireyde 13 yan etki gözlenirken, aspirin alan 13 gönüllüde isetoplam 19 yan etki gözlemlenmiştir. Her iki ilacın da ciddi bir yan etkisi gözlenmezken, aspirinin klopidoğrelle göre gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkisi daha fazladır (144).

Yapılan bir diğer çalışmada ise miyokardial enfarktüs geçmişi olan ve hastalıkları nedeni ile bisoprolol, atorvastatin, isosorbidemonohidrat, furosemid, ramipril ve insulin kullanılan bir hastanın günde 75 mg klopidoğrel kullanımı sırasında halüsinasyonlar gördüğü bildirilmiştir. Halüsinasyonunun nasıl gerçekleştiği bilinmese de bu ilaçları kullanılırken klopidoğrel kullanımına dikkat edilmesi konusunda uyarılmıştır (145).

#### **1.6.6. Klopidoğrel Direnci**

Klopidoğrel direnci veya diğer bir deyişle klopidoğrel yanıtı sızlığı, yeterli düzeyde antitrombosit tedaviye rağmen klopidoğrel hedefi olan P2Y12 reseptörünün devam eden aktivitesi olarak tanımlanır (146). Klopidoğrel direnci farklı toplumlarda %4 ile %44 arasında değişir (147).

Klopidogrelle antitrombosit yanıtı hastalar arasında değişebilmektedir (56). Klopidogrel ve aspirin gibi etkinlikleri ispatlanmış güçlü antitrombosit ilaçları kullanan bazı bireylerde tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilmektedir. Bu durum antitrombosit ilaç cevapsızlığı kavramının doğmasına sebep olmuştur. Varlığı ve tanımı tartışmalı olmakla birlikte, “klopidogrel cevapsızlığı” iki ana başlık altında incelenebilir. Bunlardan birincisi laboratuvar klopidogrel cevapsızlığı olup klopidogrelin yeterli invitro antitrombosit etkisinin olmaması olarak tanımlanır. Diğer bir başlık ise klinik klopidogrel cevapsızlığıdır. Klinik cevapsızlık “tedavi yetersizliği” şeklinde değerlendirilebilir ve klopidogrel kullanımına rağmen tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülmesi şeklinde tanımlanır. Yapılan birçok çalışmada klopidogrel cevapsızlığı, invitro ADP ile uyarılan trombosit agregasyon derecesinin ölçümü ile değerlendirilmiştir. Klopidogrel cevapsızlığı veya başka bir deyişle klopidogrel tedavisine cevap vermeyen hastaların sıklığı, klinik kullanım endikasyonları, doz, tedaviye başlama zamanı ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirildiği test yöntemine bağlı olarak %4-30 aralığında değişmektedir (148, 149).

Klopidogrelle karşı direnç gelişiminde birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bu mekanizmalar dış ve iç olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Dış mekanizmalar (genetik olmayan faktörler) klopidogrel biyoyararlılığının azalmasına neden olantedaviye uyumsuzluk, düşük doz kullanımı, artmış vücut yüzey alanı nedeniyle yetersiz ilaç dozu, absorpsiyon ve metabolizmadaki değişiklikler ve ilacın biyotransformasyonunu etkileyen başka bir ilacın etkileşimidir. İç mekanizmalar (genetik faktörler) ise klopidogrelin barsaktan emilimini, metabolik ve biyolojik aktivitesini sağlayan reseptör ve enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerdir. Bilinen polimorfizmlerin bir kısmının klopidogrelin antitrombosit aktivitesini etkilediği, bu etkiye bağlı olarak klopidogrelle verilen yanıtın bireyler arasında farklılıklar oluşturduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (150).

Kardiyovasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi, oluşacak klinik sonuçların öngürülmesi ve antitrombosit ajanların etkinliğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Örneğin perkutan koroner girişim uygulanan hastalardan klopidogrel cevapsızlığı bulunanlarda, akut veya subakut stent trombozu daha siktir ve bu durum önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (151).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Denek Seçimi ve Gruplar

Bu çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen ve ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen 14 adet, 12-14 haftalık Wistar cinsi intak erkek sıçan kullanıldı. Çalışma "Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Kurulu" onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Denekler rastgele 2 gruba ayrıldı;

Grup I (n=7) ; 10 nanomolar (nM) klopidogrel uygulanan grup

Grup II (n=7) ; 100 nanomolar (nM) klopidogrel uygulanan grup

Damar düz kasının spontan kasılma- gevşeme özelliğine sahip olmadığı için Klopidogrel'in kasılma- gevşeme mekanizması üzerine olan muhtemel etkisini gözlemek amacıyla kontrol kasılma eğrilerini fenilefrin (FNF) ile gevşeme eğrilerini ise sodyum nitroprusid (SNP) (endotel bağımsız gevşeme) ve asetilkolin (Ach) (endotel bağımlı) ile her hayvanın kendisi kendi kontrolünü oluşturacak şekilde deney protokolü oluşturuldu.

Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda,  $21\pm 1$  °C oda sıcaklığında, plastik kafeslerde tutuldu. Cam şişelerdeki çeşme suyuyla ve Elazığ Yem Fabrikası- Türkiye'de hazırlanan pelet halindeki özel sıçan yemleriyle beslendi.

### 2.2. Deney Protokolü

Sıçanlar herhangi bir ön muameleye tabi tutulmadan ve herhangi bir stres faktörüne maruz kalmamasına dikkat edilerek anestezi uygulanmadan dekapite edilerek ötenazi yapıldı. Daha sonra hızlı bir şekilde abdomen ve toraks orta hattan açılıp, torasik aorta diafragmanın üzerinden başlayarak arkus aortaya doğru diseke edilerek çıkarıldı. Aort kesitleri krebs solüsyonu içeren organ banyosu haznesine yerleştirildi. İki gr gerim altında aort ortama uyum sağlayana kadar yaklaşık 90 dk takip edildi. Bu süre zarfında 10 dk da bir krebs solüsyonu ile yıkandı.

#### 2.2.1. Kasılma protokolü

Regülasyon periyodunun ardından organ banyosu haznesine 30 sn aralıklarla  $10^{-8}$ 'den başlayıp  $10^{-3}$ 'e kadar artan konsantrasyonda fenilefrin (FNF) uygulandı.

$10^{-8}$ 'den başlayarak kasılma gerilimleri ortalama değerleri Tablo 6'da verilmiştir. En yüksek doz olan  $10^{-3}$ 'deki kasılma %100 kabul edilerek diğer dozlardaki kasılmalar yüzde olarak kayıt altına alınarak kontrol grubu olarak değerlendirildi. FNF'nin artan dozuna karşılık aort damar kesisinde gerilim doz bağımlı olarak artmıştır.

Kontrol kasılma protokolünün ardından FNF'nin ortamdan uzaklaştırılması ve kasılmanın normal duruma gelmesi için yaklaşık 60 dk boyunca 10 dk ara ile yıkama yapıldı.

Klopidogrel'in kasılma üzerindeki etkisine bakmak için izole organ banyosu haznesine 100 nM klopidogrel ilave edildi. Klopidogrel'in yarılanma ömrü dikkate alınarak 10 dk beklendi ve sonra  $10^{-8}$ 'den başlayıp  $10^{-3}$ 'e kadar FNF (kasılma protokolü) 30 sn aralıklarla uygulandı. Kasılma genlikleri  $10^{-8}$ 'den başlayarak sırası ile Tablo 6'da verilmiştir.

## **2.2.2. Gevşeme Protokolleri**

### **2.2.2.1. Asetilkolin İle Gevşeme Protokolü**

Gevşeme protokolü endotel bağımlı gevşemeyi tespit amacı ile Ach protokolü uygulandı.

İki gr gerilim altında stabil seyreden aort kesiti maksimum kasılma dozu olan  $10^{-3}$  nM FNF'nin bir alt dozu olan  $10^{-4}$  nM FNF (submax doz) ile kasılması sağlandı daha sonra Ach  $10^{-8}$  nM'den başlayıp  $10^{-3}$  nM'ye kadar farklı aort kesilerinde 30 sn aralıklarla uygulandı. Maksimum gevşeme elde edilen  $10^{-3}$  nM'deki gevşeme gerginliği %100 kabul edilerek kayıt altına alındı. Ach gevşeme protokolü uygulanan organ banyosu hazneleri Ach'nın uzaklaştırılması için 60 dk boyunca 10 dk ara ile yıkandı ve 60 dk sonunda organ banyosu haznelerine 10 nM klopidogrel ilave edilerek 10 dk sonra aynı şekilde submax FNF ve ardından Ach gevşeme protokolü uygulandı. Bu işlem 100 nM klopidogrel için de aynı şekilde uygulandı.

### **2.2.2.2. Sodyum Nitroprusid İle Gevşeme Protokolü**

Gevşeme protokolü endotel bağımsız gevşemeyi tespit amacı ile SNP protokolü uygulandı.

İki gr gerilim altında stabil seyreden aort kesiti maksimum kasılma dozu olan  $10^{-3}$  nM FNF'nin bir alt dozu olan  $10^{-4}$  nM FNF (submax doz) ile kasılması sağlandı.

Daha sonra SNP  $10^{-8}$  nM'den başlayıp  $10^{-3}$  nM'ye kadar farklı aort kesilerinde 30 sn aralıklarla uygulandı. Maksimum gevşeme elde edilen  $10^{-3}$  nM'deki gevşeme gerginliği %100 kabul edilerek kayıt altına alındı. SNP gevşeme protokolü uygulanan organ banyosu hazneleri SNP'nin uzaklaştırılması için 60 dk boyunca 10 dk ara ile yıkandı ve 60 dk sonunda organ banyosu haznelerine 10 nM klopidogrel ilave edilerek 10 dk sonra aynı şekilde submax FNF ve ardından SNP gevşeme protokolü uygulandı. Bu işlem 100 nM klopidogrel için de aynı şekilde uygulandı.

### 2.3.Krebs Solüsyonu

Krebs çözeltisi *invivo* ortamdaki fizyolojik şartları *in vitro* ortamda da belli ölçülerde sağlayan bir çözeltidir. İçeriği itibariyle aort düz kas hücrelerinin kasılabilirlik özelliklerini optimal düzeyde *invitro* olarak sürdürebilmelerine imkan sağlamaktadır. Çalışmada kullanılan çözeltinin pH'ı 7.4'e ayarlanmıştır. Krebs solüsyonu içeriği milimol/litre (mM/L) olarak aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

**Tablo 5.** Krebs solusyonu içeriği mM/L

NaCl	118
KCl	4,7
MgSO4	1,2
Glikoz	11,5
CaCl2	2,4
KH24	1,18
NaHCO3	15,8
EDTA	0,016

### 2.4. Deney Düzenegi

Çalışmada kullanılan organ banyosu iki hazneli bir sistemdir. Bu sistemde dört ayrı düz kas şeridiyle aynı anda çalışılabilmektedir. Sistemin üniteleri şunlardan oluşmaktadır:

1. Oksijenkarbondioksit kaynağı,
2. Organ banyosu,
3. Termostatlı dolaşım pompası,
4. Amplifikatör,
5. Kayıt ünitesi.

#### **2.4.1. Oksijenkarbondioksit kaynağı**

Düz kasların kasılabilmesi için gereken gaz karışımı invitro ortamda optimal olarak %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>'den oluşmaktadır. İzole organ banyosu ve kayıt sisteminde de bu karışım hazırlanmış O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> içeriği hazneye sürekli olarak sirküle edildi.

#### **2.4.2. Organ banyosu**

İçerisinde %95 oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan termostat kontrolü ile 37 °C'de sabit tutulan, krebs solüsyonu bulunan ısı ceketli, çift çeperli bir cihazdır. Dört kısımdan oluşmaktadır.

##### **2.4.2.1. Krebs Solüsyonunun Depolandığı Kısım**

Beşyüz ml hacime sahiptir ve iç içe iki katmandan oluşur. Bunların arasındaki boşlukta termosirkülatörden gelen su bulunur. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu mevcut olup, buradan istenilen miktarda alınıp kullanılabilir (Şekil 6).

##### **2.4.2.2. Organ Banyosu Hazneleri**

Beş ml hacime sahiptir. Bunlarda iç içe iki katmandan oluşmaktadır. Yine iki katman arasında termosirkülatörde ısıtılmış su bulunmaktadır. İç katmanın içinde ise krebs solüsyonu ve çalışmalarda kullanılan düz kas şeritleri mevcuttur. Düz kas içeren aort şeritleri damar asma aparatları içerisinden geçirilerek organ banyosuna asılmaktadır (Şekil 6).

##### **2.4.2.3. Kanal ve Kapak Sistemi**

Bu sistem yardımıyla krebs solüsyonunun tüm organ banyosu boyunca dolaşımı sağlanmaktadır (Şekil 6).

##### **2.4.2.4. İzometrik Transduser**

Bu alet sayesinde haznelere içinde yer alan düz kas şeritlerinde meydana gelen izometrik kontraksiyonlardan kaynaklanan fiziksel kuvvetler algılanır ve bu fiziksel kuvvetler elektriksel sinyallere çevrilerek, ölçümler değerlendirme ünitesine sevk edilir (Şekil 6).

#### **2.4.2.5 Termosirkulatör**

İçerisinde distile su bulunmakta olup, termosirkulatör mevcut suyu 36,7 °C'ye kadar ısıtmaktadır. Isıtılan su krebs solüsyonunun depolandığı alana ve haznelere çeşitli yollarla gitmektedir. Krebs solüsyonunun depolandığı alan ve haznelere iç içe iki katmandan oluştuğundan, katmanlar arasında bir boşluk yer almaktadır. Termostat hassasiyet aralığı  $36,7 \pm 0,1$  °C'dir. Termosirkulatörden gelen ısıtılmış su bu boşlukta dolaşmakta ve böylece ortamın vücut sıcaklığında olması sağlanmaktadır (Şekil 6).

#### **2.4.2.6. Amplifikatör**

Transduserden gelen elektriksel sinyalleri alır ve bunları amplifiye eder. Yani bu elektriksel sinyaller daha da büyütülür (Şekil 6).

#### **2.4.2.7. Kayıt ünitesi**

Bilgisayar ve yazılım programından (Biopac) oluşmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarının kişiler tarafından gözlemlenmesini sağlamaktadır. Bu sonuçlar pikler şeklinde monitöre yansımaktadır. Piklerin entegre alan, frekans ve amplitütlerine bakarak yorumlar yapılmaktadır (Şekil 6).

#### **2.4.2.8. Oksijen Tüpü**

İçerisinde %95 oksijen ve %5 karbondioksit içeren tüp sayesinde sistem devamlı olarak oksijenlendirilmektedir (Şekil 6).

### **2.5. İstatistiksel Metod**

Çalışma sırasında elde edilen veriler; ortalama  $\pm$  standard hata olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme, *eşleştirilmiş Student's t* testi analizi kullanılarak hesaplandı. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



1) Krebs Solüsyonunun Depolandığı Kısım 2) Organ Banyosu Hazneleri 3) Kanal ve Kapak Sistemi 4) İzometrik Transduser 5) Termosirkülatör 6) Amplifikatör  
7) Kayıt ünitesi 8) Oksijen Tüpü

**Şekil 6.** İzole organ banyosu genel görünüm

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Kasılma Protokolü Bulguları

Grup I'de 10 nM klopidogrel verilen grup ile kontrol değerleri arasında kasılma gerilim yüzdeleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiş olup klopidogrelin FNF ile indüklenen kasılmaları anlamlı şekilde inhibe ettiği ortaya konmuştur. ( $P<0.05$ )( $n=7$ ). Kasılma genlik yüzdeleri  $10^{-8}$ 'den başlayarak sırası ile Tablo 6'daki gibi tespit edildi.

**Tablo 6.** Aort kesiti üzerindeki FNF'nin kasılma gerilimi değerleri ve 10 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler

FNF(nM)	Kontrol Değerleri	10 nM KLO
$10^{-8}$	57±18	0±0
$10^{-7}$	157±43	0±0
$10^{-6}$	398±109	0±0
$10^{-5}$	778±135	0±0
$10^{-4}$	891±136	0±0
$10^{-3}$	936±132	0±0

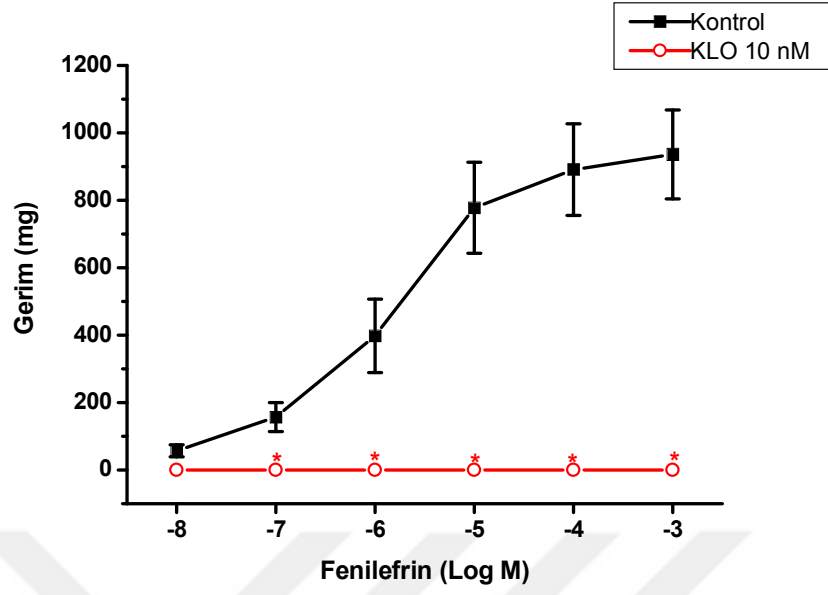
Grup II'de kontrol (yani FNF verilerek elde edilen kasılma eğrisi) değerlerin 100 nM klopidogrel uygulandıktan sonra elde edilen eğrideki değerlerle karşılaştırıldığında kasılma genliklerinin yüzdeleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık olduğu yani klopidogrelin bu grupta da kasılmayı anlamlı bir şekilde baskıladığı ortaya konmuştur ( $P<0.05$ )( $n=7$ ). Tablo 7'de grup II'deki FNF ile elde edilen kasılma genlik yüzdeleri (kontrol) ve bu oranların 100 nM klopidogrel verildikten sonraki kontraksiyonu azaltma oranları gösterildi.

**Tablo 7.** Aort kesiti üzerindeki FNF'nin kasılma gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler

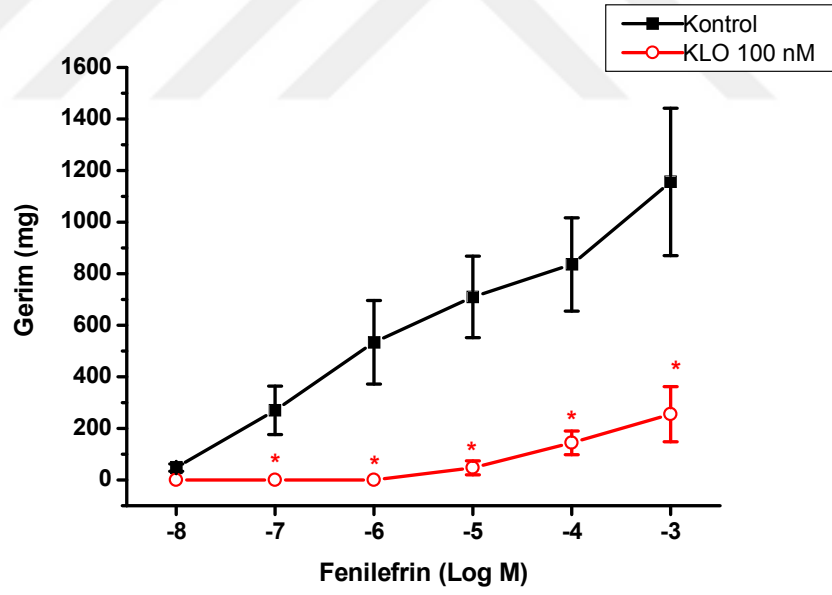
FNF(nM)	Kontrol	100 nM KLO
$10^{-8}$	48±14	0±0
$10^{-7}$	270±94	0±0
$10^{-6}$	534±162	0±0
$10^{-5}$	710±158	47±27
$10^{-4}$	836±181	144±46
$10^{-3}$	1156±286	255±107

Klopidogrelin 10 ve 100 nM dozlarda uygulandığında, FNF ile indüklenen sıçan aort kasılması kontrol değerleri ile kıyaslandığında her iki dozda da istatistiki olarak anlamlı derecede inhibisyon tespit edildi ( $P<0.05$ ) ( $n=7$ ). Ancak insandaki tedavi dozuna yaklaşık olarak eşdeğer olan 100 nM klopidogrel ile bunun 1/10 dozu olan 10 nM dozdaki klopidogrel ile kıyasladığımızda 10 nM dozun daha anlamlı inhibisyon yaptığı gözlemlendi.

Şekil7 ve Şekil8'deki veriler incelendiğinde FNF ile oluşturulan aort kontraksiyonunu önleyici ve veya azaltıcı etkinin grup I ve Grup II de farklı olduğu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. Veriler 10 nM ve 100 nM klopidogrel uygulamasının FNF ile elde edilen kasılma eğrilerinde azalmaya sebep olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında klopidogrel'in bunu doz bağımsız olarak gerçekleştirdiği tespit edildi.



Şekil 7. Grup I'deki FNF ile kasılma kontrol değerleri ve 10 nM klopidogrel ilavesi sonrası oluşan kasılma eğrisi (\* P<0.05, n=7).



Şekil 8. Grup II'deki FNF ile kasılma kontrol değerleri ve 100 nM klopidogrel ilavesi sonrası oluşan kasılma eğrisi (\* P<0.05, n=7).

### 3.2. Gevşeme Protokolü Bulguları

Aort kesitleri tıpkı kasılma protokolü gibi krebs solüsyonu içeren organ banyosu haznesine yerleştirildi. 2 gr gerilim altında kasılmalar ortadan kalkana kadar yaklaşık 90 dk yıkama yapılarak izlendi.

#### 3.2.1. Sodyum Nitroprusid ile Gevşeme Protokolü Bulguları

Endotel bağımsız gevşemeyi tespit amacı ile 90 dk regülasyon periyodunun ardından grup I'deki sıçan aortlarındaki SNP  $10^{-8}$ 'den başlayarak  $10^{-3}$ 'e kadar uygulanması sonucu elde edilen gevşeme gerilim yüzdeleri sırası Tablo 8'deki gibi tespit edildi ve kontrol değerleri olarak kaydedildi. SNP'nin artan dozuna karşılık gevşeme yüzdelerindeki artış istatistiki olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $P<0.05$ )(n=6).

On nM klopidogrel uygulanan grupta SNP'nin artan dozuna karşılık gevşeme gerilim yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı bir azalış gözlenmemiştir. Bu bulgulara göre 10 nM klopidogrel'in gevşemeyi istatistiki olarak anlamlı etkilemediğini ortaya koymuştur (n=6).

**Tablo 8.** SNP'nin aort kesiti üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 10 nM klopidogrel'e cevabı

NSP(nM)	Kontrol Değerleri	10 nM KLO
$10^{-8}$	449±84	340±115
$10^{-7}$	424±92	292±90
$10^{-6}$	377±88	169±53
$10^{-5}$	152±53	88±21
$10^{-4}$	16±16	34±16
$10^{-3}$	0±0	1±1

Tablo 8'deki verilere bakıldığında aorttaki gevşeme yüzdelerinin SNP'nin artan dozuna karşılık arttığı, artış oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında 10 nM klopidogrel uygulanan gruplarda istatistiki olarak anlamlı bir etki görülmedi.

On nM klopidogrel ile yapılan SNP ile gevşeme protokolü 100 nM klopidogrel içinde uygulandı. 100 nM klopidogrel verilen gruba SNP uygulanması

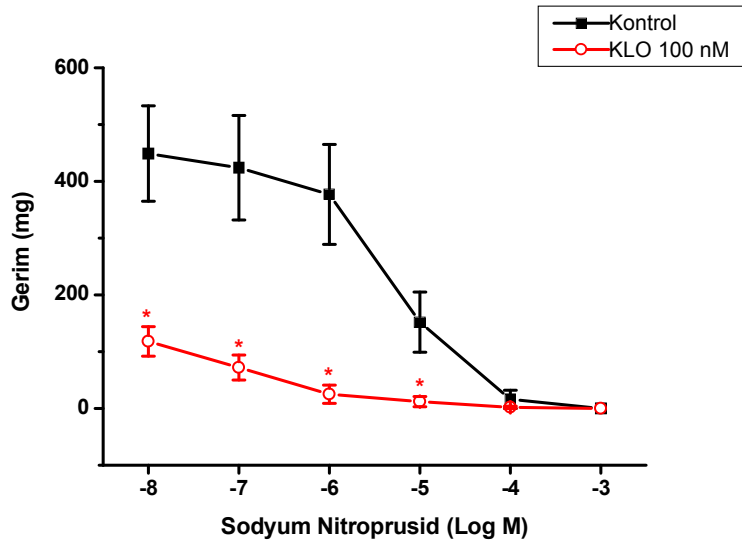
sonucu elde edilen gevşeme gerilimi yüzdeleri  $10^{-8}$ 'den itibaren sırası ile Tablo 9'daki gibi bulunmuştur.

Yüz nM klopidogrel uygulanan grupta SNP'nin artan dozuna karşılık olarak gevşeme yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Grup II'de 100 nM klopidogrel'in kontrol değerlerine göre gevşemeyi arttırdığı ortaya konmuştur ( $P<0.05$ )( $n=6$ ). Bu sonuçlar ışığında klopidogrel'in endotel bağımsız gevşemeye neden olan SNP ile doz bağımlı olarak gevşemeyi kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.

**Tablo 9.** SNP'nin aort kesiti üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler

SNP(nM)	Kontrol Değerleri	100 nM KLO
$10^{-8}$	449±84	118±26
$10^{-7}$	424±92	72±22
$10^{-6}$	377±88	25±16
$10^{-5}$	152±53	12±9
$10^{-4}$	16±16	2±2
$10^{-3}$	0±0	0±0

Tablo 9'daki verilere bakıldığında aorttaki gevşeme yüzdelerinin SNP'nin artan dozuna karşılık arttığı, artış oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol gurubu 100 nM klopidogrel uygulanan gruplarda,  $10^{-5}$  (logM) SNP uygulanan seviyeye kadar kasılma yüzdelerini arttırdığı açıkça görülmektedir.



**Şekil 9.** Kontrol ve 100 nM klopidogrel ilave edilen aort kesitlerinin artan dozlarda SNP ile gevşeme eğrisi(\*  $P<0.05$ ,  $n=6$ ).

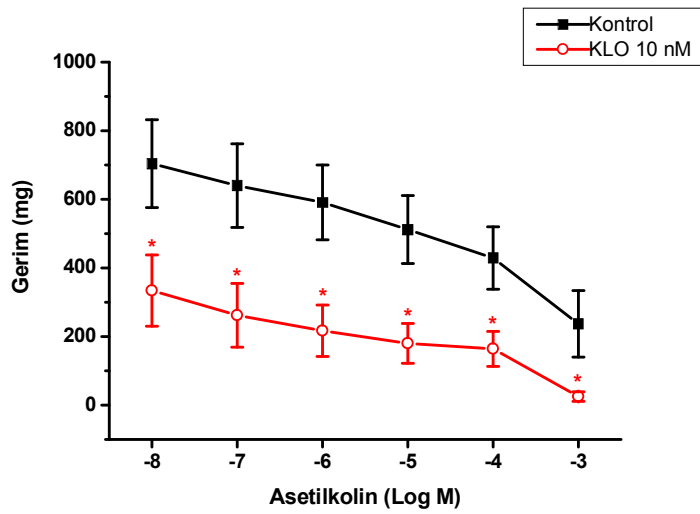
### 3.2.2. Asetilkolin Gevşeme Protokolü Bulguları

Endotel bağımlı gevşemeyi tespit amacı ile 90 dakikalık regülasyon periyodunun ardından Ach  $10^{-8}$ 'den başlayarak  $10^{-3}$ 'e kadar uygulanması sonucu elde edilen gevşeme gerilim yüzdeleri sırası Tablo 10'daki gibi tespit edildi ve kontrol değerleri olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda artan Ach konsantrasyonuna karşılık gevşeme gerilim yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $P<0.05$ )( $n=7$ ).

**Tablo 10.** Ach'nin aort kesiti üzerindeki kontrol gevşeme değerleri ve 10 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler

ACH(nM)	Kontrol	10 nM KLO
$10^{-8}$	704±128	334±104
$10^{-7}$	640±122	262±93
$10^{-6}$	591±109	217±75
$10^{-5}$	512±99	180±58
$10^{-4}$	429±91	164±51
$10^{-3}$	237±97	25±14

Tablo 10'daki verilere bakıldığında aorttaki gevşeme yüzdelerinin Ach'nin artan dozuna karşılık arttığı, artış oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol değerleri ile 10 nM klopidogrel uygulanan gruplarda  $10^{-5}$ (logM) Ach uygulanan seviyeye kadar kasılma yüzdelerini arttırdığı açıkça görülmektedir.



**Şekil10.** Kontrol değerleri ve 10 nM klopidogrel ilave edilen aort kesitlerinin artan dozlarda Ach ile gevşeme eğrisi(\*  $P<0.05$ ,  $n=7$ ).

Tablo 10 ve Şekil 10'a bakıldığında 10 nM klopidogrel uygulanan grupta artan konsantrasyonda Ach uygulanması sonucunda gevşeme gerilimi yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı bir şekilde artış gözlenmiştir. Kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında gevşeme yüzdeleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık gösteren veriler elde edilmiştir. Elde edilen veriler, 10 nM klopidogrel uygulaması ile aortun endotel bağımlı Ach ile gevşemeyi kolaylaştırdığını ortaya koymuştur (P<0.05) (n=7).

**Tablo 11.** Ach'nin aort kesiti üzerindeki üzerindeki gevşeme gerilimi değerleri ve 100 nM klopidogrel sonrası oluşan değerler

ACH (nM)	Kontrol Değerler	100 nM KLO
$10^{-8}$	578±119	322±118
$10^{-7}$	555±130	245±93
$10^{-6}$	538±124	201±84
$10^{-5}$	519±150	189±79
$10^{-4}$	474±149	175±75
$10^{-3}$	326±124	128±57

Tablo 11'deki verilere bakıldığında aorttaki gevşeme yüzdelerinin Ach'nin artan dozuna karşılık arttığı, artış oranlarının farklılık gösterdiği görülmektedir. Kontrol değerleri ile 100 nM klopidogrel uygulanan gruplarda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Yüz nM klopidogrel uygulanan grupta  $10^{-8}$ 'den başlayarak artan konsantrasyonda Ach uygulanması sonucunda gevşeme gerilimi yüzdeleri sırası ile Tablo 11'deki gibi bulunmuştur. 100 nM klopidogrel uygulanan grupta  $10^{-8}$ 'den başlayarak artan konsantrasyonda Ach uygulanması sonucunda gevşeme gerilim yüzdelerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05) (n=6).

Bu veriler ışığında klopidogrel'in sıçan aortasında endotel bağımlı gevşemeye neden olan Ach ile düşük dozda gevşemeyi kolaylaştırdığı, doz arttığında ise etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Sonuçta klopidogrel endotel bağımlı gevşemeye neden olan Ach ile doz bağımsız bir şekilde etki göstermektedir.

Çalışmanın sonuçlarına baktığımız zaman klopidogrel'in sıçan aort kasılma-gevşeme mekanizmasında etkin olduğunu görmekteyiz. FNF ile kasılma

mekanizmasında 10 ve 100 nM dozlarının her ikisinde de kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı bir şekilde kontraksiyonda inhibisyon yaptığı gözlemlendi. On nM dozda daha fazla inhibisyonun olması klopidogrel'in sıçan aortunda FNF ile indüklenen kontraksiyonu doz bağımsız olarak inhibe ettiğini göstermektedir.

Gevşeme protokolü bulgularını değerlendirdiğimizde sıçan aortunda endotel bağımsız gevşemeye neden olan SNP ve endotel bağımlı gevşeme yapan Ach ile klopidogrel'in 10 ve 100 nM dozlarında uygulandığında, her iki grupta da gevşemeyi kolaylaştırdığı, ancak SNP ile 100 nM klopidogrel dozunda istatistiki olarak anlamlı gevşeme yaparken, Ach ile 10 nM dozda istatistiki olarak anlamlı bir şekilde gevşemeyi kolaylaştırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında klopidogrel'in sıçan aortunda SNP ile indüklenen gevşemeyi doz bağımlı, Ach ile indüklenenleri ise doz bağımsız olarak kolaylaştırdığını söylemek mümkündür. Bu farklılığın temel nedeninin klopidogrel'in endotel bağımlı ve bağımsız etki mekanizmasının farklı olmasından kaynaklanması nedeniyle olduğu bu mekanizmaları açıklamak için daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

#### 4.TARTIŞMA

Düz kas kasılma-gevşeme mekanizmaları ve bunların oluşumundaki etkili faktörler yıllardır önemli bir araştırma konusu olmuş ve günümüzde de bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Ancak mekanizmalar tam olarak aydınlatılmadığından bunun da temel nedenlerden birinin düz kas dokusunun yerleştiği organa göre davranış biçiminin değişken olmasıdır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da temel amaç birçok kalp-damar hastalığı ile ilişkili patolojilerin tedavisinde kullanılan klopidogrel damar kasılma-gevşeme mekanizması üzerine muhtemel etkilerini ortaya koymaktır. Daha önceden yapılan çalışmalardan klopidogrel antiagregan etkilerinin olduğu, temel tedavi amacının da kuagülasyon yatkınlığı nedeniyle oluşan patolojilerdeki oluşabilecek tromboembolik olayların önüne geçilmesi amacıyla kullanıldığı biliniyor olmasıdır (110, 122-125). Ancak tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyonun eşlik etmesine rağmen klopidogrel damar düz kası kasılma-gevşeme mekanizması üzerine olası etkilerini araştıran çalışma yok denecek kadar azdır. Guglielmina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klopidogrel kaudal arter üzerinde endotel bağımsız vazodilatatör bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (16). Sınırlı araştırmanın yapılması konunun önemini ve çalışmanın kıymetini arttırmaktadır. Yapılacak olan çalışmada vücutta en yüksek kan basınca maruz kalan ve aynı zamanda kan basıncının düzenlenmesinde ana görev alan ve vücudun en önemli arteri olan aortanın kasılma- gevşeme mekanizması üzerine klopidogrel muhtemel etkisi araştırılmıştır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada Guglielmina'nın tezini destekler şekilde, klopidogrel FNF ile indüklenen damar kasılmasında doz bağımsız inhibisyon yaparken, SNP ile indüklenen endotel bağımsız damar gevşemesini doz bağımlı olarak gevşemeyi kolaylaştırdığını, endotel bağımlı gevşeme yapan Ach ile 10 nM dozda doz bağımsız olarak gevşemeyi kolaylaştırdığını tespit ettik. Sonuçları değerlendirdiğimizde klopidogrel FNF ile indüklenen kontraksiyonları 10 nM ve 100 nM dozlarda inhibe etmiş, 10 nM dozlardaki inhibisyonu çok daha güçlü olmuştur. Bu bulgular sonucunda elde ettiğimiz, klopidogrel doz bağımsız olarak damar düz kasında kontraksiyonu inhibe ettiği, Sıçan aort kontraksiyonunda ise endotel bağımsız gevşemeye neden olan SNP ile ancak 100 nM dozda gevşemeyi kolaylaştırırken, endotel bağımlı gevşemeye neden olan Ach ile 10 nM dozda istatistiki olarak anlamlı gevşemeyi kolaylaştırdığı,

100 nM dozda ise bu etkinin olmadığı gözlenmiştir. Bu durumda klopidogrelın Ach ile damar gevşemesi üzerinde doz bağımsız etkili olduğunu söylemek mümkündür. İki gevşeme protokolü arasında endotel bağımsız doz bağımlı, endotel bağımlı doz bağımsız etki etmesi klopidogrelın damar gevşemesi üzerine muhtemel etkilerinin oluş mekanizmasının farklı olduğunu düşündürmektedir. Klopidogrelın sıçan aorta kasılma-gevşeme mekanizması üzerine tespit ettiğimiz bu muhtemel etkilerinin oluş mekanizmasını açıklamak için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ancak klopidogrelın damar kontraksiyonu üzerine olan etkisini gösteren çalışmaların yok denecek kadar az olması nedeniyle damar düz kası kasılma-gevşeme mekanizması üzerindeki olası etkilerinin oluş mekanizmasını açıklamakta da zorlanmaktayız. Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda klopidogrelın kullanıldığı endikasyonların birçoğuna hipertansiyonun da eşlik etmesi; tespit ettiğimiz gibi vücutta en fazla basınca maruz kalan damar olan aortada FNF ile indüklenen kasılmaları inhibe etmesi, ayrıca gevşeme protokolünde de endotel bağımlı gevşemeye neden olan Ach ile indüklenmiş gevşemeyi kolaylaştırdığı gibi, endotel bağımsız gevşemeye neden olan SNP ile indüklenen gevşemeyi de kolaylaştırması, klopidogrelın antiagregan etkisinin yanında muhtemel vazodilatatör etkisinin de olduğunu bize düşündürmektedir. İleri çalışmalar ile bu durumun netlik kazanabileceğini düşünmekteyiz. Fakat klopidogrelın antiagregan etkinin yanında olabilecek muhtemel vazodilatatör etkisinin de varlığı özellikle hipertansif ve antiagregan tedavi alması gereken hasta grubunda tek ilaçla, uygun doz sağlanarak her iki amaçla kullanılabilme ihtimali de heyecan vericidir. Böylece çoklu ilaç tedavisinin meydana getirebileceği komplikasyonlardan kaçınmak ve tedavinin maliyetini de asgariye çekebilme ihtimali de mevcut çalışmayı daha önemli kıldığı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; bu çalışmada klopidogrelın sıçan izole aortunda FNF ile indüklenen kontraksiyonları inhibe ettiği gibi SNP ve Ach kaynaklı düz kas relaksasyonunu da kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır. Verilerimiz ışığında klopidogrelın antiagregan etkisinin yanında kasılma mekanizmaları üzerine de etki göstererek kan basıncını da düzenleyebileceği düşünülmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Schror K. Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7-28.
2. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-37.
3. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113: 340-345.
4. Herbert JM, Tissiner A, Defreyne G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1171-1179.
5. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, Pan H. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005, 366: 1607-1621.
6. Yusuf S, Bujsterveld N, Moons A. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *The New England journal of medicine*, 2001, 345: 494-502.
7. Tan C. Antitrombotik Bir Etkin Madde İçeren Tablet Formülasyonunun Geliştirilmesi Üzerine Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmosötik Teknoloji Anabilim Dalı. 2007.
8. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators C. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting – The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
9. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104: 539-543.

10. Zipes DP, Libby P, Kaplan NM. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald 2006; 28: 941-972.
11. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. Kaplan NM (ed), Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994: 41-99.
12. Heagerty AM, Gzzard, AS. Blood vessels and human essential hypertension. Int J Cardiol 1998; 20: 15-25.
13. Libby P, Bonow OR, Mann LD, Zipes PD. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
14. Oğuz N. Vasküler Düz Kas Hücrelerinde Ürik Asit İndüklü p44/42 MAPK, p38 MAPK ve PDGFRB Fosforilasyonu ve Bu Fosforilasyonlarla COX-2 ve NADPH Oksidaz Aktivitesinin İlişkisi. Uzmanlık Tezi Antalya: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2011.
15. World Health Organization. Global Health Observatory. Data Repository. Raised Blood pressure. [www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence\\_text/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/index.html)) Erişim Tarihi 20/10/2012.
16. Guglielmina F, Bertin R, Dorigo P, Montopoli M, Caparrotta L. Endothelium-independent vasorelaxation by ticlopidine and clopidogrel in rat caudal artery. J Phar Pharmacol 2011; 63: 1056–1060.
17. Yavru N, Yavru S, Deney Hayvanları, Birinci Basım, Konya: Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayın Ünitesi, 1996.
18. <http://www.biologycorner.com> .Rat - Circulatory System: 08.05.2014 [http://www.biologycorner.com/worksheets/rat\\_circulatory.html#UxcgOGZWHcs](http://www.biologycorner.com/worksheets/rat_circulatory.html#UxcgOGZWHcs) Erişim Tarihi 20.10.2016
19. Arthur CGuyton & John EHall. Textbook of Medical Physiology 11th edition. Elsevier, Mississippi: Department of Physiology and Biophysics University of Mississippi Medical Center Jackson, 2007.
20. Brooks SV. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. Adv Physiol Educ 2003; 27: 171.

21. Woodside C, Jans JE. Role of the nutritional status of the litter and length and frequency of mother litter contact bouts in prolonging lactational diestrus in rats. *Horm Behav* 1995; 29: 154–176.
22. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. 20. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri, 2002; 78-97.
23. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd edition. Lange 2010: 120-140.
24. Fowler JA, Whittam JT, Taylor Berne AE, Matthew L. Levy *Reviewed Physiology*. 2008: 122-128.
25. Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inouge R. Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *The American Physiological Society* 1998; 811-918.
26. Retik W, Wein V. *Physiology and pharmacology of the renal pelvis and ureter*. *Campbell's Urology* 8. Baskı, Saunders, 2002: 377-405.
27. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315.
28. Chen Q. Van Breemen C. Function of smooth muscle sarcoplasmic reticulum. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1995; 26: 335.
29. Karaki H. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle. *Pharmacol Review* 1997; 49: 157-230.
30. Putney JW. Channeling calcium. *Cell Biology* 2001; 410: 648.
31. Raeymaekers L, Wuytack F.  $Ca^{2+}$  pumps in smooth muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil* 1993; 14: 141-143.
32. Burdyga FV, Babich LF, Kosterin SA, Taran TT. The calcium pump in the sarcolemma controls smooth muscle relaxation. *Biofizika* 1994; 39: 365-371.
33. Jackson MR, Carney EW, Lye SJ, Ritchie JW. Localization of two angiogenic growth factors (PDEC GF and VEGF) in human placentae throughout gestation. *Placenta* 1994; 15: 341-353.

34. Çetin A. Rat Aortik vasküler düz kas hücre kültüründe yüksek glukozlu ortamda anjiyotensin II uyarımı ile oluşan hücre proliferasyonu üzerine resveratrolün etkileri. Doktora Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya AD, 2011.
35. <http://news.softpedia.com/newsImage/Vascular-Diseases-and-Radiotherapy-Linked-Directly-2.jpg/>, Erişim Tarihi: 23.04.2016.
36. Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1995; 75: 487-517.
37. Muto A. Smooth muscle cell signal transduction: implications of vascular biology for vascular surgeons. *J Vasc Surg* 2007; 45: 15-24.
38. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 767-801.
39. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
40. Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11: 3-19.
41. Thyberg J, Hedin U, Sjölund M, Palmberg L, Bottger BA. Regulation of differentiated properties and proliferation of arterial smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 966-990.
42. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Onikinci Basım. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013: 157-281.
43. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-933.
44. Nava E, Lüscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens Suppl* 1995; 13: 39-48.
45. Önder MR, Barutcuoglu B. *Endotel*. İstanbul: İyi İşler Matbaası, 2005: 52-60.

46. Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endotheliumdependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851-856.
47. Luscher TF. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens* 1994; 12: 105-116.
48. Webb D, Vallance P. Endothelial function in hypertension. Role of nitric oxide. Vallance P, Moncada S (Eds). New York: Springer, 1997.
49. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-1987.
50. Tokunaga O, Fan J, Watanabe T, Kobayashi M, Kumazaki T, Mitsui Y. Endothelin. Immunohistologic localization in aorta and biosynthesis by cultured human aortic endothelial cells. *Lab Invest* 1992; 67: 210-217.
51. Gavras LI, Gavras I. Endothelial function in cardiovascular disease. The role of bradykinin. Science Pres, 1997.
52. Nava E, Wiklund NP, Salazar FJ. Changes in nitric oxide release in vivo in response to vasoactive substances. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1211-1216.
53. Bilir N, Çöl M, Kumbasar D. Birinci Basamakta Kronik Hastalıklar Kontrol Programı. *I-Hipertansiyon* 2003: 21-36.
54. SC T. Pathogenesis of hypertension. In *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A (ed). National Kidney Foundation. Academic Press 1998; 491-495.
55. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-335
56. Birol L, Akdemir N, Beduk T. İç Hastalıkları Hemsireliği. Vehbi Koç Yayınları, 1993; 6: 311-314.
57. Campese VM, Karubian F, Chervu I, Parise M, Sarkies N, Bigazzi R. Pressor reactivity to norepinephrine and angiotensin in salt sensitive hypertensive patients. *Hypertension* 1993; 21: 301-307.
58. Brown JJ, Lever AF, Robertson JI. Salt and hypertension. *Lancet* 1984; 2: 1333-1334.

59. Sağlam K, Yılmaz MI, Sönmez A, Baykal Y. Primer Hipertansiyon 2003; 37: 14-19 2003.
60. Miller JZ, Weinberger MH, Christian JC, Daugherty SA. Familial resemblance in the blood pressure response to sodium restriction. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 822–830.
61. Schmidlin O, Forman A, Tanaka M. NaCl-induced renal vasoconstriction in salt-sensitive African Americans. *Hypertension* 1999; 33: 633–639.
62. Miyajima E, Yamada Y. Reduced sympathetic inhibition in salt-sensitive Japanese young adults. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1195–1200.
63. Weber MA. Angiotensin 2 receptor antagonist in the treatment of hypertension. *Cardiol Rev* 1997; 5: 72-80.
64. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1998.
65. Obrist PA, Light KC, James SA, Strogatz DS. Cardiovascular responses to stress: I. Measures of myocardial response and relationship to high resting systolic pressure and parental hypertension. *Psychophysiology* 1987; 2: 65-78.
66. Calhoun DA, Mutinga ML. Race, family history of hypertension, and sympathetic response to cold pressor testing. *Blood Press* 1997; 6: 209-213.
67. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of bloodpressure *Lancet* 1978; 1: 795-797.
68. Ersoylu ZD, Tugcu A, Yildirimturk O, Aytekin V, Aytekin S. Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 310-317.
69. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
70. Mancia G, Backer G, Dominiczak A. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European

Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105- 1187.

71. Massry SG, Glasscock RJ. (eds) Clinical aspects and management of essential hypertension. In *Textbook of Nephrology*. 3th edition. Williamsand Wilkins, Baltimore, 1995: 1189-1194.
72. Akpolat T, Arık N. *Nefroloji El Kitabı*. Basım Yılı: Hekimler Yayın Birliği, 1996: 336.
73. Mondorf UF, Russ A, Wiesemann A. Contribution of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and angiotensinogen gene polymorphism to blood pressure regulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 174-183.
74. Harrap SB. Hypertension: genes versus enviroment. *Lancet* 1994; 344: 169-171.
75. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension: Concepts, potenials and oppotunities. *Hypertension* 1999; 33: 238-247.
76. Önder MR, Akıllı A. *Hipertansiyon*. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir: Ladin Matbaacılık, 1998: 60-72.
77. Gian Paolo R. Exclusion of the ACE I/D gene polymorphism as a Determination of endothelial dysfunction. *Hypertansion* 2001; 37: 293–300.
78. Kaplan NM. *Systemic Hypertension: Mechanisms and diagnosis*. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, (eds). *Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2005: 959- 987.
79. Aldemir M, Pektas MB, Parlar AI, Emren SV, Dogan I. Regional differences in the prevalence of hypertension in Turkey. *Med-Science* 2015; 4: 2488-2497.
80. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
81. Guilbert JJ. *The world health report 2002- reducing risks, promoting healthy life: Educ Health (Abingdon)* 2003; 16: 230.
82. Robitaille C, Dai S, Waters C. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *Can Med Ass J* 2012; 184: 49- 56.

83. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8-yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arş 1999; 27: 136-143.
84. Chiong JR. Controlling hypertension from a public health perspective. International Journal of Cardiology 2008; 151- 156.
85. Al-Gelban KS, Khan MY, Al-Khaldi YM. Adherence of primary health care physicians to hypertension management guidelines in the Aseer region of Saudi Arabia. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22: 941-948.
86. Ferreira SRG, Moura EC, Malta DC, Sarno F. Frequency of arterial hypertension and associated faktors: Brazil: 2006. Rev Saúde Pública 2009; 43: 98-106.
87. Baliz Erkoc S, Isikli B, Metintas S, Kalyoncu C. Hypertension Knowledge-Level Scale (HK-LS): a study on development, validity and reliability. Int J Environ Res Public Health 2012; 9: 1018-1029.
88. Huggins CE, Margerison C, Worsley A, Nowson CA. Influence of dietary modifications on the blood pressure response to antihypertensive medication. Br J Nutr 2011; 105: 248-255.
89. Figueiredo D, Azevedo A, Pereira M, Barros H. Definition of Hypertension: The Impact of number of visits for blood pressure measurement. Rev Port Cardiol 2009; 28: 775-783.
90. Micardis Egitim El Kitabı (Boehringer Ingelheim). [http://www.boehringer-ingelheim.com.tr/content/dam/internet/opu/tr\\_TR/documents/pdf/kt/Micardis.80.mg.K.T.pdf](http://www.boehringer-ingelheim.com.tr/content/dam/internet/opu/tr_TR/documents/pdf/kt/Micardis.80.mg.K.T.pdf). 2010.
91. Guidelines Subcommittee of The World Health Organization. World health organization-international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
92. Akıllı A. Tanı, Sınıflama, Klinik Yaklaşım, Tetkikler. Hipertansiyon. İzmir: İlsan-İltaş İlaç Firması, 1998: 1-23.

93. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215–233.
94. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
95. Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
96. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751–1762.
97. [http://www.thd.org.tr/doc/kurs\\_pdf/2007thtk\\_07.pdf](http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_07.pdf) Erişim tarihi 26.09.2016
98. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*, 6th edition, Chapter 9, Antithrombotic Agents, Elsevier Inc, 2005: 275-310.
99. Mitakos A, Panderi I. A validated LC method for the determination of clopidogrel in pharmaceutical preparations. *J Pharma Biomed Analy* 2002; 28: 431-438.
100. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease - Reply. *N Eng J Med* 2005; 353: 429-430.
101. Pereillo JM, Maftouh M, Andrieu A, Uzabiaga MF, Fedeli OP, Pascal M, et al. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *DMD* 2002; 30: 1258-1295.
102. Bolayır E. Yeni antiagreganlar, tiklopidin ve klopidogrel. *İnönü Üniver Tıp Fakül Derg* 2003; 10: 163-165.
103. Schrör K. Clinical, pharmacology of the adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist, clopidogrel. *Vas Med* 1998; 3: 247-251.

104. Gauchet C. ADP receptors of platelet and their inhibition. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 86: 222-232.
105. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (editors). *Braunwald's Heart Disease*. 7 th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 1243-1279.
106. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. French Registry of Acute, S.T.E, Non, S.T.E.M.I.I, Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events, *N Engl J Med* 2009; 360: 363-375.
107. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel, *Thromb Haemost*, 2000; 84: 891-896.
108. Jafary FH, Kimmelstiel CD. Antiplatelet therapy in interventional cardiology: I. never oral antiplatelet agents. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2000; 9: 157-162.
109. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202-297.
110. Savi P, Nurden P, Nurden AT, Levy-Toledano S, Harbert JM. Clopidogrel: a review of its mechanism of action, *Platelets* 1998; 9: 251- 255.
111. Combalbert J, Gaich C, Rouchan MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Throm Haemost* 1994; 72: 313-317.
112. Pollack CV. Utility of platelet ADP receptor antagonism in the emergency department: a review. *J Emerg Med* 2003; 24: 45-54.
113. McEwen J, Strauch G, Perles P, Fowler G, Moreland T, Dickinson J, et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 856.
114. Caplain H, Donat F, Gaud C, Gecciarì J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Seminars in Thrombosis Hemostasis* 1999; 25: 25-28.

115. Jacobson AK. Platelet ADP receptor antagonist: ticlopidin and clopidogrel. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004; 17: 55-64.
116. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-938.
117. Bousquet A, Castro B, Germain JS. Polymorphic form of clopidogrel hydrogen sulphate. *Us Pat*, 6.504.030. Jan 07 2003; *Ref Chem Abstr* 2000; 132: 54-74.
118. Bousquet A, Castro B. J Saint-Germain Polymorphic clopidogrel hydrogen sulphate form, *Us Patent No. Us*, 6.429.210 B1 Sanofi- Synthelabo (Paris, France) 2002.
119. Kam PCA, Nethery CM. The Thienopyridine derivatives (platelet adenosine diphosphate receptor antagonists), pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia* 2003; 58: 28-35.
120. Reist M, Roy-De Vos M, Montseny JP, Mayer JM, Carrupt PA, Erger Y, et al. Very slow chiral inversion of clopidogrel in rats: a pharmacokinetic and mechanistic investigation. *Drug Metabolism and Disposition* 2000; 28: 1405-1410.
121. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
122. Comerota AJ. Effect on platelet function of cilastazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6: 13-19.
123. Angiolillo D, Ortiz AF, Bernando E, Ramirez C. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *The Am J Cardiol* 2006; 97: 38-43.
124. Lindgren P, Stenestrand U, Malmberg K, Jonsson B. The long-term effectiveness of clopidogrel plus aspirin in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Sweden. *Clin Ther* 2005; 27: 100-110.

125. Paul A, Gurbel MD, Udaya ST. Aspirin and clopidogrel. *J Inter Cardio* 2006; 19: 439-448.
126. Mayr FB, Gilma B. Current developments in anti-platelet therapy. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 472-480.
127. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001; 358: 527-533.
128. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
129. Creager MA. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260.
130. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
131. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.
132. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
133. Glen E, Cooke YLS, Ferketich AK, Moeschberger ML, Frid DJ, Magorien RD, et al. Effect of platelet antigen polymorphism on platelet inhibition by aspirin, clopidogrel, or their combination. *JACC* 2006; 47: 541-546.

134. Cavuşoğlu E. The use of clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD (The Anatolian Journal Of Cardiology)* 2004; 4: 63-72.
135. Schlitt A, Hauroeder B, Buerke M, Peetz D, Victor A, Hundt F, et al. Effects of combined therapy of clopidogrel and aspirin in preventing trombus formation on mechanical heart valves in an ex vivo rabbit model. *Thrombosis Research* 2002; 107: 39-43.
136. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel - Efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2004, 24: 1980-1987.
137. Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2000; 356: 269-270.
138. Garg A, Radvan J, Hopkinson N. Clopidogrel associated with acute arthritis. *Br Med J* 2000, 320: 483-483.
139. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003, 18: 443-449.
140. Willens HJ. Clopidogrel-induced mixed hepatocellular and cholestatic liver injury. *Am J Therapeutics* 2000; 7: 317-318.
141. Khambekar SK, Kovac J, Gershlick AH. Clopidogrel induced urticarial rash in a patient with left main stem percutaneous coronary intervention: management issues. *Heart* 2004; 90: 24-32
142. Zakaria AA, Craig SM, Sadik MS. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence? *International J Cardiology* 2006; 42: 14-19.
143. Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic advers effects of clopidogrel. *American J Therapeutics* 2007; 14: 106-112.
144. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lingarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healty volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 5: 464-469.

145. Evangelos F, Chrystomos M, Sunil KN, Mark GG. Case report: an unusual complication of clopidogrel. *Inter J Cardiology* 2007; 115: 27-28.
146. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol* 2009; 104: 227-233.
147. Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2009; 124: 6-13.
148. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance *Thromb Res* 2007; 120: 311-321.
149. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-654.
150. Guray Y, Guray U, Korkmaz, S, Clopidogrel resistance. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 231-237.
151. Pregowski J, Witkowski A, Sitkiewicz D. Significance of aspirin and clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5: 135-140.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Batman'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Batman'da tamamladım. 2002 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp öğrenimime başladım ve 2008 yılında bu fakülteden mezun oldum. Aynı yıl Batman Gercüş Devlet Hastanesi Acil Servis'ine pratisyen hekim olarak atandım. 2012 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

