



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SEREBRAL YAN VENTRİKÜLE ENJEKTE EDİLEN ARAŞIDONİK ASİTİN
SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİSİ: ETKİYE ARACILIK EDEN MERKEZİ
MEKANİZMALARIN ARAŞTIRILMASI

Leman Gizem ERKAN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2016



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

SEREBRAL YAN VENTRİKÜLE ENJEKTE EDİLEN ARAŞİDONİK ASİTİN
SOLUNUM SİSTEMİNE ETKİSİ: ETKİYE ARACILIK EDEN MERKEZİ
MEKANİZMALARIN ARAŞTIRILMASI

Leman Gizem ERKAN

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Prof. Dr. Murat YALÇIN

Bursa-2016

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Leman Gizem ERKAN** tarafından hazırlanan **Serebral Yan Ventriküle Enjekte Edilen Araşidonik Asitin Solunum Sistemine Etkisi: Etkiye Aracılık Eden Merkezi Mekanizmaların Araştırılması** konulu Yüksek Lisans Tezi 25/05/2016 günü 10:00-11:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	<u>Adı-Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Tez Danışmanı	Prof.Dr.Murat YALÇIN	
Üye	Prof.Dr.Osman YILMAZ	
Üye	Prof.Dr.Nurten GALİP	

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında alınan numaralı karar ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Ülgen GÜNAY
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	IV
2.SUMMARY	V
3.GİRİŞ.....	1
4.GENEL BİLGİLER.....	4
4.1.Araşidonik Asit ve Yapısı	4
4.2.Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri	7
4.3.AA Metabolitlerinin Farmakolojik ve Fizyolojik etkileri	8
4.3.1.Kardiyovasküler Sistem.....	9
4.3.2.Üreme Sistemi	9
4.3.3Gastrointestinal Sistem.....	10
4.3.4.Solunum Sistemi.....	10
4.3.5.Kanın Şekli Elemanları ve Trombosit Kontrolü	10
4.3.6.Böbrekler ve İdrar Oluşumu.....	11
4.3.7.Periferik Sinir Sistemi	11
4.3.8Merkezi Sinir Sistemi	11
4.3.9Solunum Sistemi ve Kontrolü	12
4.3.9.1.Yavaş Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri (SAR).....	16
4.3.9.2.Hızlı Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri (RAR)	16
4.3.9.3.C-Lifleri.....	17
4.3.9.4.Nöroepitelyel Cisimcikler (NEC).....	17
4.4.Kan Gazları.....	18
5.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
5.1.Genel.....	21
5.1.1.Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemleri.....	21
5.1.2.Solunum Parametrelerinin Kaydı	22
5.1.3.Kan Gazları Ölçümü.....	22
5.1.4.Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi	23
5.1.5.Deneysel Protokol	23
5.1.6.İlaçlar	24
5.1.7.İstatistik Değerlendirme	25
6.BULGULAR	26
6.1.Merkezi Olarak Uygulanan Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkileri.....	26
6.2.Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde COX Yolağının Aracılığı.....	29
6.3.Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde TXA ₂ Yolağının Aracılığı.....	32

6.4.Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde LOX Yolağının Aracılığı.....	35
6.5.Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde PGE ve PGD Yolağının Aracılığı.....	38
7.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
8.KAYNAKLAR.....	45
9.TEŞEKKÜRLER.....	53
10.ÖZGEÇMİŞ.....	54



KISALTMALAR

AA: Araşidonik Asit

COX: Siklooksijenaz

LOX: Lipooksijenaz

TXA2: Tromboksan A2

PG: Prostaglandin

LT: Lökotrien

PE: Polietien

S.Y.V: Serebral Yan Ventrikül

T.V: Tidal Volüm

S.S: Solunum Sayısı

D.S.H: Dakika Solunum Hacmi

Po2: Parsiyel Oksijen Basıncı

Pco2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

NDGA: Nordihydroguaiaretic asit

FLA2: Fosfolipaz A2

NTS: Nucleus traktus solitarius

DRG: Dorsal respiratuar grup

VRG: Ventral respiratuar grup

PRG: Pontin respiratuar grup

1. ÖZET

Bu çalışmada merkezi yolla uygulanan araşidonik asitin (AA) solunum düzenlenmesinde ve kan gazlarına etkilerini belirlemek ve bu etkilerde merkezi siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX), tromboksan A2 (TXA₂), prostagladin (PG) E ve D'nin aracılığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada Spraque Dawley ırkı (250-300 g) 140 tane erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar ketamin (50 mg/kg; i.m.) ksilazin (20 mg/kg; i.m.) karışımı ile anestezi edildi. Anestezi altında, solunum parametrelerinin takip edilebilmesi için tüm hayvanlara trekeostomi yapıldı. Kan gazı parametrelerinin incelenmesi için gerekli kan örneklerinin toplanabilmesi amacıyla sıçanların sol femoral arterlerine ise heparin içeren % 0,9 tuzlu su (50 Ü/ml) ile doldurulmuş polietilen kateter (PE 50), yerleştirildi. Merkezi yolla ilaç enjeksiyonları için serebral yan ventriküle (s.y.v) 22 G paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış klavuz kanül yerleştirildi. Çalışmada ilk olarak merkezi yolla uygulanan AA'nın solunum parametreleri yani; tidal volüm (TD), solunum sayısı (SS), dakika solunum hacmi (DSH), üzerine etkileri ve kan gazları; parsiyel oksijen (pO₂) ve parsiyel karbondioksit (pCO₂) basınçları üzerine değişimler araştırıldı. AA (0,25, 0,5 ve 1 µmol; s.y.v.) doza- ve zamana- bağlı olarak sıçanlarda tüm solunum parametreleri ve pO₂ de artışa neden olup pCO₂ de düşüğe neden olmuştur. AA'nın oluşturduğu bu etkilerde merkezi COX, LOX, TXA₂, PGE₂ ve PGD₂' nin aracılığını göstermek için seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg; s.y.v.), seçici olmayan LOX inhibitörü nordihydroguaiaretic asit (NDGA) (500 µg; s.y.v.), TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg; s.y.v.) veya PGE ve PGD reseptör antagonisti AH6809 (10 µg; s.y.v.) ön tedavisi, AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika önce uygulandı. İbuprofen tamamen, NDGA, furegrelate ve AH6809 ise kısmen AA'nın oluşturduğu solunum parametreleri ve kan gazı etkilerini bloke etti.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar merkezi olarak uygulanan AA'nın sıçanlarda hiperventilasyona yol açtığı, ve AA'nın solunum parametreleri etkilerinde merkezi COX-TXA₂ –PGE₂ ve PGD₂ yolağı ve ayrıca LOX yolağı kısmen aracılık etmektedir.

Anahtar kelimeler: Araşidonik Asit, Siklooksijenaz, Lipooksijenaz, Solunum Parametreleri, Kan Gazları, İntraserebroventiküler.

2. SUMMARY

The effect of intracerebroventricularly injected arachidonic acid on respiratory system: Investigation of the mediated central mechanism

This experiment was designed to determine the role of centrally injected arachidonic acid (AA) in the regulation of respiratory system and blood gases parameters and mediation of cyclooxygenase (COX), lipoxygenase (LOX), thromboxane A₂ (TXA₂), prostaglandin (PG) E and D pathways in the modulation of above mentioned parameters. 140 adult male Sprague Dawley (250-300g) rats were utilized during the experimental protocol. Animals were anesthetized by using a mixture of ketamine (50mg/kg; i.m) and xylazine (20mg/kg; i.m). Tracheal canula was implanted in the trachea of all the animals in anesthetized condition to measure respiratory parameters. In order collect blood samples for measuring blood gases, a polyethylene catheter (PE50) containing heparine (50 U/ml) having saline (0.9%) was implanted in the left femoral artery of rats. Guide canula, prepared from 22G stainless steel needle, was inserted into the lateral ventricle of the animals for the purpose of intracerebroventricular (i.c.v) injections. During experiment first of all, the effects of centrally injected AA on respiratory parameters like tidal volume (TV), respiratory rate (RR), respiratory volume per minute (RVM) along with the blood gases parameters like partial oxygen (pO₂) and partial carbon dioxide (pCO₂) pressure were measured. AA (0.25, 0.5 and 1 μmol; i.c.v) caused an increase in all the above mentioned respiratory parameters and pO₂ while decreased pCO₂ in a dose- and time- dependent manner. In order to determine the mediation of COX, LOX, TXA₂, PGE₂ and PGD₂, non- selective COX inhibitor Ibuprofen (250 μg; i.c.v.), non-selective LOX inhibitor nordihydroguaiaretic acid (NDGA) (500 μg; i.c.v.), TXA₂ synthesis inhibitor furegrelate (250 μg; i.c.v), and PGE and PGD receptors antagonist AH6809 (10 μg; i.c.v.) pretreatment was applied 10 minutes before arachidonic acid (0,5 μmol; i.c.v.) treatment. Ibuprofen completely blocked AA induced respiratory paramters and blood gases' effects while NDGA, furegrelate and AH6809 partially blocked these effects.

Consequently, centrally injected AA induced hyperventilation in the animals through the mediation of central COX-TXA₂-PGE₂ and PGD₂ pathways while LOX pathway is temporarily involved in these AA induced respiratory parameters.

Key words: Arachidonic Acid, Cyclooxygenase, Lipoxygenase, Respiratory Parameters, Blood Gases, Intracerebroventricular.

3. GİRİŞ

Araşidonik asit (AA), hücre membrane fosfolipidlerinin hidrolizi sonucunda serbest hale geçen polidoymamış yağ asitidir. Fosfolipaz A₂ (FLA₂) membran fosfolipitlerini hidroliz ederek AA'nın salınımını sağlar. AA, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) enzimleri aracılığı ile prostaglandinlerin (PG) ve lökotrienlerin (LT) sentezlenmesinde prokürsör endojen bir moleküldür (1). AA ve dolayısıyla PG ve LT'ler tüm vücutta bulunduğu gibi, merkezi sinir sisteminde de bulunmaktadır ve normal beyin fonksiyonları ile patolojik durumları da kapsayan birçok sinirsel fonksiyonlarda görev alan lipid mediatörlere prokürsörlük etmektedir (2). AA'dan, PG ve LT sentezine kadar uzanan yolak kardiyovasküler sistemi de içine alan organizmadaki birçok sistemin kontrolünde hem fizyolojik hem de farmakolojik olarak görev almaktadır (3). Yapılan bir çalışmada merkezi olarak uygulanan hücre membranından AA'nın serbest bırakılmasını sağlayan enzim olan FLA₂'yi aktive eden melittinin ve AA'nın hem normotansif, hem de hemoraji yapılarak hipotansiyon oluşturulmuş sıçanlarda katekolamin, vazopressin ve renin anjiotensin sistemini aktive ederek kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir (4-8). Yine bir AA ürünü olan TXA₂'nin ve kolinerjik nikotinik reseptörlerin kısmen de olsa melittin'in oluşturduğu presör yanıtı aracılık ettikleri gösterilmiştir (5). Ayrıca merkezi olarak uygulamanın yanı sıra, melittin, intraperitoneal enjekte edildiği zaman da presör bir yanıt oluşturmakta ve bu yanıtın merkezi ya da periferik indometazin ön tedavisi ile tamamen, merkezi kolinerjik nikotinik reseptör blokajı ile kısmen inhibe edilmesi, etkide merkezi sinir sisteminde COX aracılığı ile sentezlenen PG'lerin ve merkezi nikotinik reseptör aktivasyonunun aracılığını düşündürmektedir (8). Diğer bir çalışmada merkezi olarak enjekte edilen melittin'in kardiyovasküler etkilerinin, hem hipotansif hem de normotansif hayvanlarda FLA₂ inhibitörü mepakrin, COX inhibitörü indometazin ile tamamen ve TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate ile kısmen engellenmesi, melittinin FLA₂'yi aktive ederek AA salınımına neden olduğunu, AA'nın da COX aracılığı ile TXA₂ ve olasılıkla başka PG'lerin sentezini artırarak etkisini gösterdiğini açıklamaktadır (9). Bunu destekleyen başka çalışmalarda da, hem normotansif hem de hipotansif koşullarda merkezi olarak uygulanan AA'nın oluşturduğu presör etkide sentezlenen PG'lerin aracılığı gösterilmiştir (7-10). Söz konusu çalışmalarda COX inhibitörü indometazin ile yapılan ön tedavi AA'nın

etkisini tamamen engellerken, TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate ile yapılan ön tedavi yanıtı kısmen bloke edebilmiştir. Serebral yan ventriküle enjekte edilen TXA₂ de melittin ve AA'nın etkisine benzer şekilde, hem normotansif hem de hipotansif hayvanlarda presör bir yanıt oluşturmakta ve hipotansiyonu geri döndürmektedir (10-13). TXA₂ aracılıklı etkilere de, merkezi sinir sisteminde, hem kendi reseptörleri hem de kolinerjik nikotinik reseptörler aracılık etmektedir (11, 13, 14). Bu çalışmalar hem FLA₂ hem de AA'nın merkezi sinir sistemindeki kardiyovasküler sistemi kontrol eden merkezlerde, COX yolağı kullanarak bir nöromodülatör olarak çalıştığını düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmanın sonucu olarak merkezi olarak uygulanan AA erkek sıçanlarda testosteron ve sperm motilitesini arttırdığının, AA ve bu etkisinde TXA₂ ve COX yolaklarının bu aracılığının gösterilmesi AA yolağının sadece kardiyovasküler kontrolde değil, merkezi diğer kontrollerde de bir nöromodülatör olarak çalışabileceğini düşündürmektedir (15).

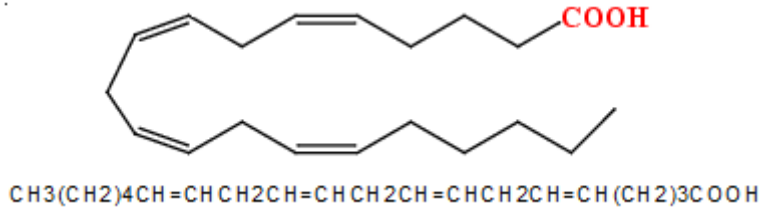
Solunum düzenlenmesi kan ve dokulardaki oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) seviyelerinin gerekli düzeyde tutulabilmesi için hayati öneme sahip nöronal bir kontrol gerektirir. Bu nedenle solunum sisteminin düzenlenmesi beyin kökündeki solunum kontrol merkezleri ve periferik kemoreseptörlerin koordineli bir şekilde çalışmaları ile sağlanır. Solunum sisteminin otonomik kontrolünde rol oynayan bu temel kontrol merkezleri beyinde medüller ve supramedüller düzeylerde yerleşmişlerdir (16, 17). Periferde sinus karotikus ve aortic arkta yerleşik kemoreseptörlerden (n. vagus ve n. glossofaringeus terminalleri) alınan uyarılar önce beyin sapında yerleşik nucleus tractus solitarius (NTS)'a ulaşır. Alınan reseptör uyarımına oluşturulacak yanıtı göre NTS'den kaynaklanan uyarımlar da solunum sisteminin düzenlenmesine aracılık eden birçok beyin bölgesine projeksiyonlar göndererek alınan reseptör uyarımına en uygun homeostatik yanıtın oluşumunu sağlarlar (Şekil 1) (18, 19). Solunum sisteminin merkezi kontrolünde rol oynayan bu beyin bölgelerinde, hem alınan reseptör uyarımına karşı anlamlı yanıtın oluşmasında hem de normal solunum düzenlemelerinde birçok sayıda nörotransmitter ve/veya nöromodülatör madde, hem ayrı ayrı hem de birbirleri ile etkileşim içinde çalışmaktadır (18, 19). Daha önce yapılan çalışmalarda aracılığı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalara göre AA metabolitlerinin periferik olarak solunum düzenlenmesinde bronkodilatatör veya bronkokonstriktör etkinlikleri olduğu bildirilmektedir (20, 21). Gebeliğin son dönemindeki koyun fötüslerinde yapılan bir çalışmada koyun fötüslerinin pneumotaksik merkez ve NTS gibi solunum kontrolünde rol alan beyin

bölgelerinde PGH'in denova olarak sentezlendiğinin gösterilmesi en azından fõtal solunumun kontrolünde PGH'in da rol oynayabileceğinin fikrini vermektedir (22). Yeni doğan farelerde hipoksi ve enfeksiyon durumlarında beyin kökünde PGE₂ mRNA'sının varlığının artış göstermesi ve aynı koşullarda PGE₂'nin beyin kökündeki EP3 reseptörleri üzerinden apne sıklığını artırdığının gösterilmesi bir AA metaboliti olan PGE₂'nin de solunum kontrolünde rol alabileceğini düşündürmektedir (23). Yine solunum kontrolünde merkezi kolinerjik sistemin özellikle nikotinic asetilkolin reseptörleri üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (17). AA-PG yolağının merkezi sinir sisteminde kolin/asetilkolin salınımını artırdığı ve yolağın kardiyovasküler etkilerine merkezi nikotinic asetilkolin reseptörlerinin kısmen de olsa aracılığı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da kolinerjik bir agonist olan CDP-kolinin merkezi olarak uygulanmasının sıçanlarda doza- ve zamana- bağılı olarak hiperventilasyon etkisi oluşturduğunu ve ilginç olarak da CDP-kolinin bu etkilerine merkezi nikotinic asetilkolin reseptörleri yanı sıra merkezi PLA₂-AA-TXA₂ yolağının da aracılık ettiği gösterilmiştir (24). Bu çalışmalar direkt olarak olmasada AA ve metabolitlerinin merkezi solunum düzenlenmesinde çalışabileceği fikrini vermektedir. Bu çalışmada bu deliller göz önüne alınarak merkezi olarak uygulanan AA'nın solunum parametreleri ve kan gazları üzerine etkisi, etkide COX ve LOX yolaklarının araştırılması hipotez edilmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Araşidonik Asit ve Yapısı

Araşidonik asit, hücre membranı fosfolipidlerinin hidrolizi sonucunda serbest hale geçen, doymamış bir yağ asitidir (25). Etanolde çözünür, molekül ağırlığı 304,47 g/mol'dür, kimyasal formülü ise $C_{20}H_{32}O_2$ 'dir (Şekil 1) (26).



Şekil – 1: AA'nın kimyasal yapısı.

Prostanoidler diye de adlandırılan COX ürünü eikozanoidler, PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. COX enzimleri (COX-1 ve COX-2) AA'nın, adı geçen prostanoidlerin prekürsörleri olan PGG ve H'ye dönüşümünü katalize eder (27). PG'ler, karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir (1). Siklopentan halkasındaki yer değişiminin durumuna göre E, F, D, A, B ve C diye gruplara ayrılırlar. Primer PG'lerin çeşitli hücre tiplerinde yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları, E ve F grubu PG'lerdir. Her bir grup içindeki üyeler, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısını gösteren ve grubu belirleyen harfin alt kısmına konulan 1, 2 veya 3 sayıları ile simgelenirler. Halka üzerinde iki hidroksil grubu içeren PGF'lerin α ve β stereoizomerleri vardır (28). Prostanoidler, yapıca PG'lere çok benzerler. PG'lerden kimyasal açıdan farkı, siklopentan halkasına ilave olarak, C-6 ve C-9 arasında yerleşen oksijen köprüsü nedeniyle ikinci bir halka daha içermeleri yani monosiklik değil bisiklik olmalarıdır. Tromboksanların yapıca PG'lerden farkı, beşli siklopentan halkası yerine, biri oksijen diğerleri karbon olan altı üyeli bir halka içermeleridir. Esas olarak trombositler tarafından sentez edilmeleri ile de PG'lerden ayrılırlar. Tromboksanlar belirli hücrelerde oluşmaları ve stabil olmamaları bakımından prostasiklinlere benzerler (28).

Dokularda PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlardan başka onların prekürsörleri olan ve prekürsör yağ asitlerinden oluşan siklik endoperoksidler bulunur. Bunlar PGG₂ ve PGH₂'dir. Bunlar yarılanma ömürleri çok kısa olan maddelerdir (29, 30). PG'ler, prostasiklinler ve tromboksanlar tek doymamış bağlı (monoenoik), iki doymamış bağlı (dienoik) veya üç doymamış bağlı (trienoik) olurlar. Hücrelerde COX ürünlerinin prekürsörü olarak en fazla bulunan esansiyel yağ asitinin, AA ve onun prekürsörü olan linoleik asit olduğu bilinmektedir (31). PG'lerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların biyosentezi üç basamakta gerçekleşir (Şekil 2) (28):

A) Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asitlerinin oluşması: Eikozanoidlerin sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. Fosfolipidlerden serbest yağ asitlerinin oluşumu başlıca iki yolak üzerinden olur;

i) FLA₂ yolağı: Fosfolipidlerden AA ve diğer yağ asitlerinin oluşumu, eikozanoid biyosentezinde hız kısıtlayan basamağı oluşturur. FLA₂ etkinliği hücrelerin membranından başka, arı ve yılan venomunda da bulunmuştur (32, 33). FLA₂'nin en az iki izoformu vardır. Bunlardan, salgılanan "salgılatıcı" izoformu (sFLA₂) ekstrasellüler ortamda sitoplazma membran fosfolipidlerinden AA'yı koparabilir. İntrasellüler eikozanoid üretimini sağlayan sitosolik FLA₂ (cFLA₂) izoformu ise hücrelerin Ca²⁺ ile aktivasyonu sırasında perinükleer membrana transfer edilir (28, 34).

ii) FLC yolağı: FLC, fosfolipidin fosfodiester bağımlı kırar; böylece meydana gelen 1,2-diasil gliserolden (DAG, digliserid) digliserid lipaz enzimi tarafından AA veya benzeri prekürsör yağ asiti koparılır. Hücre membranında serin proteazlar, FLA₂ ve FLC enzimlerini aktive ederler (28, 35).

B) Serbest yağ asitlerinin siklik endoperoksidlere oksitlenmesi: Bu basamakta AA ve diğer yağ asitleri COX PGG-H sentaz enziminin etkisine maruz kalırlar. Böylece, AA siklik endoperoksidler olan PGG₂ ve sonra PGH₂'ye dönüştürülür. COX proteini hem COX hem de peroksidaz etkinliği gösterir: birinci etkinlik AA'dan PGG₂ oluşmasını, ikinci etkinlik ise PGH₂ oluşmasını katalize eder (28, 36). COX'un farklı genler tarafından sentezlenen iki tipi, COX-1 ve COX-2'dir (37). COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1'in esas olarak konstitütif (yapısal) olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. Bu iki izoenzimin % 60 yapısal benzerliği vardır. Vücutta predominant olan form COX-

1'dir ve fizyolojik uyarılarla aktive olur (36, 37). İkinci izoenzim olan COX-2 inflamatuvar uyarılarla aktive olur. Bu form makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenerek etkinliği artar (38).

C) Siklik endoperoksitlerden 3 prostanoid türünün oluşumu:

i) Hücrelerde oldukça yaygın olarak bulunan endoperoksit E-izomeraz enzimi PGH₂'den PGE₂ oluşturur. PGH₂, endoperoksit redüktaz enzimi tarafından PGF_{2α}'ya indirgenir. Endoperoksit D-izomeraz enzimi, PGH₂'den PGD₂ oluşturur. PGD₂, PGJ₂ diye adlandırılan aktif bir metabolite dönüştürülür. Karaciğerde ve diğer bazı dokularda varlığı gösterilen 9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi, PGF'leri PGE'lere dönüştürebilir. PGE'ler 9-ketoredüktaz enziminin aracılığı ile PGF'lere indirgenebilirler (28).

ii) Esas olarak damar ve kapiler endotelinde yerleşmiş bulunan prostasiklin sentaz enzimi PGH₂'yi stabil olmayan prostasikline (PGI₂'ye) çevirir. PGI₂ enzimatik olmayan hidrolizle hızlı bir şekilde 6-keto-PGF_{2α}'ya dönüştürülür. Bu PGI₂'ye göre daha stabil olan ve onun etkilerini zayıf olarak gösteren veya bazı etkilerini hiç göstermeyen bir metabolittir. 9-hidroksiprostaglandin dehidrojenaz enzimi 6-keto-PGF_{1α}'yı diğer bir stabil prostasiklin metaboliti olan 6-keto-PGE₁'e çevirir (28, 39).

iii) Trombositlerde bulunan tromboksan sentaz enzimi PGH₂'yi TXA₂'ye dönüştürür. TXA₂'nin, yarılanma ömrü sulu ortamda 20 saniye kadardır. TXA₂ baskın olarak trombosit COX-1'den türevlenir. Fakat aynı zamanda makrofaj COX-2 diğer hücre tiplerinden de sentezlenebilir (40, 41).

PG'ler sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın salınırlar. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salınmanın artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salınmayı azaltır. Aspirin, indometasin, ibuprofen ve diğer antiinflamatuvar analjezik ilaçlar COX enzimini inhibe etmek suretiyle dokulardan PG salınmasını azaltırlar (42, 43). PGE ve F'ler sentez edildikleri dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu PG'lerin inaktivasyonunda en önemli organ akciğerdir. Akciğerden ilk geçişleri sırasında % 95'e varan bir oranda inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma verildiklerinde belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Diğer bir deyiş ile hormon rolü oynamaları söz konusu olmaz, sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler (28).

Prostasiklin, akciğerdeki PG uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organda parçalanmaz, fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılarıdaki hücreler tarafından alınıp aktif veya inaktif metabolitlere dönüştürülür. PGI₂, plazmada enzimatik olmayan bir olayla hızlı bir şekilde, ana metabolit olan 6-keto-PGF_{1α}'ya yıkılır. TXA₂, enzimatik olmayan hidrolizle TXB₂ adlı inaktif metabolite dönüşür ve bu olayın yarılanma ömrü oldukça kısadır. TXB₂ kısmen, 2,3-dinor-TXB₂'ye dönüştürülür ve bu metabolit böbrekten atılır (44, 45).

4.2. Lökotrienler ve Diğer Lipoksijenaz Ürünleri

AA'nın ve benzeri çoklu doymamış yağ asitlerinin LOX enzimleri (5-, 12- ve 15-LOX) tarafından metabolize edilmesi sonucu meydana gelen ürünlerdir (Şekil 2). LOX'lar tarafından bu ürünlerin meydana getirilmesi esas olarak trombositlerde ve lökositlerde incelenmiştir. Trombositlerde sadece 12-LOX bulunur. Lökositlerde ve mast hücrelerinde 5-LOX, AA'yı 5- hidroperoksieikozatetraenoik asit (5-HPETE)'e çevirir. Trombosit, LOX'u 12-LOX ile 12- HPETE'ye dönüştürür. Arteriyel endotel hücreleri 15-LOX enzimi içerirler. Bu enzim etkisi ile endotel hücrelerinde linoleik asitten 13-hidroksioktedekadienoik asit (13-HODE) oluşur. Bu önemli metabolit, endotel yüzeyinde trombosit ve lökositlerin agregasyonunu engeller. 5-LOX sitosolik bir enzimdir. Aktif duruma gelebilmesi için sitoplazmadan perinükleer membrana translokasyon yapılması gerekir. Aktivasyonda Ca²⁺ iyonu rol oynar ve bu iyonun etkisi altında, 5-LOX, perinükleer membranda bulunan bir integral protein olan 5-LOX aktive edici protein (FLAP, 5- LAP) ile birleşerek etkinlik kazanır. LOX'ların prekürsör yağ asitlerinden birinci aşamada oluşturdukları hidroperoksi türevi ara ürünlerinden (HPETE'ler) hidroksi türevi ara ürünler (HETE'ler) ve onlardan da lökotrienler meydana gelir. AA'dan oluşan lökotrienler, tetraenoik (4 Çift-bağlı) halkasız yağ asitleridir. 5-LOX ürünleri arasında LTA₄ primer lökotriendir; diğer beş lökotrien LTA₄'den oluşur (28).

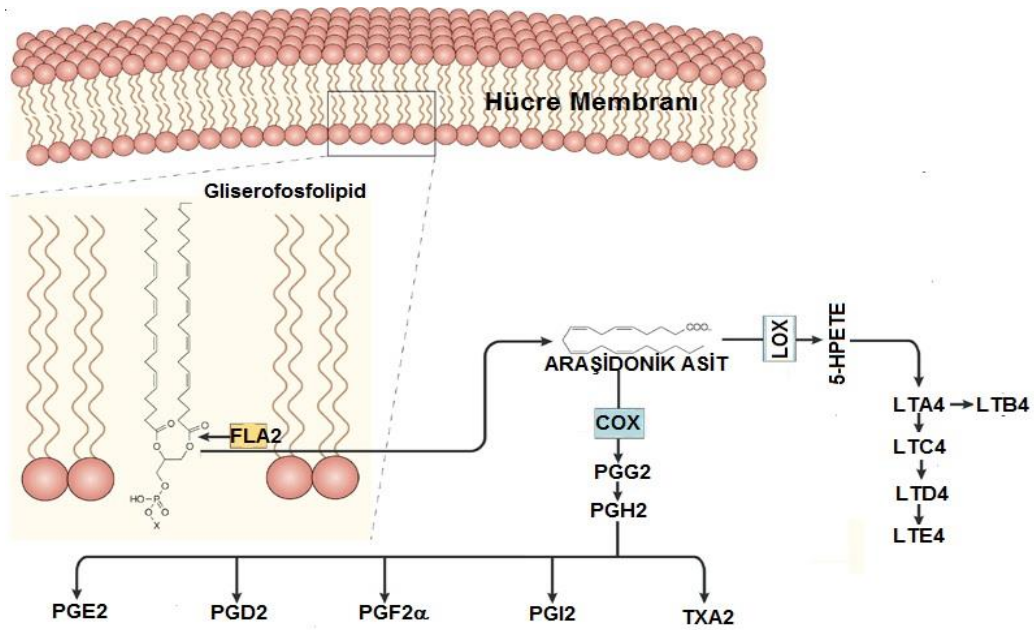
Monohidroksilli lipoksijenaz ürünleri olan 5-HETE ve 12-HETE ile dihidroksilli ürün olan LTB₄ güçlü kemotaktik etkinlik gösteren güçlü preinflamatuvar maddelerdir. Çeşitli lökosit türlerinde ve bazı T hücresi alt-tiplerinde LTB₄'e yüksek afinite gösteren BLT reseptörleri bulunur. LTB₄ tarafından bu reseptörlerin aktivasyonu lökosit ve monosit fonksiyonlarının ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin

stimülasyonuna ve kemotaksi, kemokinezis ve agregasyona neden olur. Diğer lökotrienlerde bu özellik yoktur. Ayrıca LOX ürünleri PGI₂ sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederler.

LTC₄ ve LTD₄ hem damar ve hem de damar dışı düz kasları büzer. LTD₄ en güçlü bronkokonstriktör ve kapiller permeabilitesini artırıcı etkinlik gösteren bileşiktir. Postkapiler venüllerden plazma sıvısının dokuya sızmasına ve ödeme neden olur. LTC₄ daha az etkilidir. Lökotrienler belirtilen çeşitli etkilerini hücre membranında yerleşmiş kendilerine özgü reseptörleri aktive etmek suretiyle yaparlar. Şimdiye kadar yapılan incelemeler, bazı hastalıklarda bu hastalıklarla ilgili organ ve yapılarıdaki patolojik bozuklukların oluşmasında lökotrienlerin özellikle rol oynadığını ortaya koymuştur (28, 46). Lökotrienler için hedef hücrelerde üç tür reseptör belirlenmiştir ve endojen agonistlerinin adlarına göre adlandırılmışlardır. Bunlar BLT, sisLT₁ ve sisLT₂ reseptörleridir (eski adlarına göre sırasıyla LTB₄, LTD₄ ve LTC₄ reseptörleri). sisLT₁ reseptörüne, LTD₄'ten başka LTE₄ tarafından da aktive edilen ortak reseptör olduğu için LTD₄/LTE₄ reseptörü adı da verilmiştir (28).

4.3. AA Metabolitlerinin Farmakolojik ve Fizyolojik etkileri

PG'lerin tümü göz önünde tutulduğunda çok sayıda ve oldukça değişik etkilere sahip oldukları görülür.



Şekil – 2: FLA₂ etkisi ile araşidonik asitten prostaglandinlerin ve lökotrien sentezi.

4.3.1. Kardiyovasküler Sistem

PGE'ler ve prostasiklin güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler; etki güçleri plazma kininlerine yakın derecededir. Prostrasiklinler bütün damar yataklarında vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. PGE₂, akciğerden geçerken önemli derecede inaktive edildiğinden, i.v. yoldan verildiğinde hipotansif etki gücü prostasiklininkine göre 4-8 kez daha düşüktür. PGE₂ ve prostasiklinlerin vazodilatör etkileri, esas olarak arteriyelleri ve prekapiler sfinkterleri genişletmelerine bağlıdır. Kapillerler ve venülleri de genişletirler (47). Prostrasiklin ve PGE₂ adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını inhibe ederek indirekt vazodilatör etkide meydana getirebilirler. Normal durumda renal prostasiklin etkinliği belirgin değildir ve indometasin verilmesi böbrek kan akımını etkilemez; fakat kanama, travma ve şok gibi stres durumlarında renal prostasiklin etkinliği artar. PGF_{2α} arteriyel kan basıncını genellikle değiştirmez (28). TXA₂, bütün damar yataklarında güçlü vazokonstriksiyon yapar. Indometasin verilerek COX'un inhibe edilmesi, total periferik damar rezistansını yükseltir. Bu durum normal olarak dokularda oluşan vazodilatör PG'lerin damar rezistansını düşürerek dolaşımın homeostazına katkıda bulduklarını gösterir (48). COX inhibitörü ilaçların çoğu hipertansiyonlu hastalar tarafından alınan diüretikler, beta-blokörler ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürücü etkilerini kısmen antagonize ederler (49).

4.3.2. Üreme Sistemi

Üreme sisteminin çeşitli kısımlarında bol miktarda PG oluşur. Sperma sıvısı içinde toplam PG konsantrasyonu, ml'de birkaç yüz µg'dır ve bu değer diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonun yaklaşık 1 milyon katıdır. İnsanda intravenöz olarak verilen PGE'ler ve PGF'ler gebelik olsun veya olmasın, uterusu oksitosik etki yaparlar; tonusu artırır ve ritmik kasılmalara neden olurlar. Gebelik esnasında verilmeleri aborta ve gebelik sonunda verilmeleri doğumun başlamasına neden olur. Gebeliğin son iki trimestresi sırasında bir süre aspirin verilmesi doğumun başlamasını geciktirir ve eylemin süresini uzatır (50). PGF_{2α}'nın üreme sistemi ile ilgili diğer bir endokrin etkisi, döllenme ve nidasyon olmayan durumlarda corpus luteum'un gerilemesine neden olmaktadır (51).

4.3.3. Gastrointestinal Sistem

PGE₁, PGE₂ ve prostasiklin mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe ederler. Mide asit salgısının azaltılmasında, PGE'lerin ve PGI₂'nin etkisi vardır. PG'ler paryetal hücrelerde siklik AMP oluşumunu ve G hücrelerinden gastrin salıverilmesini inhibe ederler (28, 31). PG'ler, mukus ve mukozal HCO₃ salgısının artmasını, mukoza bariyerinin negatif elektrik potansiyelinin artırılması sonucu H⁺'nin geri difüzyonunun azaltılmasını, mukozadan geçen kan akımının artırılmasını, mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin artırılmasını ve epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirilmesi sağlayarak gastrointestinal sistemde koruyucu etkinlik oluştururlar (31).

4.3.4. Solunum Sistemi

Akciğerlerde damar yatağında oluşan esas prostanoid prostasiklin, bronşlarda oluşan ise PG'lerdir. PGE₁ ve PGE₂ bronş düz kaslarını gevşetirler ve bronkodilatasyon yaparlar (52). PGF_{2α} ise bronkokonstriksiyon yapar. Bazı astımlılarda aspirin ve indometasin gibi COX inhibitörleri, bronkospazma neden olurlar (53). PGE'ler mast hücrelerinden histamin ve diğer bronkokonstriktör otakoidlerin salınmasını inhibe ederler. COX'un inhibisyonundan sonra bu inhibisyon ortadan kalkar ve daha fazla histamin, lökotrien ve diğer otakoidler salgılanır (52).

4.3.5. Kanın Şekli Elemanları ve Trombosit Kontrolü

PGE₁ ve PGD₂ trombositlerin agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ederler. Damarların lumene bakan yüzündeki endotel hücrelerindeki siklik endoperoksitlerden oluşan prostasiklin de aynı etkiyi gösterir ve trombositlerin gerek damar endoteline yapışmalarını (adezyonu), gerekse birbirlerine yapışmalarını (agregasyonu) önler. Bu duruma göre damar endotel hücreleri trombus oluşumunu engelleyen prostasiklin nedeniyle lokal bir savunma mekanizması ile donatılmışlardır. Bu mekanizma endotelden salınan nitrik oksit ile pekiştirilir. Prostanoidlerin agregasyon üzerindeki inhibitör etkinliği, adezyon üzerindeki daha güçlüdür. Kanama testinde kanama süresini uzatır. Prostanoidlerin antitrombotik etkinliğine katkıda bulunan diğer bir etkisi fibrinolitik etkisidir. Siklik endoperoksitler, PGE₂ ve TXA₂ trombosit

agregasyonunu güçlü bir şekilde stimüle ederler. Trombositlerin çeşitli etkenler tarafından aktive edilmesi ve parçalanması TXA₂ salınmasına neden olur. Böylece trombus oluşumu kolaylaşır. Bu bulgulara dayanarak, trombosit fonksiyonunun siklik AMP aracılığı ile etki yapan iki zıt faktör tarafından düzenlendiği belirlenmiştir (1,3). Tromboz oluşumunun kontrol altında tutulmasında prostasiklin-TXA₂ oranı önemli rol oynar (28).

4.3.6. Böbrekler ve İdrar Oluşumu

Böbreklerde glomerüllerde ve diğer damarlarda PGI₂, PGE₂ ve PGF_{2α} oluşur, interstisyel doku, tubuluslar ve toplayıcı kanallarda ise esas olarak PGE₂ oluşur. PGE₂, PGI₂ ve PGD₂, böbrekte güçlü vazodilatör etki yaparlar ve kan akımının, kortikal nefronlardan jukstaglomerüler nefronlara redistribüsyonuna neden olurlar. PGE₂ toplayıcı kanal hücreleri üzerinde yerleşmiş bulunan, vazopresine bağımlı adenil siklazı inhibe eder. Vazopresin etkisinin antagonize edilmesine bağlı olarak diüretik etki yapar. PGE₂'nin böbrek dilimlerinde renin salgılanmasını artırdığı, PGF_{2α}'nın ise inhibe ettiği gösterilmiştir. PGI₂, böbrekten eritropoietin salgılanmasını da artırır. PGE₂, PGI₂, PGD₂ ve daha düşük derecede olmak üzere PGF_{2α} böbrek tubuluslarında Na⁺ ve Cl⁻ reabsorpsiyonunu inhibe ederek tuz atılımını artırırlar. Güçlü vazokonstriktör olan TXA₂ ve endoperoksid analogları böbrek dolaşımı içine uygulandıklarında renal damar yatağını büzerler, renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, elektrolit ve su atılımının hızını azaltırlar (54).

4.3.7. Periferik Sinir Sistemi

PGE'ler, PGD₂ ve daha ufak ölçüde olmak üzere PGI₂ sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını, kullanılan doza göre genellikle inhibe ederler. PG'ler, nöroefektör kavşaklarda, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salınmasını ise genellikle artırırlar (28).

4.3.8. Merkezi Sinir Sistemi

PG'ler, diğer dokular gibi, MSS'de de bulunurlar. Beyinde en fazla bulunan tür, PGE₂'dir (28). PGE₂ enjeksiyonu üşüme, titreme ve sedasyona neden olur;

antikonvülsan etki yapar. $PGF_{2\alpha}$ enjeksiyonu ise ateş ve baş ağrısına neden olurken; epilepsili hastalarda grand mal nöbetini tetikleyebilir (55). Yapılan çalışmalarda yüksek veya düşük dozlarda aspirinin s.y.v. enjeksiyonunun, AA kaynaklı inflamasyon mediatörleri olan LXA_4 ve 15-epi- LXA_4 oluşumlarını tetiklediği gösterilmiştir (56).

Yapılan çalışmalarda merkezi olarak enjekte edilen PLA_2 aktivatörü melittin'in kardiyovasküler etkilerinin, hem hipotansif hem de normal kan basıncına sahip hayvanlarda FLA_2 inhibitörü mepakrin, COX inhibitörü indometazin ile tamamen ve TXA_2 sentez inhibitörü furegrelate ile kısmen engellenmesi, melittinin FLA_2 'yi aktive ederek AA salınımına neden olduğunu, AA'nın da COX aracılığı ile TXA_2 ve olasılıkla başka PG'lerin sentezini artırarak etkisini gösterdiğini açıklamaktadır (8).

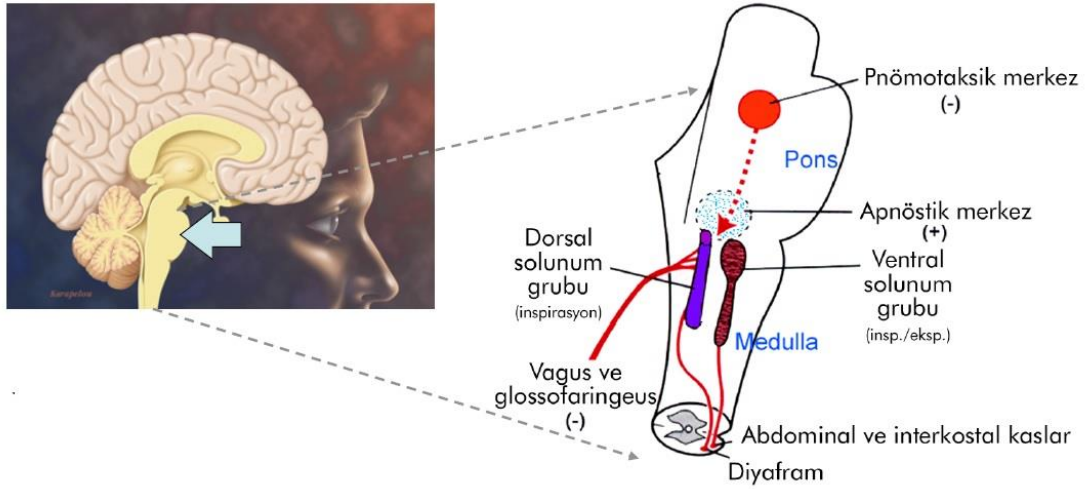
Bir diğer başka çalışmada, hem normal hem de hipotansif koşullarda merkezi olarak uygulanan AA'nın oluşturduğu presör etkide sentezlenen PG'lerin aracılığı gösterilmiştir (7, 10). Söz konusu çalışmalarda COX inhibitörü indometazin ile yapılan ön tedavi AA'nın etkisini tamamen engellerken, TXA_2 sentez inhibitörü furegrelate ile yapılan ön tedavi, yanıtı kısmen bloke edebilmiştir (8). Yine son yapılan çalışmalarda AA yolağının erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksisi aktive ettiği de gösterilmiştir (15).

4.3.9. Solunum Sistemi ve Kontrolü

Memelilerde solunum, akciğerlerin ventilasyonunu sağlamak için, spinal motor nöronlarla inerve edilen solunum kaslarının periyodik kasılmalarına bağlıdır (16, 57-61). Ritmik nöral aktivite, aşağı beyin sapının ventrolateral bölgesinde yer alan solunum nöronları ağı ile oluşur (16, 61, 62). Bu ritmik deşarjlar, ventilatuar reflekslerle ve arterial pO_2 , pCO_2 ve H^+ konsantrasyonundaki değişimler ile modüle edilir (16, 57-61).

Solunum nöron merkezleri pons ve medullada lokalize olurlar. Solunum ritminden sorumlu olan nöronlar, iki bölgede yoğunlaşmıştır. Bu bölgeler, nükleus traktus solitarius (NTS) ventro lateralinde lokalize olan dorsal respiratuar grup (DRG) ve ventrolateral medullada yer alan ventral respiratuar grup (VRG) nöronlardır. DRG nöronlar, inspiratuar aktivite gösterirler, kemoreseptörlerden ve mekanoreseptörlerden afferent impulslar alırlar.

Projeksiyonları ipsilateral olarak spinal korda, frenik sinirin motor nöronlarına gelir ve diyaframı inerve eder. DRG inspiratuar nöronlar, VRG ekspiratuar nöronlar üzerinde inhibitör etkiye sahiptirler (16, 57-62). VRG nöronlar ritmojenesis için gereklidir. Rostral nukleus ambiguus'dan C₁'e bilateral olarak uzanır. VRG nöronlar, kaudal, intermediyal ve rostral kısımlar içerir. Nukleus retroambiguus'da kaudal olarak yer alır. Hem inspiratuar hem de ekspiratuar aktivite ile ilgilidirler. N. retroambiguus'un rostral kısmı daha çok inspiratuar premotor nöronlar içerir ve n. ambiguustakiler gibi, eksternal interkostal kasları ve diyaframdan daha çok solunum kaslarını inerve eder. Ayrıca, VRG'nin rostral kısmında ekspiratuar aktivite ile ilgili olan ve NTS'den duyuşal impulşlar alan Bötzingler kompleksi yer alır. Ponsun dorso-lateralinde pnömotaksik merkez olarak bilinen pontin respiratuar grup (PRG) nöronlar lokalize olur. Bu nöronal grupta, ekspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis medialis (NPBM), inspiratuar aktivite gösteren nukleus parabrakialis lateralis (NPBL) ve lateral olarak lokalize olan Kolliker-fuse nukleusları bulunmaktadır (Şekil 3) (16, 57-62).



Şekil - 3: Solunum kontrolünde görevli merkezler.

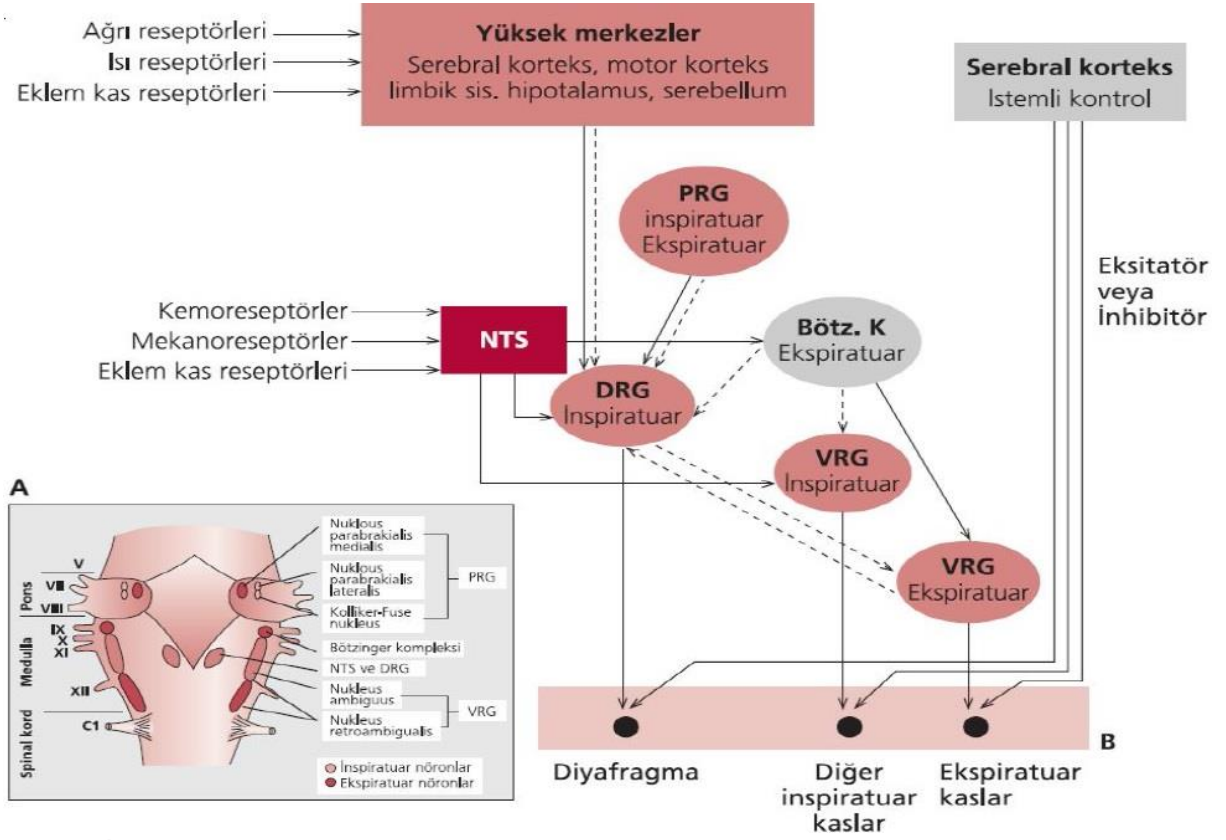
Medullar solunum nöronlarının intrinsik aktiviteleri, inspirasyonu oluşturmaktadır. Ritim jenerasyonu için sadece VRG gereklidir. Pre-Bötzingler kompleksi (PBC), VRG içinde rostral n. ambiguus'un kompakt bölünmesine kaudal olarak yer alır (61, 63). İntrensik pacemaker özelliği ve intrasellüler Ca⁺² konsantrasyonunda fazik değişiklikler gösteren nöronlar içerir. Aktivite sırasında voltaj kapılı iyon kanalları ile Ca⁺² seviyesi artar. Solunum nöronlarının bütün sınıflarını içerdiğinden, ritim jenerasyonu için çok önemlidir ve bu kısım çıkarılırsa, beyin sapından ritmik solunumsal çıkış görülmez (16, 61, 62).

Solunumla ilgili nöronların esas nörotransmitterleri glutamat, GABA ve glisindir. Solunum ritminin oluşmasında non-NMDA reseptörlerine etkili eksitator nörotransmitter madde glutamattır. Glutamat impulsların frenik motor nöronlara iletilmesinde de rol alır. GABA ve glisin ise solunum ağı içindeki inhibisyonun fazik dalgalarını iletir (16).

Solunum siklusu, solunum nöronlarının aktivitelerine göre beş faz olarak incelenir. (i) Santral inspiratuar aktivite, (ii) İspiratuar aktivitenin sonlanması, (iii) Ekspirasyonun devre 1'i veya postinspirasyon, (iv) Ekspirasyonun devre 2'si ve (v) Ekspiratuar aktivitenin sonlanması (16).

Öpneik solunumda inspirasyon aktif bir olaydır. Dorsal ve ventral inspiratuar grup nöronların deşarj yapması sonucunda, inspirasyon kaslarının kasılmasıyla gerçekleşir. İspirasyonun sona erip ekspirasyonun başlayabilmesi için VRG ve DRG inspiratuar nöronların aktiviteleri, akciğer mekanoreseptörlerinden ve pons'tan NPBM aracılığı ile gelen impulslarla sona erdirilir. Öpneik solunumda ekspirasyon pasif olarak meydana gelir. Solunum faaliyetinin artması için, NTS'ye gelen impulsların artması gerekir. Gerek akut hipokside periferik kemoreseptörlerden, mekanoreseptörlerden, ekstremitte kasları reseptörlerinden gelen impulslar, gerekse hiperkapnide santral ve periferik kemoreseptörlerden gelen impulslar NTS nöronlarının aktivitesini arttırmaları (16, 59). Artan impulslar, DRG ve VRG inspiratuar nöronların aktivitelerini arttırırken, ventral ekspiratuar grup nöronları inhibe ederler. Frenik sinir aracılığı ile diyaframın kasılmasını sağlayarak inspirasyonu başlatırlar. Ayrıca, ventral inspiratuar grup nöronlardan çıkan impulslar diğer inspiratuar kasların kasılmasını sağlar. NTS'den gelen impulslarla aktive olan Bötzinger kompleksi, DRG ve VRG inspiratuar nöronları inhibe ederek inspirasyonu sonlandırırken, VRG ekspiratuar nöronları uyarır ve ekspirasyon kaslarının kasılmasını sağlar. Ayrıca pontin respiratuar grup nöronlardan DRG inspirasyon nöronlarına inhibitör impulslar gelerek ekspirasyona yardımcı olur. Böylece dorsal ve ventral inspiratuar grup nöronların aktiviteleri ile inspirasyonun derinliği arttırılırken, pontin nöronların ve Bötzinger kompleksinin aktivitesi ile inspirasyon süresi, dolayısıyla solunum frekansı ayarlanır (16, 59, 60). Yüksek beyin merkezleri Volonter kontrolde, büyük nefes alma, hiperventilasyon, güçlü ekspirasyon, konuşma veya nefes tutma, şarkı söyleme sırasında impulslar serebral korteksten gelir, fakat solunum merkezlerine uğramadan, kortikospinal trakt'la yol alır ve diyafram ile interkostal kasların motor nöronlarına ulaşır (59, 60, 62). Hipotalamustan DRG'ye ekstitator ileti gelir. Isı ve soğuk uyarı, ateş ve orta hipotermi

yaparak solunumu artırır. Serebral korteks, hipotalamus ve DRG' ye inhibitör uyarı sağlayarak solunumu etkiler (Şekil 4) (59, 62).



Şekil - 4: Solunumun kontrolü.

Solunum ritmi, spinal kordun 3-5 servikal seviyelerinde frenik motor nöronlara sinaptik olarak iletilir. Frenik potansiyelde, inspiratuar aktivitenin ani bir başlangıcı, inspirasyon sırasında aktivitede rampa benzeri artış ve daha sonra ekspirasyon başlangıcında aktivitenin relatif olarak ani sonlanması gibi kısımlar gözlenir (16, 57). Inspiratuar ve ekspiratuar interkostal kaslar, torasik spinal kordun bütün seviyelerinden (T1-T11) spinal sinirlerle innerve olur. İnternal interkostal kaslar, ekspirasyon sırasında aktive edilir. Ekspirasyon istirahatte pasiftir. Abdominal ekspiratuar kasları inerve eden aşağı torasik ve yukarı lumbal spinal sinirlerdeki elektriksel aktivite, internal interkostal aktiviteye benzer (57). Santral nöronlarından gelen ritmik eksitasyonla spinal motor nöronların aktivasyonu, solunum frekansını tayin eder. Ventiluar akım profilini ve tidal volümü tayin eden motor nöron deşarjının patternleri, beyin sapındaki solunum reflekslerinin santral integrasyonu ile şekillenir. Spinal kordun C3-C5 ve medulla arasında enformasyon akışını bozan zedelenmeler solunum paralizisi oluşturur. Santral integrasyon spinal kordta, kas içiğinin efferent kontrolü ile meydana gelir. İnterkostal kaslarda kas

iğciğinden gelen afferent ve efferent sistemle oluşan efferent geri bildirim düzenlenmesi önemlidir (64, 65).

Solunum nöronlarının spontan deflarjları, akciğer reseptörlerinden vagus yoluyla gelen impulslarla değişikliğe uğratılmaktadır. Akciğer reseptörleri:

- Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)
- Hızlı adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR)
- C Lifleri
- Nöroepitelyel cisimciklerdir (16, 57-60).

4.3.9.1. Yavaş Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri (SAR)

Miyelinli, ileti hızı yüksek vagal lifler içerir. Havayolu düz kası içinde özellikle ekstrapulmoner ve geniş intrapulmoner havayollarında lokalize olurlar (66, 67). Özellikle inflasyonda deşarjları artar ve havayolu duvarının gerilmesine yavaş adapte olurlar. Havayollarının kollapsı SAR'ları uyarır veya inhibe eder. Birçoğu fonksiyonel rezidüel kapasitede tonik olarak aktif olurlar (67, 68). Transpulmoner basınç arttıkça deşarjları artar, inflasyon devam ederse adapte olur ve deşarjları yavaşça azalır. Akciğerler genişlediğinde daha fazla havanın alınmasını inhibe eder ve normal solunum paternini modifiye eden Hering-Breuer refleksinden sorumludur (68). Hering-Breuer deflasyon refleksinde akciğerlerin büzülmesi solunum frekansını artırır.

SAR'ların uyarılması refleks olarak solunum paternini değiştirir ve bronkomotor tonusu azaltır. Histamin ve asetilkolin gibi maddeler düz kas kontraksiyonunu artırarak SAR'ların deşarjını artırır, hiperkapni ise inhibe eder (65-69). Uyarıldıklarında, hiperpne ve bronkodilatasyon oluşur (70, 71).

4.3.9.2. Hızlı Adapte Olan Akciğer Gerim Reseptörleri (RAR)

Miyelinli, ileti hızı SAR'lardan daha düşük vagal lifler içerir. Trakea ve büyük bronşlarda, özellikle karina, hilum ve ana bronşlar etrafında yoğunudur. Küçük havayollarına doğru azalır. Epitel altında ve lümene kapalıdır. Bu aynı zamanda kolinerjik kasılma için majör yerdir (66-69). Akciğerlerin ve havayollarının deflasyonunda

ve inflasyonunda uyarılırlar ve çabuk adapte olurlar (70). Akciğer komplians değişimlerine duyarlırlar ve uyarıldıklarında refleks bronkospazm oluştururlar. SAR'lardan farklı olarak, sadece mekanik uyarılara değil birçok inhale irritanlara, inhale tozlara ve intraluminal kateterle hafif uyarılmaya duyarlıdırlar (66-69). Yapılan çalışmalar, RAR'ların çeşitli hastalık durumlarında, mast hücrelerinden veya doku haraplanmalarında salınan mediatörler (histamin, PG'ler gibi) ve çeşitli kimyasal uyarılarla direkt veya indirekt olarak uyarılabildiğini göstermiştir (68, 70). Ekzojen olarak alınan düz kasa etki eden otokoid ve agonistler özellikle periferel hava yollarında refleks bronkokonstriksiyon oluşturarak RAR'ların uyarılmasına, öksürük ve hiperpneye neden olurlar (69).

4.3.9.3. C-Lifleri

Tüm solunum sisteminde ve alveollerde lokalize olurlar. Miyelinsiz lifler içerirler. Vasküler beslenmelerine göre pulmoner ve bronşiyal C lifleri olarak ayrılırlar. Alveollerde bulunur, bronşiyal duvarlarda yer almazlar. Alveolar seviyedekiler J reseptörleri olarak adlandırılırlar (66, 68). Birçok hastalığa (mikroemboli, akciğer konjestyonu, ödem ve pnömoni gibi), eksojen ve endojen maddelere duyarlıdırlar (72, 73). Pulmoner C-lif sonlanmaları, akciğer parankiminde sonlanır. Bronşiyoler havayolu mukozası içinde ve burada biriken maddelerle ve ayrıca, büyük inflasyon ve deflasyonda uyarılırlar (68, 72). Uyarıldıklarında fonksiyonel rezidüel kapasitede apne ve hızlı basık solunum, bradikardi, hipotansiyondan oluşan pulmoner kemorefleks meydana gelir. C lif reseptörleri, kapsaisin, fenildiguanid, bradikinin, histamin, serotonin ve bazı PG'ler gibi çeşitli inflamator mediatörlerle uyarılırlar (70, 74). C-lifleri, P maddesi, nörokinin A ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi duyusal nöropeptidler içerirler. Bu nöropeptidler, C-lif reseptör uyarılmasına akson refleksi cevabı olarak salınır ve nörojenik inflamasyona neden olurlar (70, 72).

4.3.9.4. Nöroepitelyel Cisimcikler (NEC)

Başta serotonin olmak üzere, çeşitli biyoaktif mediatörler içerir. Miyelinsiz liflerle yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, inhale edilen havadaki O₂ parsiyel basıncındaki azalmaya duyarlı olduğu gösterilmiştir (73, 75, 76). Uyarıldıklarında, O₂ sensitif K⁺

kanalları kapanır, membran depolarize olur, voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır ve biyoaktif mediatörler, özellikle seratonin salınır (73, 75).

RAR'ların uyarılması tidal volümde NTS'ye input yollar (77). NTS'de RAR aktivitesi ile glutamat salınır. NTS'nin ikincil nöronlarında, non-NMDA iyonotropik glutamat reseptörleri lokalize olurlar (78). NTS'de, RAR nöronları, RAR afferentlerinden gelen eksitator impulsula ilave diğer akciğer reseptörlerinden, beyin sapı solunumla ilgili nöronlardan eksitator impuls alırlar. Bu impulsula, RAR nöronlarının her solunumda aktivitesini modüle eder ve böylece havayollarına otonomik çıkışın ilave regülasyonunu sağlar (78-80).

SAR afferentleri RAR'ların NTS'ye eksitator impulsulaına karşı, SAR'lar inhibitör aktiviteye sahiptirler. SAR'lar havayollarında kolinerjik çıkışı inhibe ederler (78, 81). NTS'nin medial subnükleusuna projekte olur ve ikincil NTS inhibitör nöronları olan pump hücrelerini uyarırlar. Nörotransmiteri glutamattır ve non-NMDA reseptörlerine etki eder (78, 79). Pump hücreleri daha sonra çeşitli pontin nükleuslara (parabrakial ve kolliker fuse nükleusları) ve NTS'nin daha kaudal bölgelerine projeksiyonlar gönderirler (81). Pump hücreleri aktive olduklarında, RAR hücreleri üzerine inhibitör nörotransmitter GABA ile inhibitör impulsula yollar (79). Bu şekilde NTS, RAR nöronlarından eksitator impuls ve SAR nöronlarından polisınaptik inhibitör impulsula alırlar. NTS havayolu C-liflerinden eksitator impulsula alır. Ayrıca C-liflerinin uyarılmasında diğer kommissural NTS nöronlarından olan RAR hücreleri aktive olurlar. Bu şekilde RAR veya C-liflerinin yükselmiş aktivitesi ve/veya SAR'ların azalmış aktivitesi NTS'den solunum nöronlarına ulaşan impulsulaı arttırarak, solunum ritminin modülasyonuna etki eder (78, 79).

4.4. Kan Gazları

Asit baz dengesinin ve solunum dengelerinin tayini için arteriyel kanda pO_2 ile pCO_2 basınçlarının, oksijen satürasyonunun (saO_2), pH ve bikarbonat değerlerinin ölçümü arter kan gazı analizi (AKG) ile yapılır. Arter kan gazı analizi metabolik ve respiratuar fizyoloji hakkında güvenilir bilgiler veren önemli bir laboratuar yöntemidir (82, 83). Arter kan gazı analizi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir (82, 84);

- i) Metabolik ve respiratuar asitoz ve alkolozun tanısı ve takibi
- ii) Solunum yetmezliğinin tipinin saptanması

- iii) Verilen tedavinin etkinliğinin belirlenmesi
- iv) Oksijen tedavisinin endikasyonu ve takibi
- v) Ani gelişen ve sebebi açıklanamayan dispne sebebini araştırma

Kan gazları ile ilgili bazı tanım ve açıklamalar:

- pH, vücut sıvılarındaki ve kandaki hidrojen iyonu (H^+) konsantrasyonudur. Kısaca bu sıvıların asitlik derecesini gösterir. Vena kanında pH, arter kanı pH'sına göre 0,01-0,02 birim daha düşüktür. pH 7,45 olursa H^+ iyonu konsantrasyonu azalmıştır ve alkalemi meydana gelir. Asit-baz dengesinde bu bozuklukları yapan olaylara ve bu olayların doku düzeyinde meydana getirdikleri değişiklikler ise asidoz veya alkaloz olarak adlandırılır (84-86).
- Parsiyel arteriyel oksijen basıncı; arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır. Oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. pO_2 düşüklüğü hipoksemi olarak tanımlanır.
- Oksijen Satürasyonu; hemoglobinin oksijenle satürasyon (doygunluk) düzeyini yansıtır.
- Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı; arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır. Alveolar ventilasyonun göstergesidir (82, 87).
- Baz fazlalığı (BE); metabolik sistemdeki defekt sonucu oluşan kandaki fazla asit ya da bazı gösterir.
- Bikarbonat (HCO_3^-); Bikarbonat iyonunun serum konsantrasyonudur. Kanda önemli bir tampondur, asit-baz dengesinin belirlemede kullanılan en önemli parametrelerden biridir.

Solunum üzerine kan gazlarındaki değişmelerin ve ventilasyon üzerine kan gazlarındaki değişmelerin etkileri, periferik ve santral kemoreseptörler aracılığı ile ayarlanır (58-60). Hipoksi, periferik kemoreseptörleri uyararak, hiperkapni ise hem periferik hem santral kemoreseptörleri uyararak hem de beyin interstisyel sıvısı H^+ iyon konsantrasyonunu ve kan akımını etkileyerek DRG inspiratuar nöronları uyarırlar. Buna göre soluk hacmi ve soluk frekansı ayarlanır (57-59).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre solunum sistemi, çeşitli nörotransmitterlerin etkileri ile santral solunum nöronlarının aktiviteleri, periferik ve santral afferent impulsların solunum nöronlarındaki integrasyonu ve bu efferent impulsların ilgili kasların motor nöronlarında değerlendirilmeleri ile kontrol edildiğini göstermektedir. Sisterna magnaya asetikolin verilmesi, muskarinik etki ile soluk frekansını arttırmış, soluk hacminde ise bifazik cevaplar oluşturmuştur (88). Yapılan çalışmalarda hiperkapni

sırasında beyinde serbest aminoasit ve asetilkolin seviyesi değiştiği gösterilmiştir.

Asetilkolin, GABA, glutamin seviyesi artarken glutamat ve aspartat seviyesinde azalma gözlendiği bildirilmiştir. Yeni doğan farelerde hipoksi ve enfeksiyon durumlarında beyin kökünde PGE₂ mRNA'sının varlığının artış göstermesi ve aynı koşullarda PGE₂'nin beyin kökündeki EP₃ reseptörleri üzerinden apne sıklığını artırdığının gösterilmesi bir AA metaboliti olan PGE₂'nin de solunum kontrolünde rol oynadığını düşündürmektedir (23). Yine adenosin, dopamin, GABA ve glutamatın akut hipoksik ventilatuar depresyonun meydana gelmesinde etkili oldukları gösterilmiştir (89-92). Amino asitlerden başka, çeşitli nöroaktif maddeler [P maddesi, tiotropin releasing hormon (TRH), somatostatin, opioid peptidler ve kolesistokinin] solunum üzerinde eksitatör ve inhibitör etkiler oluşturur. P maddesi eksitatör etkilidir. TRH immünoreaktif lifleri ve TRH reseptörleri Bötzinger kompleksinde, hipoglossal ve vagal motor nükleusta bulunur ve motor çıkışın modlatr olarak etki ederek soluk frekansını arttırır. Somatostatin DRG ve VRG 'de inhibitör rol oynar. Opioid peptidler; DRG, VRG ve PRG 'deki solunumsal nöronal aktiviteyi deprese eder. Benzodiazepen solunum aktivitesini deprese eder ve siklusunu kısaltır. Bulber solunum ağında GABA- A reseptör aracılıklı inhibisyon oluşturur (16).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Genel

Çalışmada, Spraque Dawley türü (250-300 g) 140 tane erişkin erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezinden alındı. Deneysel öncesinde 4'lü gruplar halinde, su ve yem alımları serbest bırakıldı. Sıçanların bulunduğu ortam sıcaklığı 20-24 °C olarak ayarlandı ve oda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00-19.00 arası aydınlık) döngüsüyle aydınlatıldı. Sıçanlar deneysel hayvanı yetiştirme merkezinden alındıktan sonra, deneysel işlemlere geçilmeden önce belirtilen koşullarda deneysel hayvanı bakım odasında iki hafta süre ile dinlendirildi.

Çalışmadaki tüm cerrahi ve deneysel işlemler, Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakımı ve Kullanımı Etik Komitesi tarafından 04.03.2014 Tarihinde 2014 – 05/01 karar no ile onaylandı.

5.1.1. Genel Hazırlık ve Cerrahi İşlemleri

Sıçanlar ketamin (50 mg/kg; i.m.) ksilazin (20 mg/kg; i.m.) karışımı ile anestezi altına alındı. Anestezi altında, solunum parametrelerinin takip edilebilmesi için tüm hayvanlara trekeostomi yapıldı. Trekeostomi işlemi için trekeanın 3. veya 4. trakeal halkaya vertikal insizyon yapıldıktan sonra 3/0 suturele gecilerek trakea yana doğru açılır. Bu şekilde hayvanların trekealarına trekeal kateter yerleştirildi ve kateterin kayıt sırasında sabit kalması için kaslara dikilerek sabitlendi. Kan gazı parametrelerinin incelenmesi için sıçanların sol femoral arterlerine heparin içeren % 0,9 tuzlu su (50 Ü/ml) ile doldurulmuş polietilen kateter (PE 50) takıldı. Kateterizasyon işleminden sonra, sıçanların kafatasları stereotaksik alete yerleştirilerek sabitlendi ve kafa derisi orta hattın kesilip kemik belirgin olarak ortaya çıkarıldı. Serebral yan ventrikül (s.y.v.) yolla ilaçların verilmesi için Paxinos ve Watson'un Sıçan Beyin Atlası'nda belirtilen koordinatlara göre bregmanın 1,0 mm kaudali, orta hattın 1,5 mm lateralinde kafatasına bir delik açılarak, 22 G' lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış kafatasından itibaren 4,5 mm vertikale ulaşacak olan kılavuz

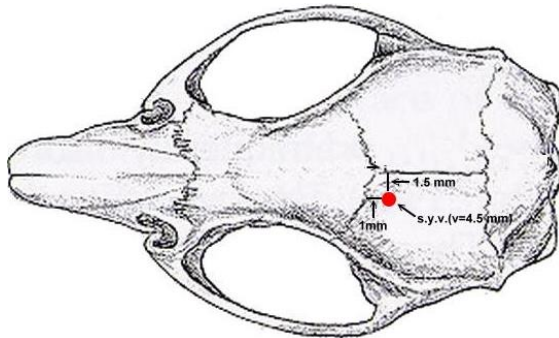
kanül bu delikten sokularak lateral ventriküle doğru itildi (Şekil 5). Bu şekilde s.y.v. için yerleştirilen kılavuz kanül, dışçı akriliği ile kafatasına tutturuldu. Cerrahi işlemler bittikten sonra hayvanlar ayrı ayrı deney kutularına yerleştirildi.

5.1.2. Solunum Parametrelerinin Kaydı

Cerrahi işlemlerin tamamlanmasından trekeal kateter küçük hayvan airflow amplifier (RX137, BIOPAC Systems Inc. California, USA) ile bağlantılı hava basınç transducer'ine (SS40L, BIOPAC Systems Inc. California, USA) bağlandı. Solunum parametreleri devamlı olarak bu transducer'in bağlandığı fizyolojik kayıt sistemi olan MP 35 sistemi (BPT 300, BIOPAC Systems Inc., California, USA) aracılığı ile bilgisayar ortamında kaydedildi. Hayvanlara enjeksiyonlar yapılmadan önce 15 dakika boyunca kontrol amaçlı olarak kayıtları alındı. TV, SS, DSH kayıtları MP35 sistemi Acqknowledge programı kullanılarak kaydedildi. Tidal volüm ve solunum sayısı program tarafından hesaplandı. Dakika solunum hacmi ise tidal volüm X solunum sayısı ile çarpılarak belirlendi.

5.1.3. Kan Gazları Ölçümü

Sıçanlara serebral yan ventrikül enjeksiyonların yapılmadan önce AA'nın solunum parametreleri üzerinde etkisinin en yüksek olduğu zaman aralığında femoral arter kateteri aracılığıyla 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örnekleri, kan gazları analiz cihazı (epoc®, Alere Inc., Massachusetts., USA) ile ölçüldü. Kan örnekleri toplandıktan sonra arteriyel kateter heparin içeren 50 µl % 0,9 tuzlu su (50 Ü/ml) ile yıkandı.



Şekil- 5: Serebral yan ventrikül için kılavuz kanülün bregmaya göre yerleşim yeri. Koordinatlar Paxinos ve Watson Stereotaksik koordinatlarını gösteren atlasan alınmıştır (Paxinos ve Watson 2005).

5.1.4. Serebral Yan Ventriküle İlaç Verilişi

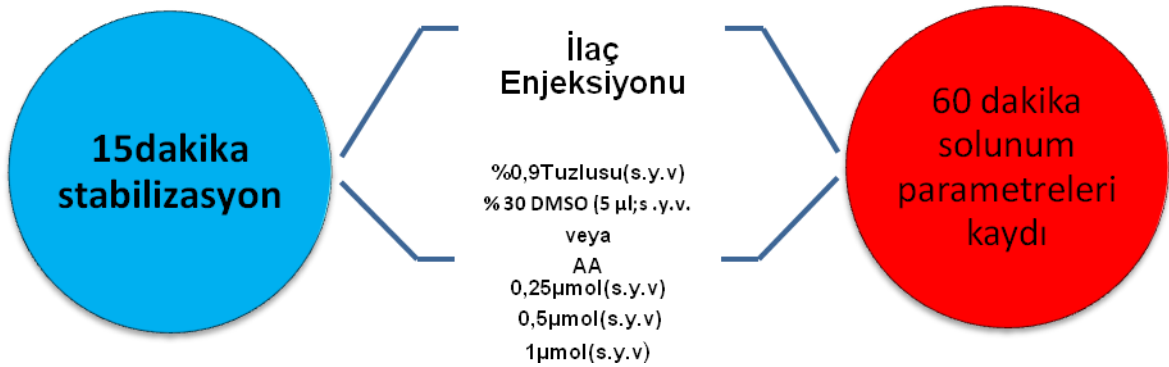
Serebral yan ventrikül (s.y.v.) yolla ilaçların verilmesi için 22 G'lık paslanmaz çelik iğneden hazırlanmış kafatasından itibaren 4,5 mm vertikale ulaşacak olan kılavuz kanül içerisine yerleştirildi. Polietilen kateter (PE 20, Clay Adams, BD. Co, NJ, ABD), mikroenjeksiyon kanülü ile bağlantılı olarak, % 0,9 tuzlu su veya % 0,9 tuzlu suda çözülmüş ilaç, % 30 DMSO veya % 30 DMSO içinde çözülmüş ilaç ile dolduruldu. Enjeksiyonlar 60 sn. süre içinde yavaş bir şekilde uygulandı. İlaçların verimli şekilde uygulanması için mikroenjeksiyon kanülüne bağlı kateter kullanılacak ilaç ile doldurulurken içinde hava kabarcığı bırakıldı. Enjeksiyon sırasında hava kabarcığının hareketi takip edilerek istenilen hacimde sıvının verilip verilmediği kontrol edildi.

5.1.5. Deneysel Protokol

Deneylerin yapıldığı ortamda oda sıcaklığı 20-24 'de, sabit tutularak çalışma ortamının tüm deney boyunca standardizasyonu sağlandı.

a) 1. Deney Protokolü:

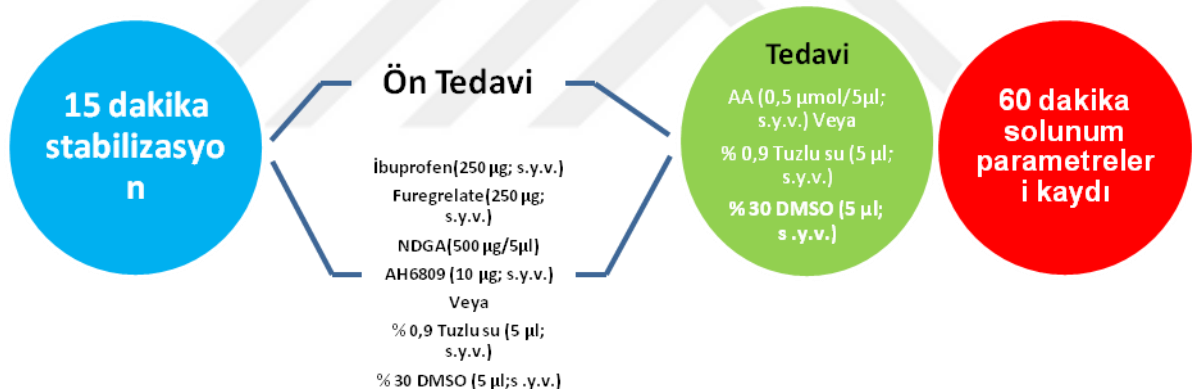
Çalışmada ilk olarak s.y.v'ye enjekte edilen AA'nın solunum parametrelerine (TV, SS, DSH) ve kan gazlarına etkisi gösterildi. Bu amaçla değişik dozlarda AA (0,25, 0,5 ve 1 $\mu\text{mol}/5 \mu\text{l}$) veya % 0,9 tuzlu su (5 μl) hayvanlara s.y.v. yol ile uygulandı ve bir saat süre ile hayvanların solunum parametrelerinin (TV, SS, DSH) kaydı yapıldı (Şekil 6). Elde edilen sonuçlara göre enjeksiyonlardan önce ve sonrasında AA'nın solunum parametreleri üzerinde etkisinin en yüksek olduğu zaman aralığı belirlenerek kan örnekleri toplandı. Alınan kan örnekleri ile parsiyel O₂ ve CO₂ seviyeleri incelendi.



Şekil- 6 : İlaç enjeksiyonun yapılışı.

b) 2. Deney Protokolü:

İkinci olarak ise merkezi olarak enjekte edilen AA'nın solunum parametreleri üzerine etkilerinde COX, PGE, PGD, TXA₂ ve LOX yollarının aracılığının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda AA (0,5 µmol) veya % 0,9 tuzlu su (5 µl) tedavisinden 10 dakika önce seçici olmayan COX inhibitörü olan ibuprofen (250 µg/5 µl), seçici olmayan LOX inhibitörü nordihydroguaiaretic asit (500 µg/5µl) TXA₂ sentez inhibitörü olan furegrelate (250 µg/5 µl), PGE'nin (EP1, EP2, EP3) ve PGD'nin (DP1) reseptör antagonisti AH6809 (10 µg/5 µl) veya kontrol amaçlı % 0,9 tuzlu su (5 µl) ön tedavisi yapıldı (Şekil 7). Kayıt işlemi bir saat süre ile takip edildi ve AA etkinliğinin yüksek olduğu noktada kan örnekleri alınarak ölçümler yapıldı. Tüm cerrahi işlemler sırasında anestezi altındaki sıçanların beden ısılarının sabit olması için ısıtıcı tabla üzerinde tutuldu.



Şekil-7: Ön tedavi gruplarında ilaç enjeksiyonlarının yapılışı.

5.1.6. İlaçlar

Çalışmada kullanılan AA ve ibuprofen (Sigma-Aldrich Co. Deisenhofen, Germany) nordihydroguaiaretic asit , furegrelate ve AH6809 (Cayman Chemical Co. Michigan, USA) ticari olarak alındı. Kullanılan ilaçlardan AA, ibuprofen ve furegrelate % 0,9

tuzlu su içerisinde, NDGA ve AH6809 % 30 DMSO içerisinde hazırlandı. Kontrol amaçlı olarak deneylerde % 0,9 tuzlu veya % 30 DMSO kullanıldı.

5.1.7. İstatistiki Değerlendirme

Çalışmadaki tüm sonuçlar 7 sıçanın “ortalama \pm standart hatası” olarak verildi. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi iki yönlü tekrarlanan RM-ANOVA’yı takiben *Benforonni* test kullanılması ile yapıldı. p 'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

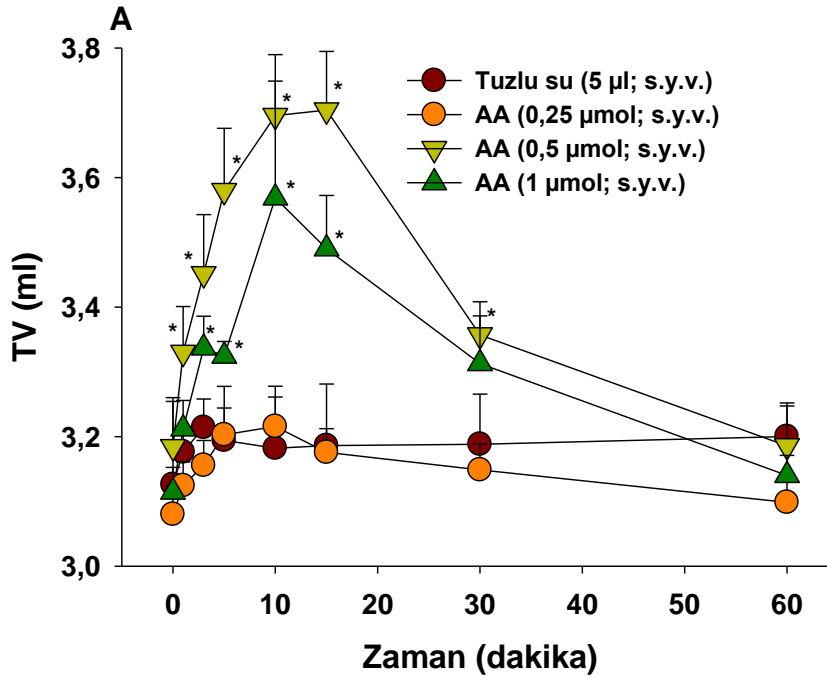


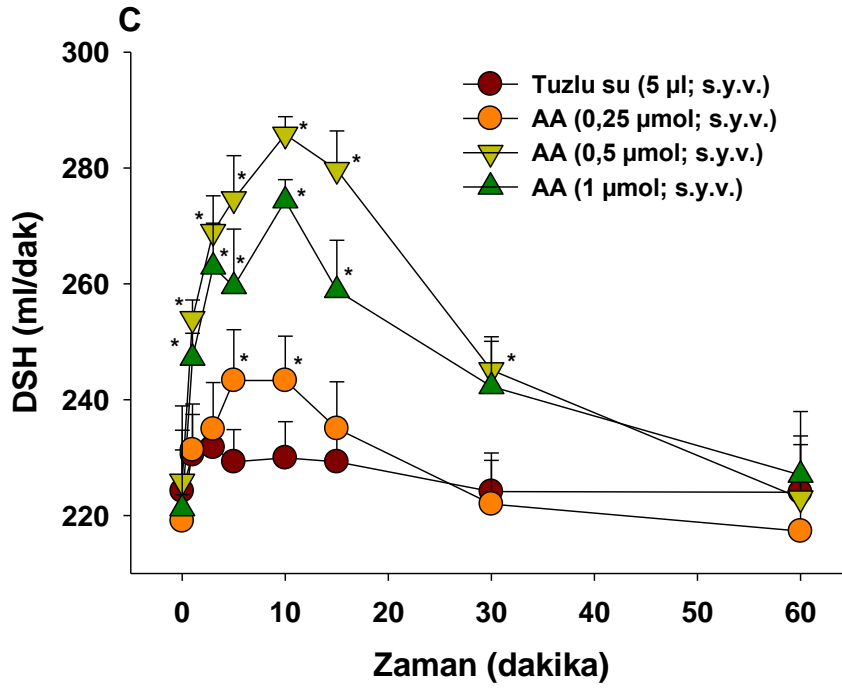
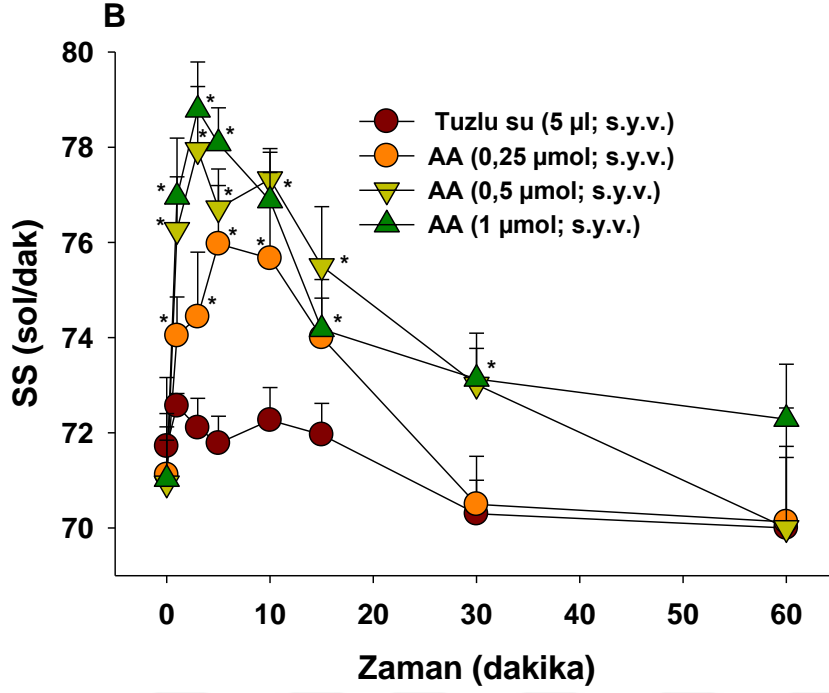
6. BULGULAR

6.1. Merkezi Olarak Uygulanan Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkileri

Sıçanlar anestezi altına alındıktan sonra merkezi olarak enjekte edilen AA'nın solunum parametreleri üzerine etkisini ve uygun dozu belirlemek için farklı dozlarda AA (0,25 , 0,5 ve 1 μmol ; s.y.v.) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 μl ; s.y.v.) hayvanlara enjekte edildi. AA veya tuzlu su enjekte edilmeden önce stabilizasyon için hayvanların TV, SS ve DSH ölçüldü. AA doza ve zamana bağlı olarak tidal volüm, solunum sayısı, dakika solunum volümde artış oluşturdu. AA'nın solunum parametrelerine etkisi enjeksiyondan sonra 10. dakikada en yüksek etkiyi gösterdi (Şekil 8).

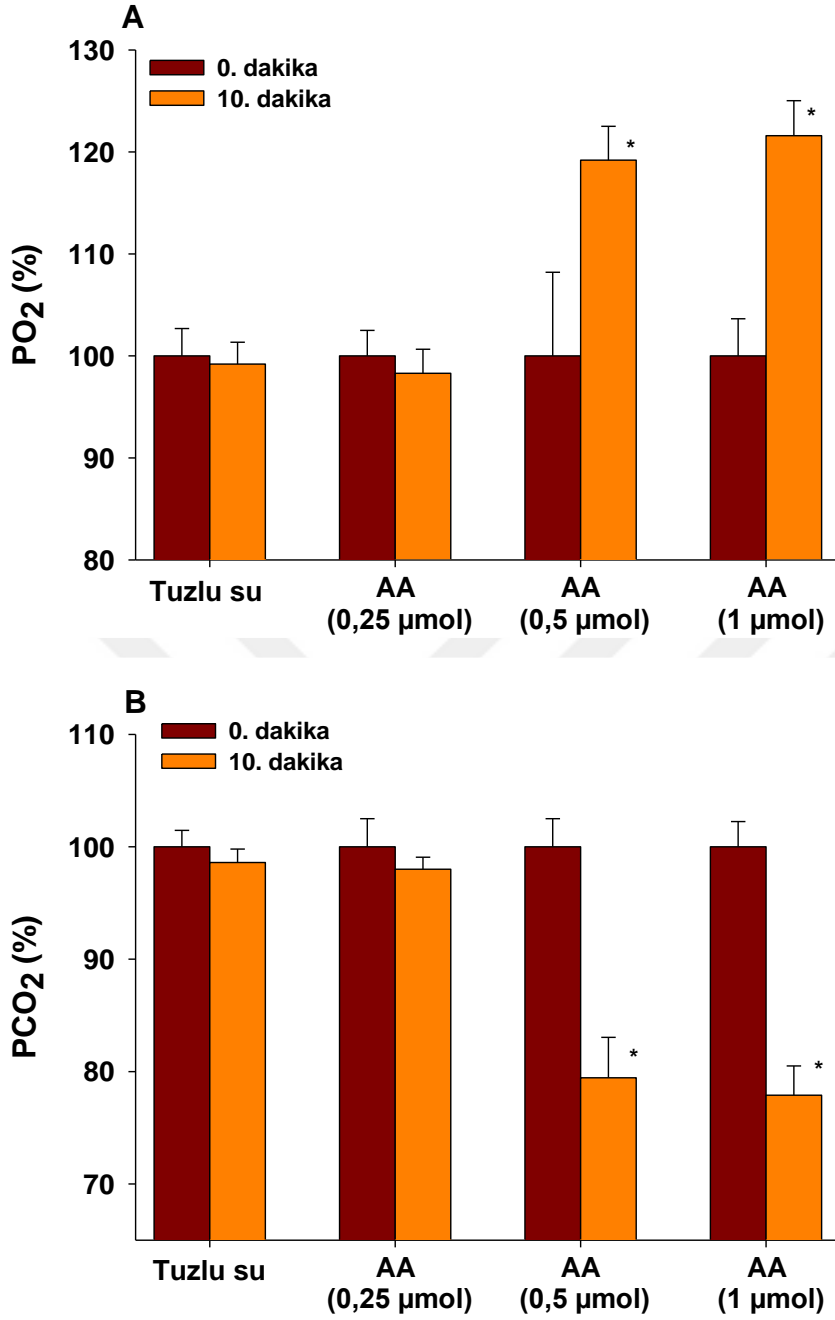
Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın kan gazı üzerine etkilerini ölçmek için farklı dozlarda AA (0,25 , 0,5 ve 1 μmol ; s.y.v.) veya kontrol amaçlı tuzlu su (5 μl ; s.y.v.) hayvanlara enjekte edildi. 0,5 ve 1 μmol pO₂'de artışa neden olurken pCO₂ düşüş gözlemlendi. AA'nın düşük dozu olan 0,25 μmol ise pO₂ ve pCO₂ üzerinde herhangi bir etki göstermedi (Şekil 9).





Şekil - 8: Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın TV, SS ve DSH'e etkileri. Doz - zaman ilişkisi.

Sıçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra AA (0,25, 0,5 ve 1 µmol; s.y.v.) ya da tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjekte edildi (dakika 0) ve 60 dakika TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, $p < 0.05$, Tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

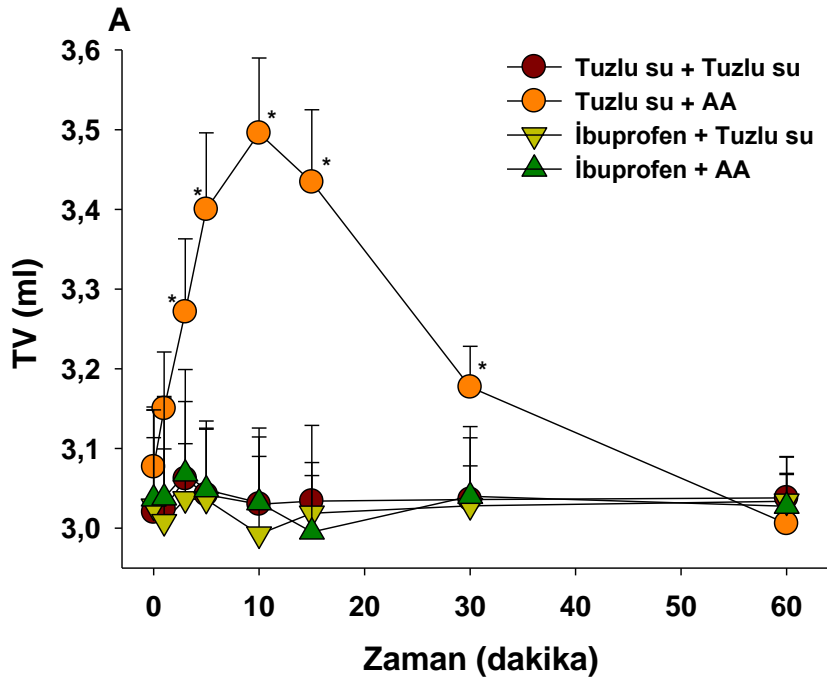


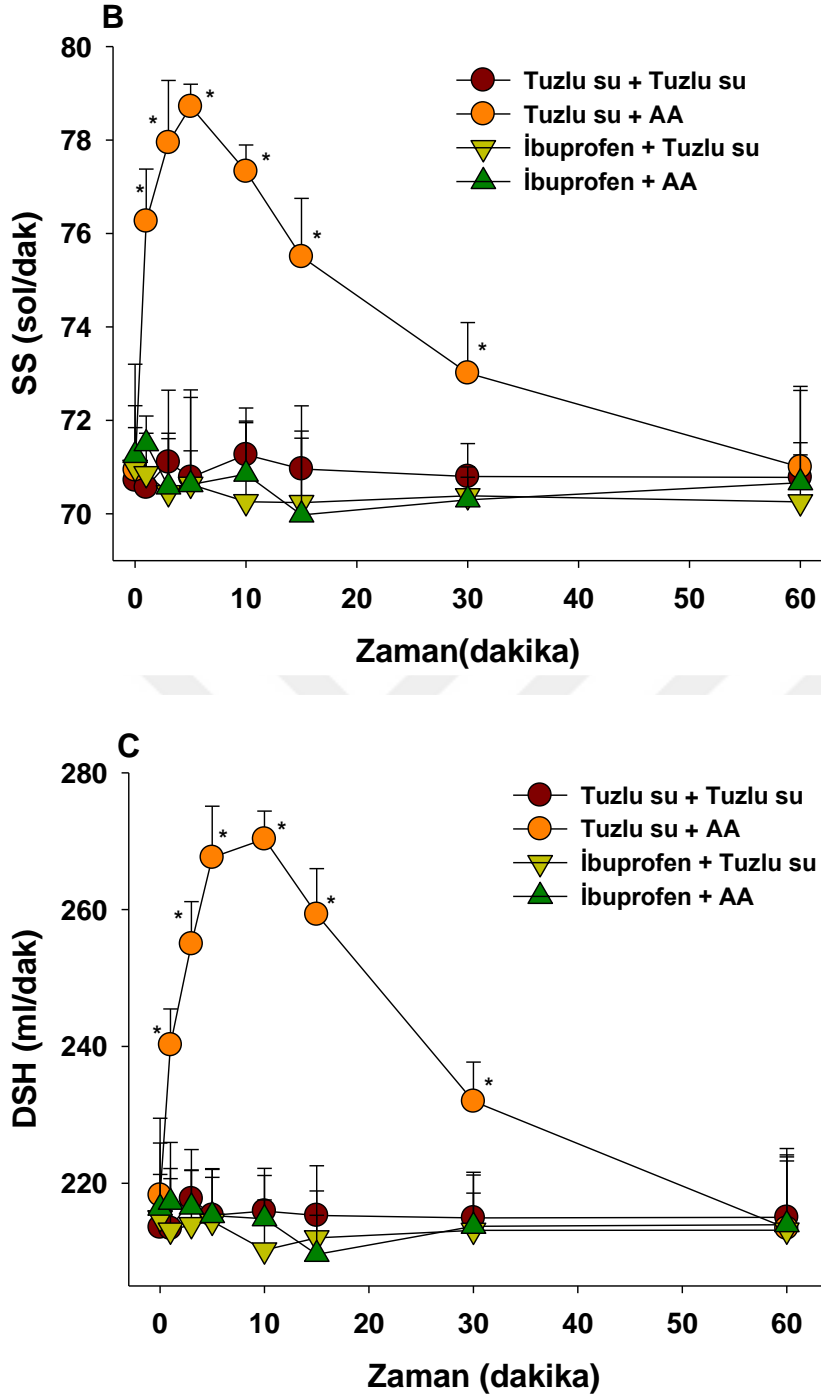
Şekil- 9: Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın pO₂ ve pCO₂ basınçları üzerine etkileri. Doz - zaman ilişkisi.

Sıçanlara AA (0,25, 0,5 ve 1 µmol; s.y.v.) ya da tuzlu su (5 µl; s.y.v.) enjekte edilmeden ve enjekte edildikten 10 dakika sonra (AA'nın oluşturduğu solunum etkilerinin en yüksek gözlemlendiği zaman) arterial kataterden 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örneklerinden hemen epoc® BGEM Test Card kiti kullanılarak kan gazları analiz cihazı aracılığı ile pO₂ (A) ve pCO₂ (B) basınçları ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforronni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, Tuzlu su grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

6.2. Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde COX Yolağının Aracılığı

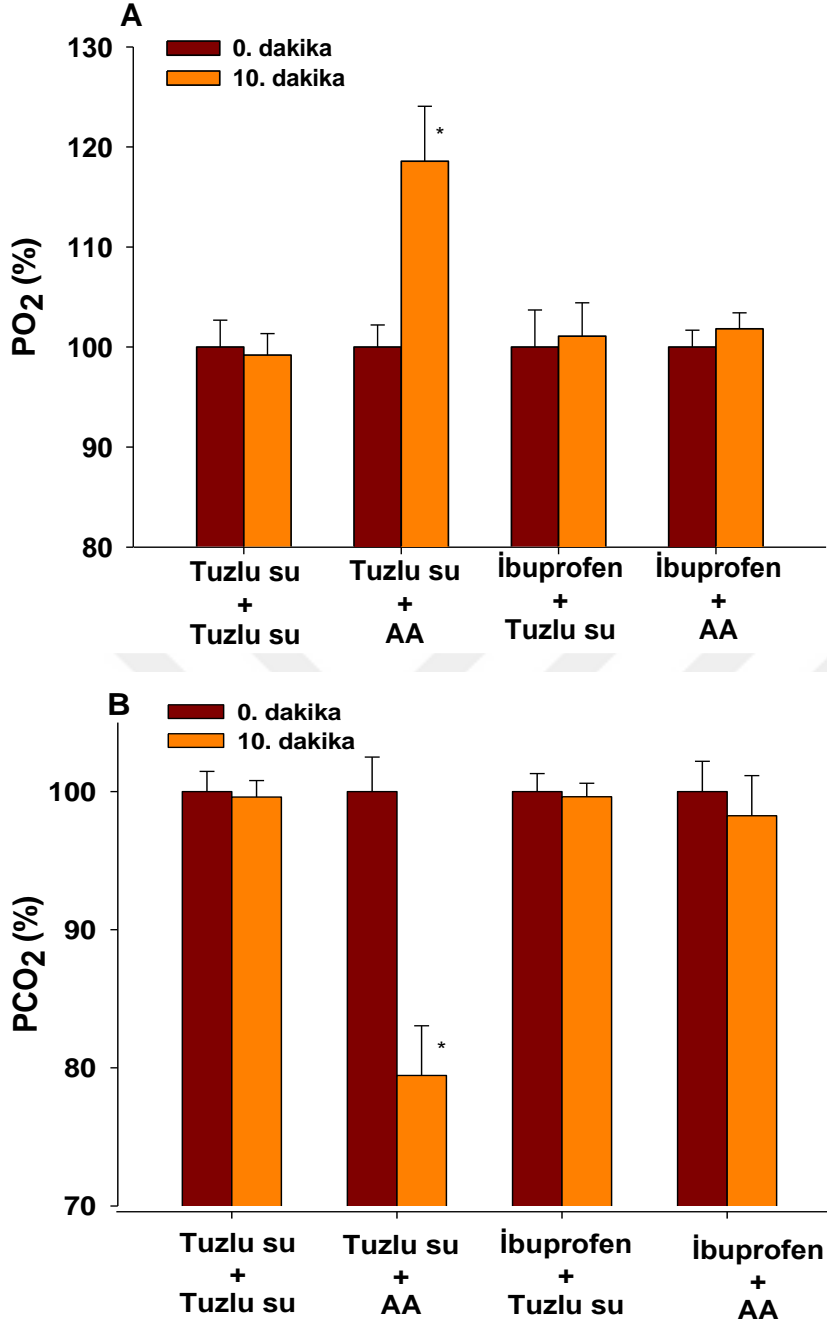
Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın solunum parametreleri ve kan gazı üzerindeki etkilerinde COX yolağının aracılığını araştırmak için AA (0,5 µmol; s.y.v.) enjeksiyonundan 10 dakika önce seçici olmayan COX inhibitörü olan ibuprofen (250 µg; s.y.v) ön tedavisi yapıldı. Yapılan bu ön tedavi AA'nın, TV, SS, DSH'de oluşturduğu artışı tamamen bloke etti (Şekil 10). Kan gazı üzerine etkilerin de ise AA'nın yapmış olduğu pO₂ artışını ve pCO₂ düşüşünü de engelledi (Şekil 11).





Şekil - 10: AA'nın oluşturduğu TV, SS ve DSH'deki artışlarda merkezi COX yolağın aracılığı.

Sıçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisi (dakika 0) uygulandı ve 60 dakika boyunca TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "Tuzlu su + Tuzlu su", "İbuprofen + Tuzlu su" veya "İbuprofen + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

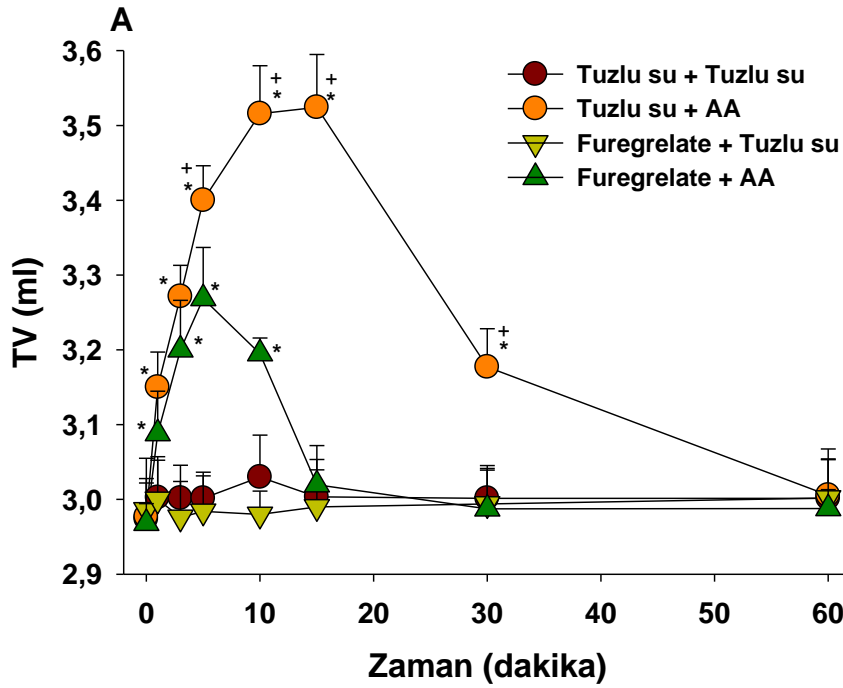


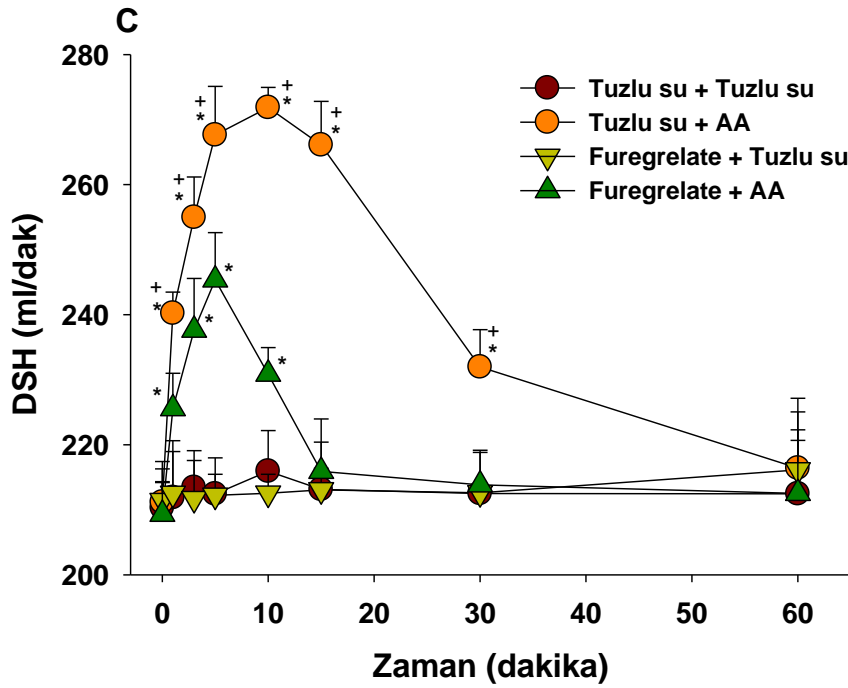
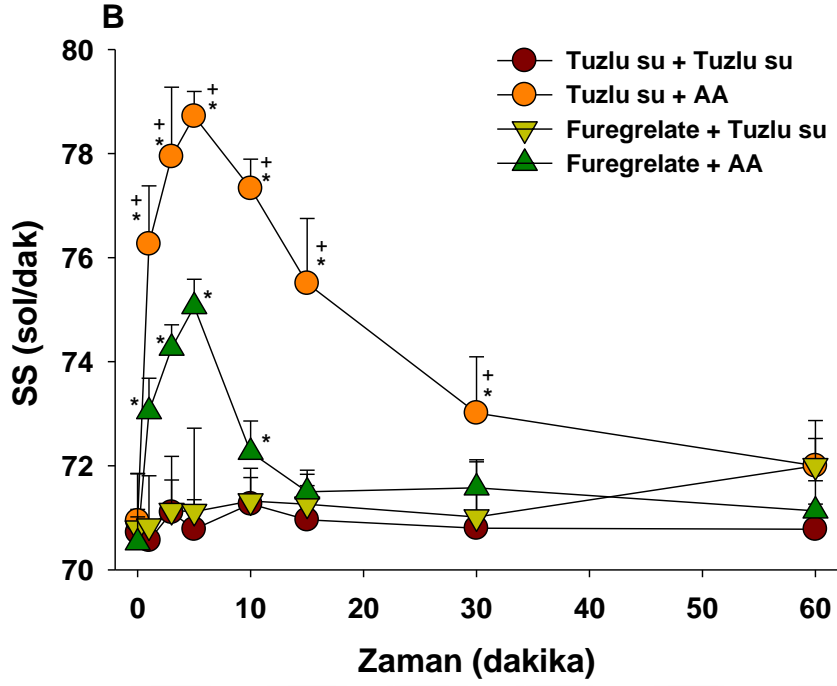
Şekil - 11 : AA'nın oluşturduğu pO₂ basıncında artış ve pCO₂ basıncında düşüşte merkezi COX yolağın aracılığı.

Seçici olmayan COX inhibitörü ibuprofen (250 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra ve tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika sonra arterial kataterden 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örneklerinden hemen epoc® BGEM Test Card kiti kullanılarak kan gazları analiz cihazı aracılığı ile pO₂ (A) ve pCO₂ (B) basınçları ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "Tuzlu su + Tuzlu su", "İbuprofen + Tuzlu su" veya "İbuprofen + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

6.3. Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde TXA₂ Yolağının Aracılığı

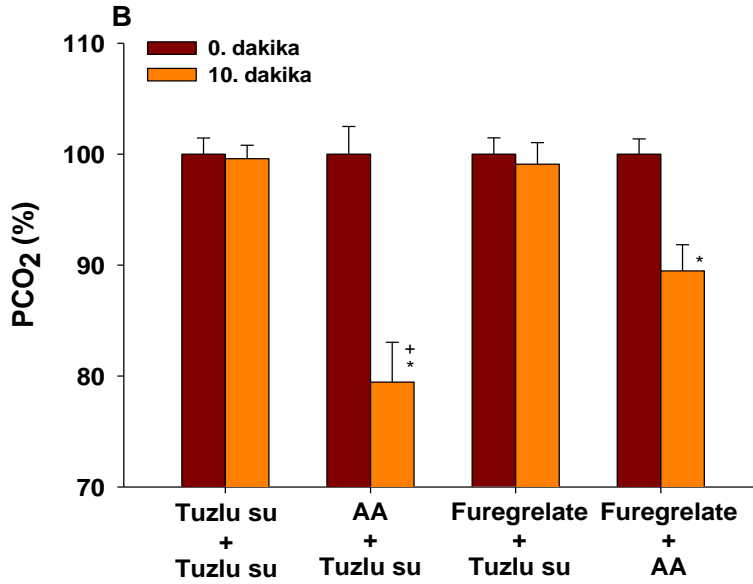
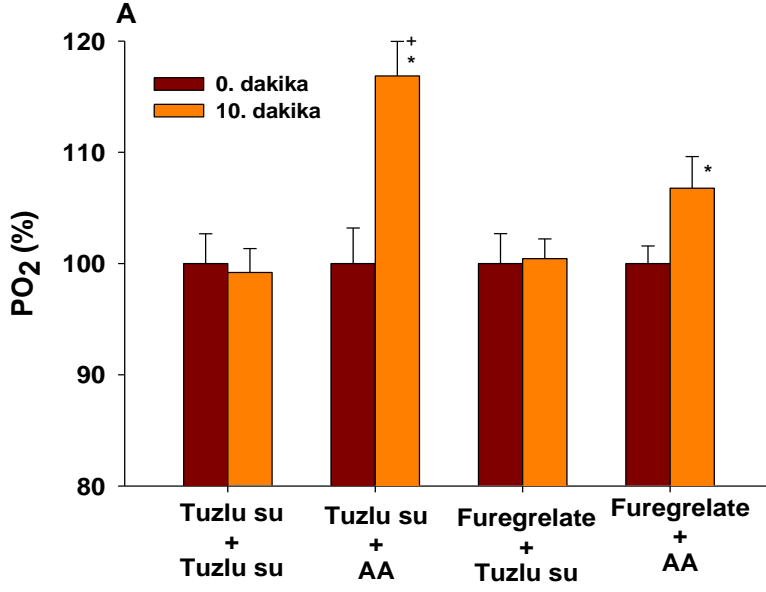
Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın solunum parametreleri ve kan gazına etkisinde TXA₂ yolağının etkisini araştırmak için AA (0,5 µmol; s.y.v.) enjeksiyonundan 10 dakika önce TXA₂ sentez inhibitörü olan furegrelate (250 µg; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. Yapılan bu ön tedavi sonucunda AA'nın TV, SS, DSH'de oluşturduğu etkileri kısmi olarak bloke etti (Şekil 12). Kan gazı üzerine etkilerin de ise AA'nın yapmış olduğu pO₂ artışını ve pCO₂ düşüşünü de aynı şekilde kısmi olarak engelledi (Şekil 13).





Şekil - 12: AA'nın oluşturduğu TV, SS ve DSH'deki artışlarda merkezi TXA₂'nin aracılığı.

Siçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisi (dakika 0) uygulandı ve 60 dakika boyunca TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 siçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı, p<0.05, "Tuzlu su + Tuzlu su" ve/veya "Furegrelate + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "Frugrelate + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

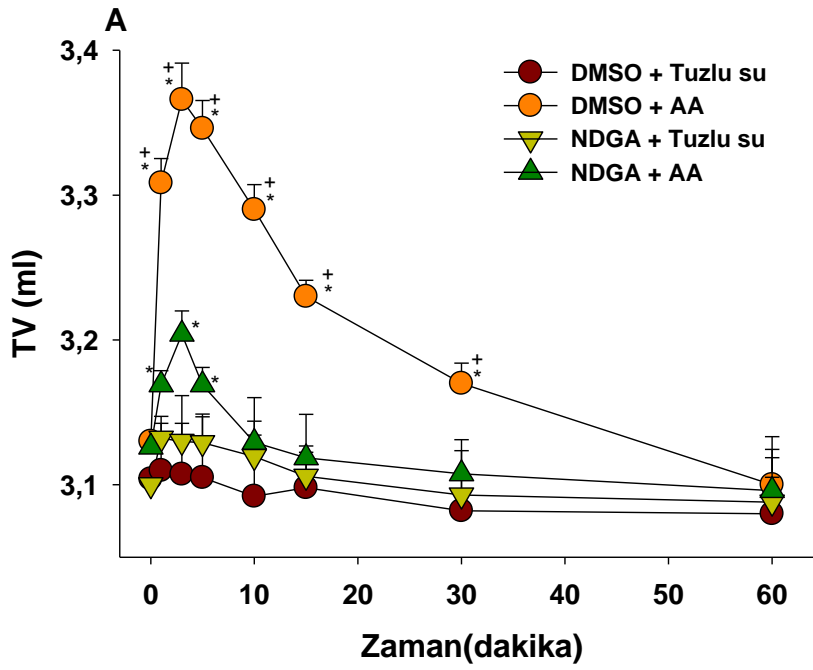


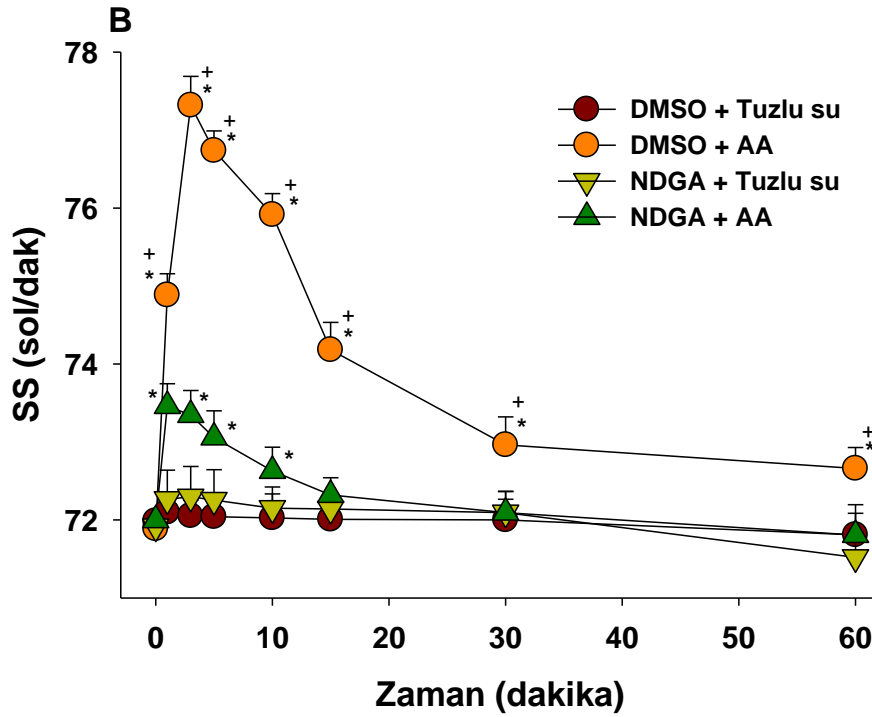
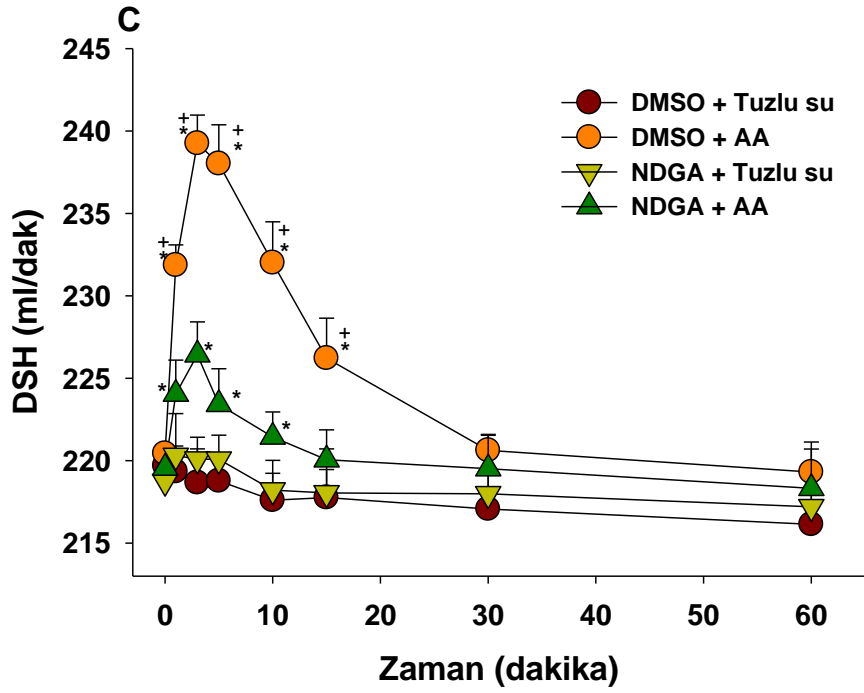
Şekil - 13: AA'nın oluşturduğu pO₂ basıncında artış ve pCO₂ basıncında düşüşte merkezi TXA₂'nin aracılığı.

TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate (250 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra ve tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika sonra arterial kataterden 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örneklerinden hemen epoc® BGEM Test Card kiti kullanılarak kan gazları analiz cihazı aracılığı ile pO₂ (A) ve pCO₂ (B) basınçları ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "Tuzlu su + Tuzlu su" ve/veya "Furegrelate + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "Furegrelate + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

6.4. Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde LOX Yolağının Aracılığı

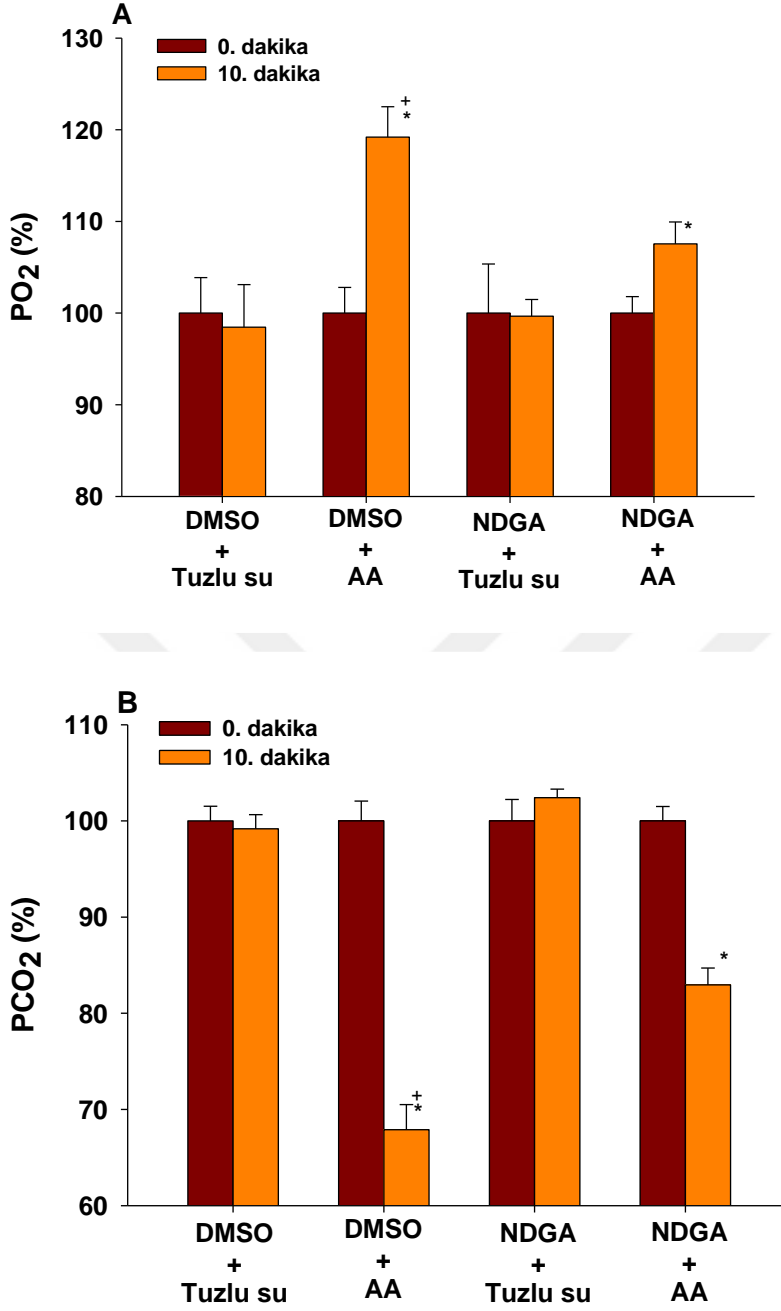
Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın LOX yolağı üzerinde aracılığını araştırmak için AA (0,5 µmol; s.y.v.) enjeksiyonundan 10 dakika önce seçici olmayan LOX inhibitörü olan nordihydroguaiaretic asit (500 µg; s.y.v.) ön tedavisi yapıldı. Yapılan bu ön tedavi sonucunda AA'nın TV, SS, DSH üzerinde oluşturduğu etkileri kısmi olarak bloke etti (Şekil 14). Kan gazı üzerine etkilerin de ise AA'nın yapmış olduğu pO₂ artışını ve pCO₂ düşüşünü de aynı şekilde kısmi olarak engelledi (Şekil 15).





Şekil - 14: AA'nın oluşturduğu TV, SS ve DSH'deki artışlarda merkezi LOX yolağın aracılığı.

Sıçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA (500 µg; s.y.v.) veya % 10 DMSO (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisi (dakika 0) uygulandı ve 60 dakika boyunca TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "DMSO + Tuzlu su" ve/veya "NDGA + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "NDGA + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

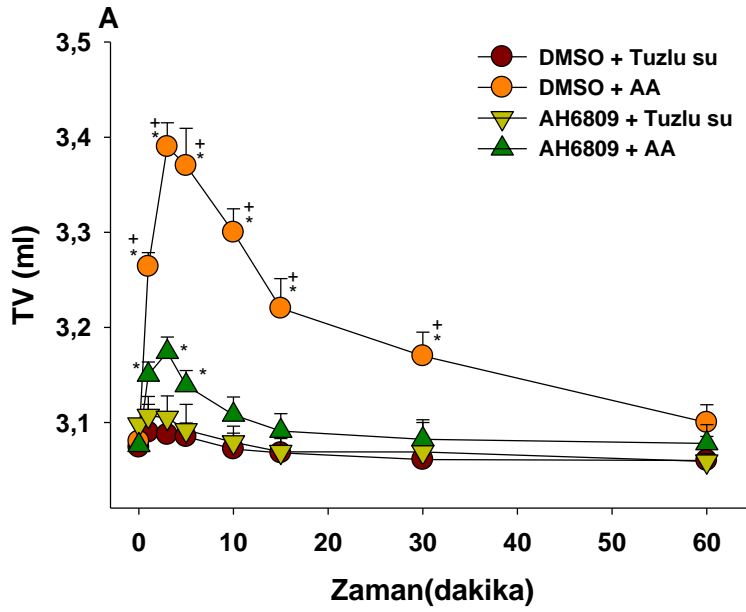


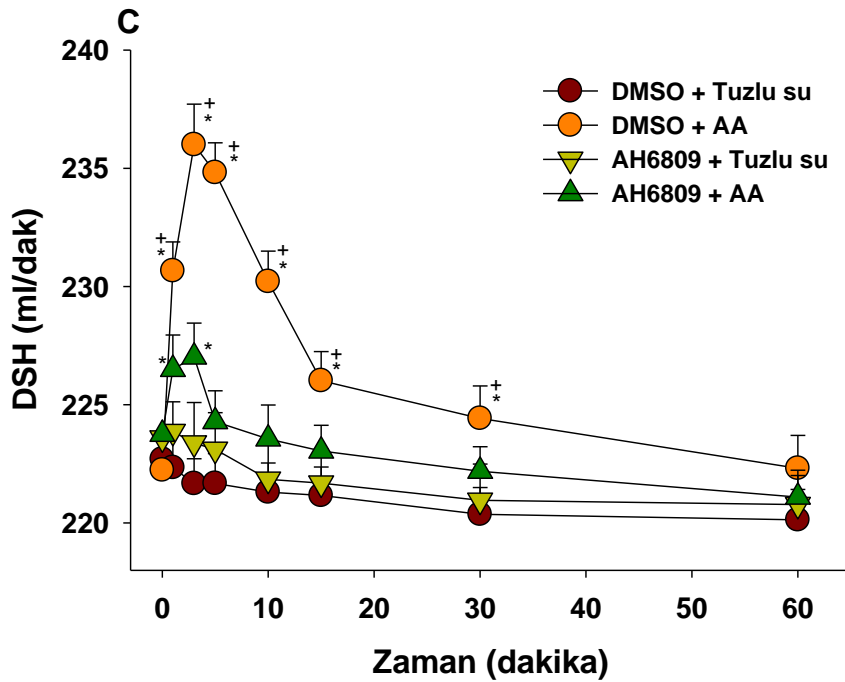
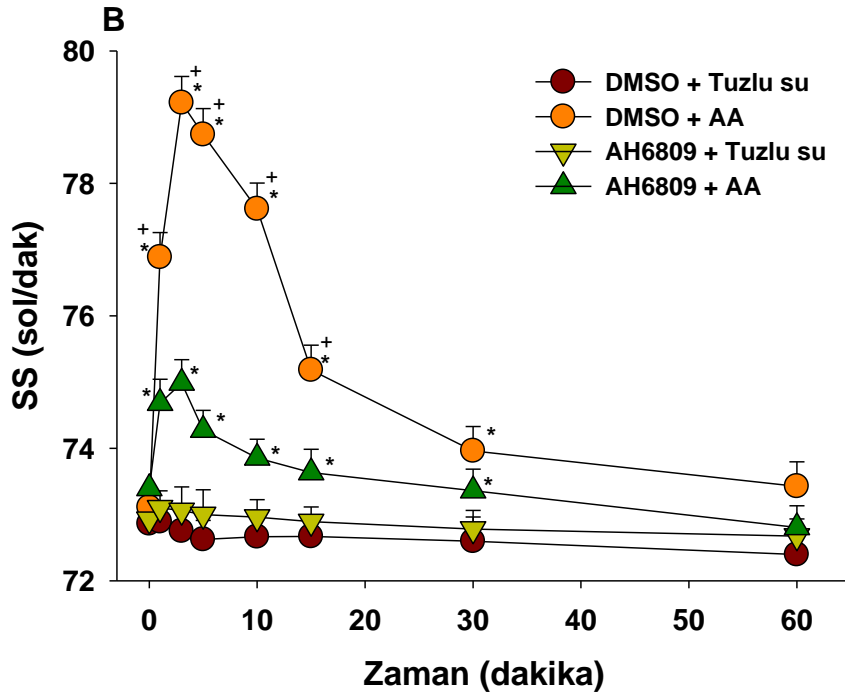
Şekil - 15: AA'nın oluşturduğu pO₂ basıncında artış ve pCO₂ basıncında düşüşte merkezi LOX yolğun aracılığı.

Seçici olmayan LOX inhibitörü NDGA (500 µg; s.y.v.) veya tuzlu su (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra ve tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika sonra arterial kataterden 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örneklerinden hemen epoc® BGEM Test Card kiti kullanılarak kan gazları analiz cihazı aracılığı ile pO₂ (A) ve pCO₂ (B) basınçları ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "DMSO + Tuzlu su" ve/veya "NDGA + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "NDGA + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

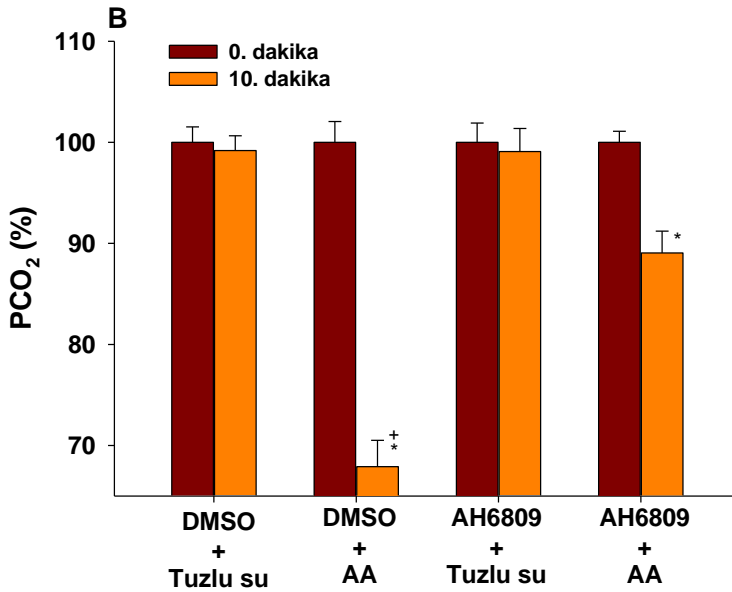
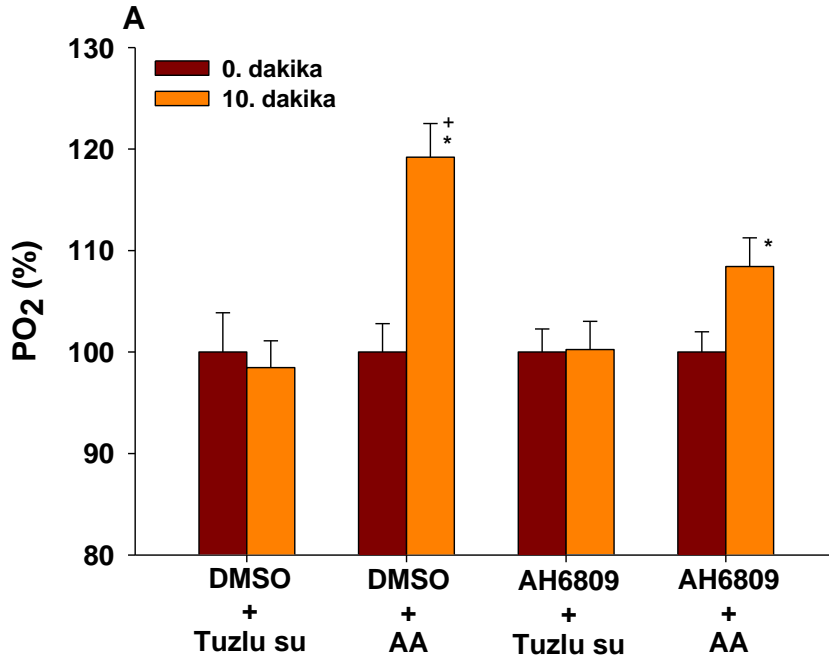
6.5. Araşidonik Asit'in Solunum Parametreleri ve Kan Gazı Üzerine Etkilerinde PGE ve PGD Yolağının Aracılığı

Merkezi olarak enjekte edilen AA'nın PGE ve PGD'nin aracılığını araştırmak için AA (0,5 µmol; s.y.v.) enjeksiyonundan 10 dakika önce PGE'nin (EP1, EP2, EP3) ve PGD'nin (DP1) reseptör antagonisti AH6809 (10 µg; s.y.v.) ön tedavisi uygulandı. Yapılan bu ön tedavi sonucunda AA'nın TV, SS, DSH üzerinde oluşturduğu etkileri kısmi olarak bloke etti (Şekil 16). Kan gazı üzerine etkilerin de ise AA'nın yapmış olduğu pO₂ artışını ve pCO₂ düşüşünü de aynı şekilde kısmi olarak engelledi (Şekil 17).





Şekil - 16: AA'nın oluşturduğu TV, SS ve DSH'deki artışlarda merkezi PGE ve PGD'nin aracılığı. Sıçanların kontrol TV (A), SS (B) ve DSH (C) kayıtları alındıktan sonra PGE ve PGD reseptör antagonisti AH6809 (10 µg; s.y.v.) veya % 10 DMSO (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra tuzlu su (5 µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisi (dakika 0) uygulandı ve 60 dakika boyunca TV, SS ve DSH kaydı alındı. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yı takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "DMSO + Tuzlu su" ve/veya "AH6809 + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "AH6809 + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.



Şekil – 17: AA'nın oluşturduğu pO₂ basıncında artış ve pCO₂ basıncında düşüşte merkezi PGE ve PGD'nin aracılığı.

PGE ve PGD reseptör antagonisti AH6809 (10 µg; s.y.v.) veya % 10 DMSO (5 µl; s.y.v.) ön tedavisinden 10 dakika sonra ve tuzlu su (5µl; s.y.v.) veya AA (0,5 µmol; s.y.v.) tedavisinden 10 dakika sonra arterial kataterden 100 µl kan örneği heparinli tüplere toplandı. Alınan kan örneklerinden hemen epoc® BGEM Test Card kiti kullanılarak kan gazları analiz cihazı aracılığı ile pO₂ (A) ve pCO₂ (B) basınçları ölçüldü. Değerler 7 sıçanın ortalama ± standart hatası şeklinde verilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler iki yönlü RM-ANOVA'yu takiben *Benforonni* testi ile yapıldı. *, p<0.05, "DMSO + Tuzlu su" ve/veya "AH6809 + Tuzlu su" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir. +, p<0.05, "AH6809 + AA" grubuna göre anlamlı farkı göstermektedir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın sonuçları, AA'nın merkezi yolla enjeksiyonunun sıçanlarda TV, SS, DSH ve pO₂ basıncını artırdığını, pCO₂ basıncını ise azattığını göstermektedir. Merkezi COX yolağı tamamen; LOX yolağı, TXA₂, PGD ve PGE ise kısmen AA tarafından uyarılan bu solunum etkilerini bloke etti.

Sıçanlarda, s.y.v.'e enjekte edilen değişik dozlardaki AA'nın solunum parametrelerini etkisi doza- ve zamana- bağlı olarak hızlı ama kısa süreli olarak gelişti. Etki ilk dakikalarda başladı ve enjeksiyondan sonra 10-20. dakikada en yüksek seviyesine ulaştı ve doza bağlı olarak 30-60 dakika sürdü. 0,25 µmol dozda AA yaklaşık 0,12 ml, 0,5 µmol dozda AA yaklaşık 0,45 ml ve 1 µmol dozda AA yaklaşık 0,52 ml TV'de artışa neden oldu. 0,25, 0,5 ve 1 µmol dozda AA sıçanların SS'de dakikada sırasıyla yaklaşık 5, 7 ve 8 artış oluşturdu. Sıçanların DSH'si 0,25, 0,5 ve 1 µmol dozda AA, doza bağlı olarak sırasıyla yaklaşık 24,3, 53,2 ve 59,9 ml/dak artış gösterdi. Yine merkezi olarak uygulanan AA doza bağlı olarak sıçanların pO₂ basıncında artış ve pCO₂ basıncında ise düşüşe neden oldu. 0,5 ve 1 µmol dozda AA pO₂ basıncında sırasıyla yaklaşık % 19 ve 21 artış oluştururken pCO₂ basıncında yine sırasıyla yaklaşık % 21 ve 23 düşüşe neden oldu. 0,25 µmol dozda AA sıçanların pO₂ ve pCO₂ basıncında herhangi bir değişiklik oluşturamadı. Bu bulgular ilk defa merkezi olarak uygulanan AA'nın solunum parametreleri üzerine olan etkilerini göstermektedir. AA'nın bu etkilerine merkezi COX, LOX ve AA'nın COX metaboliti olan TXA₂, PGD ve PGE aracılık etmektedir. Çünkü, COX inhibitörü ibuprofen ile yapılan ön tedavi AA'nın oluşturduğu solunum etkilerini tamamen bloke ederken, LOX inhibitörü NGDA, TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate, PGD ve PGE reseptör antagonisti AH6809 ile yapılan ön tedavi AA'nın oluşturduğu solunum etkilerini kısmen bloke etmiştir.

AA, hücre membranı fosfolipidlerinin hidrolizi sonucunda serbest hale geçen ve daha sonra COX ve LOX enzimleri aracılığı ile PG ve LT'lerin sentezlenmesine prokürsörlük eden endojen bir moleküldür (1). AA'nın membran fosfolipidlerinden serbest kalmasına organizmada bol olarak bulunan FLA₂ enzimi aracılık eder. FLA₂, AA ve de dolayısıyla PG'ler ve LT'ler, tüm vücutta bulunduğu gibi, merkezi sinir sisteminde de bol olarak sentezlenen moleküllerdir ve normal beyin fonksiyonları ile patolojik durumları da kapsayan birçok sinirsel fonksiyonlarda görev alan lipid mediatörlere prokürsörlük

etmektedirler (2). AA'dan, PG ve LT sentezine kadar uzanan yolak kardiyovasküler sistemi de içine alan organizmadaki birçok sistemin kontrolünde hem fizyolojik hem de farmakolojik olarak görev almaktadır (3). FLA₂-AA ve metabolitlerine kadar uzanan yolağın kardiyovasküler etkileri laboratuvarımızda yoğun olarak çalışılmış ve etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmalar ile AA'nın serbest bırakılmasını sağlayan enzim olan FLA₂'yi aktive eden melittinin ve AA'nın hem normotansif, hem de hemoraji yapılarak hipotansiyon oluşturulmuş sıçanlarda katekolamin, vazopressin ve renin anjiyotensin sistemini aktive ederek kan basıncını arttırdığı gösterilmiştir (4-8). AA yolağının bu etkilerine merkezi sinir sisteminde TXA₂'nin, kolinerjik (5) ve histaminerjik sistemin aracılık ettiği de gösterilmiştir (93, 94). Daha önce elde ettiğimiz bulgularımıza göre merkezi olarak enjekte edilen melittin'in kardiyovasküler etkilerinin, hem hipotansif hem de normal kan basıncına sahip hayvanlarda FLA₂ inhibitörü mepakrin, COX inhibitörü indometazin ile tamamen ve TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate ile kısmen engellenmesi, melittinin FLA₂'yi aktive ederek AA salınımına neden olduğunu, AA'nın da COX aracılığı ile TXA₂ ve olasılıkla başka PG'lerin sentezini artırarak etkisini gösterdiğini açıklamaktadır (9). Bunu destekleyen başka çalışmalarımızda da, hem normal (7, 10) hem de hipotansif koşullarda (8) merkezi olarak uygulanan AA'nın oluşturduğu presör etkide sentezlenen PG'lerin aracılığı gösterilmiştir. Söz konusu çalışmalarda COX inhibitörü indometazin ile yapılan ön tedavi AA'nın etkisini tamamen engellerken, TXA₂ sentez inhibitörü furegrelate ile yapılan ön tedavi, yanıtı kısmen bloke edebilmiştir. Serebral yan ventriküle enjekte edilen TXA₂ de melittin ve AA'nın etkisine benzer şekilde, hem normotansif hem de hipotansif hayvanlarda presör bir yanıt oluşturmakta ve hipotansiyonu geri döndürmektedir (10-13). TXA₂ aracılıklı etkilere de, merkezi sinir sisteminde, hem kendi reseptörleri (11) hem de kolinerjik nikotinik reseptörler aracılık etmektedir (13,14). Yine periferik olarak uygulandığında, AA yolağı presör bir yanıt oluşturmakta ve bu yanıtın merkezi ya da periferik indometazin ön tedavisi ile tamamen, merkezi kolinerjik nikotinik reseptör blokajı ile kısmen inhibe edilmesi, etkide COX aracılığı ile sentezlenen PG'lerin ve merkezi nikotinik reseptör aktivasyonunun aracılığını düşündürmektedir (8). Bu deliller AA yolağının merkezi sinir sistemindeki kardiyovasküler sistemi kontrol eden merkezlerde, COX yolağını kullanarak bir nöromodülatör olarak çalıştığını düşündürmektedir. AA yolağının kardiyovasküler etkilerinin yanı sıra nöroendokrin düzenlemede de aracılığı olduğu laboratuvarımızda gösterilmiştir. Merkezi olarak uygulanan AA'nın erkek sıçanlarda hipotalamo-hipofizer-gonodal aksisi aktive ettiğini ve sıçanlarda testesteron ve sperm motilitesini artırdığını göstermektedir (15). Bu raporlar

açık olarak merkezi sinir sisteminde AA ve metabolitlerinin bir nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev aldıklarını göstermektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler ve solunum sisteminin merkezi sinir sisteminde aynı merkezler tarafından kontrol ediliyor olması (NTS'nin hem baro hem kemo-reseptör sinyallerini alan ilk beyin bölgesi olması gibi) ve AA yolağının kardiyovasküler kontrolde aracılığı olduğunu göstermemiz, AA'nın solunum düzenlenmesinde de etkili olabileceği sinyallerini vermektedir ki çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu düşüncüyü doğrular niteliktedir. Yine solunum kontrolünde merkezi kolinerjik sistemin özellikle nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (17). AA yolağının merkezi sinir sisteminde kolin/asetilkolin salınımını artırdığı ve yolağın kardiyovasküler etkilerine merkezi nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kısmen de olsa aracılığı olduğu laboratuvarımızda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (5). Bu etkileşimi gösteren raporlarda AA'nın solunum etkinliği gösteren çalışma sonuçlarımızı güçlendirmektedir.

Solunum düzenlenmesi, organizmanın O₂ ve CO₂ seviyelerinin gerekli homeostazisini sağlamak için nöronal bir kontrol gerektirir. Bu sebeple canlılığın devam ettirilmesi için hayati bir öneme sahip olan solunum sisteminin canlı organizmadaki bütün sistemler gibi merkezi sinir sistemindeki bir takım merkezlerin kontrolü altında çeşitli çevre koşullara uyum sağlayarak çalışması gerekir. Solunum sisteminin düzenlenmesi beyin kökündeki solunum kontrol merkezleri ve periferik kemoreseptörlerin koordineli bir şekilde çalışmaları ile sağlanır. Bu merkezlerde şimdiye kadar belirlenmiş veya belirlenememiş birçok nörotransmitter ve/veya nöromediatör madde ayrı ayrı ve birbirleri ile etkileşim içerisinde solunumu düzenlemeye aracılık etmektedirler (18, 19). Solunumun kontrolünde bu merkezlerde kolinerjik sistemin (24) adenosin, dopamin, GABA ve glutamatın aracılığı olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (89-92). AA ürünlerinin periferik olarak solunum düzenlenmesinde bronkodilatatör (20) veya bronkokonstriktör (21) etkinlikleri bilinmekle birlikte merkezi solunum kontrolünde nörotransmitter/nöromodülatör olarak etkinliği olduğunu gösteren raporlar oldukça sınırlıdır ve direkt AA'nın solunum kontrolü üzerine etkisini gösteren bir rapora rastlanmamaktadır. Gebeliğin son dönemindeki koyun fötüslerinde yapılan bir çalışmada koyun fötüslerinin pneumotaksik merkez ve NTS gibi solunum kontrolünde rol alan beyin bölgelerinde PGH'nin denova olarak sentezlendiğinin gösterilmesi en azından fotal solunumun kontrolünde PGH'nin da rol oynayabileceğinin fikrini vermektedir (22). Yeni doğan farelerde hipoksi ve enfeksiyon durumlarında beyin kökünde PGE₂ mRNA'sının varlığının artış göstermesi ve aynı koşullarda PGE₂'nin beyin

kökündeki EP₃ reseptörleri üzerinden apne sıklığını artırdığının gösterilmesi bir AA metaboliti olan PGE₂'nin de solunum kontrolünde rol alabileceğini düşündürmektedir (23). Bu raporlar çalışmamızda elde ettiğimiz AA'nın solunum etkinliğinde AA metaboliti olan PGD ve PGE'nin aracılığı ile uyum göstermektedir. Bir diğer çalışmada ise kolinerjik bir agonist olan CDP-kolinin merkezi olarak uygulanmasının sıçanlarda doza ve zamana bağlı olarak hiperventilasyon etkisi oluşturduğunu ve ilginç olarak da CDP-kolinin bu etkilerine merkezi nikotinik asetilkolin reseptörlerinin yanı sıra merkezi FLA₂-AA-TXA₂ yolağının da aracılık ettiği gösterilmiştir (24). Bu sonuçlar direkt olarak olmasa da AA yolağının solunumsal etkinliğine dair deliller sunmakla beraber çalışmanın verilerini destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bulgular merkezi olarak uygulanan AA'nın TV, SS ve DSH'ını artırarak ve bu solunum parametrelerindeki artışa paralel olarak pO₂ basıncını artırıp, pCO₂ basıncını azaltarak sıçanlarda hiperventilasyon yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Yine ilginç olarak çalışma sonucumuz AA'nın oluşturduğu solunum etkilerine merkezi etki mekanizması olarak COX-TXA₂ -PGE ve -PGD yolağının ve ayrıca LOX yolağının da aracılık ettiğini göstermektedir.

8.KAYNAKLAR

1. MOLLOY GY, RATTRAY M, WILLIAMS RJ. Genes encoding multiple forms of phospholipase A2 are expressed in rat brain, *Neuroscience Letters*, 258, 139-142, 1998.
2. AKHLAQ A.F, AND LLOYD A.H. Brain phospholipase A2: perspective on the history, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71, 161-169, 2004.
3. TASSONI D, KAUR G, WEISINGER RS, SINCLAIR AJ. The role of eicosanoids in the brain, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 1, 220-8, 2008.
4. YALÇIN M, AK F, ERTÜRK M. The role of central thromboxane A2 in cardiovascular effects of a phospholipase A2 activator melittin administrated intracerebroventricularly in normotensive conscious rats, *Neuropeptides*, 40, 207-212, 2006a.
5. YALÇIN M AND ERTÜRK M. The involvement of the central cholinergic system in the pressor and bradycardic effects of centrally administrated melittin in normotensive conscious rats, *Neuropeptides*, 41, 103-110, 2007.
6. YALÇIN M AND SAVCI V. Cardiovascular effects of centrally injected melittin in hemorrhaged hypotensive rats: the investigation of peripheral mechanisms, *Neuropeptides*, 41, 465-475, 2007.
7. AYDIN C AND YALÇIN M. Peripheral mechanisms involved in the pressor and bradycardic effects of centrally administered arachidonic acid, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 78, 361-368, 2008.
8. YALÇIN M AND AYDIN C. Cardiovascular effects of centrally administered arachidonic acid in haemorrhage-induced hypotensive rats: investigation of a peripheral mechanism, *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 36, 447-453, 2009.
9. YALÇIN M, AYDIN C, SAVCI V. Cardiovascular effect of peripheral injected melittin in normotensive conscious rats: mediation of the central cholinergic system, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81, 341-347, 2009.
10. YALÇIN M. Central mechanism underlying pressor and bradycardic effect of intracerebroventricularly injected arachidonic acid, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 89, 127-33, 2011.
11. YALÇIN M AND SAVCI V. Restoration of blood pressure by centrally injected U-46619, a thromboxane A2 analog, in haemorrhaged hypotensive rats: investigation of different brain areas, *Pharmacology*, 70, 177-187, 2004.
12. YALÇIN M, ÇAVUN S, YILMAZ MS, CENGİZ F, SAVCI V. Involvement of brain thromboxane A2 in hypotension induced by haemorrhage in rats, *Clinical Experimental*

Pharmacology and Physiology, 32, 960-967, 2005a.

13. YALÇIN M, ÇAVUN S, YILMAZ MS, SAVCI V. The involvement of central cholinergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected U-46619, a thromboxane A₂ analog, in conscious normotensive rats, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 372, 31-4, 2005b.
14. YALÇIN M, ÇAVUN S, YILMAZ MS, SAVCI V. Activation of the central cholinergic system mediates the reversal of hypotension by centrally administered U-46619, a thromboxane A₂ analog, in hemorrhaged rats, *Brain Research*, 1118, 43-51, 2006b.
15. ERKAN LG, ALTINBAŞ B, GÜVENÇ G, ALCAY S, TOKER MB, ÜSTÜNER B, UDUM KÜÇÜKŞEN D, YALÇIN M. Brain thromboxane A₂ via arachidonic acid cascade induces the hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in rats, *Autonomic Neuroscience*, 189, 50-5, 2015.
16. HAJI A, TAKEDA R, OKAZAKI M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals, *Pharmacology and Therapeutic*, 86, 277-304, 2000.
17. SHAO XM, FELDMAN JL. Central cholinergic regulation of respiration: nicotinic receptors, *Acta Pharmacologica Sinica*, 30, 761-770, 2009.
18. BONHAM AC. Neurotransmitters in the CNS control of breathing, *Respiratory Physiology*, 101, 219-30, 1995.
19. ŞAHİN G. Solunumun kontrolü, *Solunum*, 6, 245-254, 2004.
20. SZCZEKLIK A, MASTALERZ L, NIZANKOWSKA E, CMIEL A. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153, 567-71, 1996.
21. DAHAM K, JAMES A, BALGOMA D, KUPCZYK M, BILLING B, LINDEBERG A, HENRIKSSON E, FITZGERALD GA, WHEELOCK CE, DAHLÉN SE, DAHLÉN B. Effects of selective COX-2 inhibition on allergen-induced bronchoconstriction and airway inflammation in asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134, 306-13, 2014.
22. NORTON JL, ADAMSON SL, BOCKING AD, HAN VK. Prostaglandin-H synthase-1 (PGHS-1) gene is expressed in specific neurons of the brain of the late gestation ovine fetus, *Brain Research*, 95, 79-96, 1996.
23. HOFSTETTER AO, SAHA S, SILJEHAV V, JAKOBSSON PJ, HERLENIUS E. The induced prostaglandin E₂ pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

United States of America, 104, 9894-9, 2007.

24. TOPUZ BB, ATINBAŞ B, YILMAZ MS, SAHA S, BATTEN TF, SAVCI V, YALÇIN M. The effect of centrally injected CDP-choline on the respiratory system; Involvement of phospholipase to thromboxane signaling pathway, *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 195, 50-8, 2014.

25. SMITH GI, ATHERTON P, REEDS DN, MOHAMMED BS, RANKIN D, RENNIE MJ, MITTENDORFER B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clinical Science*, 121 (6): 267–78, 2011.

26."Dorland's Medical Dictionary – 'A'". Archived from the original on 11 January 2007. Retrieved 2007-01-12.

27. FITZPATRICK FA AND SOBERMAN R. Regulated formation of eicosanoids. *The Journal of Clinical Investigation*, 107, 1347–1351, 2001.

28. KAYAALP SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2002.

29. HERSCHMAN HR, XIE W, REDDY S. Inflammation, reproduction, cancer and all that The regulation and role of the inducible prostaglandin synthase. *Bioessays* 17, 1031–1037, 1995.

30. HERSCHMAN HR. Prostaglandin synthase 2. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1299, 125–140, 1996.

31. TAKEUCHI K. Gastric cytoprotection by prostaglandin E₂ and prostacyclin: relationship to EP1 and IP receptors, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65, 3-14, 2014.

32. NICOLAS JP, LIN Y, LAMBEAU G, GHOMASHCHI F, LAZDUNSKI M, GELB MH. Localization of structural elements of bee venom phospholipase A₂ involved in N-type receptor binding and neurotoxicity, *The Journal of Biological Chemistry*, 272 (11): 7173, 81, 1997.

33. ARGIOLAS A AND PISANO JJ. Facilitation of phospholipase A₂ activity by mastoparans, a new class of mast cell degranulating peptides from wasp venom, *The Journal of Biological Chemistry*, 258 (22): 13697–702, 1983.

34. DENNIS EA. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A₂, *The Journal of Biological Chemistry*, 269 (18): 13057–60, 1994.

35. ALBERTS B, LEWIS J, RAFF M, ROBERTS K, WALTER P. *Molecular biology of the cell* (4th ed.), New York, Garland Science, 0-8153-3218-1, 2002.

36. O'BANION MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology, *Critical Reviews in Neurobiology*, 13 (1): 45–82, 1999.
37. BAKHLE YS. Structure of COX-1 and COX-2 enzymes and their interaction with inhibitors, *Drugs Today*, 35 (4–5): 237–50, 1999.
38. SERHAN CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 73 (3-4): 141–62, 2005.
39. NASRALLAH R, RICHARD LH. Prostacyclin signaling in the kidney: implications for health and disease, *American Journal of Physiology - Renal Physiology* Published 289(2): 235-246, 2005.
40. FUNK CD AND FITZGERALD GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 50(5):470-9, 2007.
41. FÉLÉTOU M, VANHOUTTE PM, VERBEUREN TJ. The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 55(4):317-32, 2010.
42. TÓTH L, MUSZBEK L, KOMÁROMI I. Mechanism of the irreversible inhibition of human cyclooxygenase-1 by aspirin as predicted by QM/MM calculations, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 40: 99-109, 2013.
43. BJORKMAN DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins, *The American Journal of Medicine*, 27;105(1B):8-12, 1998.
44. LI Y, MAHER P, SCHUBERT D. Neurobiology Phosphatidylcholine-specific phospholipase C regulates glutamate-induced nerve cell death, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(13): 7748–7753, 1998.
45. KLEIN J, CHALIFA V, LISCOVITCH M, LOFFELHOLZ K. Role of Phospholipase D Activation in Nervous System Physiology and Pathophysiology *Journal of Neurochemistry*, 65, (4); 1445–1455, 1995.
46. HOLTZMAN MJ. Arachidonic Acid Metabolism: Implications of Biological Chemistry for Lung Function and Disease, *American Review of Respiratory Disease*, 143, 1, 188-203, 1991.
47. CHAN PS, AND CERVONI P. Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane in cardiovascular diseases *Drug Development Research*, 7(4); 341–359, 1986.
48. SMYTH JM, COLLIER PS, DARWISH M, MILLERSHIP JS, HALLIDAY HL, PETERSEN S, MCELNAY JC. Intravenous indometacin in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. A population pharmacokinetic study, *British Journal*

of Clinical Pharmacology, 58 (3): 249–58, 2004.

49. AKBARPOUR F, AFRASIABI A, VAZIRI ND. Severe hyperkalemia caused by indomethacin and potassium supplementation, Southern Medical Journal, 78 (6): 756–7, 1985.

50. DUFFY DM. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 pathway, Human Reproduction Update, 21 (5): 652-70, 2015.

51. KUMAGAI A, YOSHIOKA S, SAKUMOTO R, OKUDA K. Auto-amplification system for prostaglandin F_{2α} in bovine corpus luteum, Molecular Reproduction and Development, 81(7):646-54, 2014.

52. BUCKLEY J, BIRRELL MA, MAHER SA, NIALS AT, CLARKE DL, BELVISI MG. EP₄ receptor as a new target for bronchodilator therapy, Thorax, 66(12): 1029–1035, 2011.

53. LEVY B AND LINDNER HR. Selective blockade of the vasodepressor response to prostaglandin F_{2α} in the anaesthetized rabbit, British Journal of Pharmacology, 43(1): 236–241, 1971.

54. KIRSCHENBAUM MA, LOWE AG, TRIZNA W, FINE LG. Regulation of vasopressin action by prostaglandins. Evidence for prostaglandin synthesis in the rabbit cortical collecting tubule, Journal of Clinical Investigation, 70(6): 1193–1204, 1982.

55. LIMA IV, BASTOS LF, LIMBORÇO-FILHO M, FIEBICH BL, DE OLIVEIRA AC. Role of prostaglandins in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases, Mediators of Inflammation, 2012: 946813, 2012.

56. BASSELIN M, RAMADAN E, CHEN M, RAPOPORT SI. Anti-inflammatory effects of chronic aspirin on brain arachidonic acid metabolites, Neurochemical Research, 36(1): 139–145, 2011.

57. POWELL FL. Control of breathing. In: Berne RM, KoeppenBM, Stanton BA, eds. Physiology. 5 th edition United States of America, Mosby;22:289-303, 2004.

58. MARTINI FH. The Respiratory System In: Martini FH, ed. Fundamentals of Anatomy&Physiology, 5th edition New Jersey, Prentice. Hall;23:797-844, 2001.

59. CRAGG PA. Respiration In: Bray JJ. Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. Lecture notes on human physiology. 4 th edition New Zeland: Cambridge;16:399-467, 1999.

60. GANONG WF. Pulmonary function In: Review of Medical Physiology. 19 th edition United States of America A Simon & Schust;34:617-634, 2002.

61. RICHTER DW AND SPYER KM. Studying rhythmogenesis of breathing:comparison of in vivo and in vitro models, Trends in Neurosciences, 24:464-472, 2001.

62. BOLTON CF, CHEN R, WIGDIKS EFM, ZIFKO UA. Anatomy and physiology of the nervous system, control of respiration. In: Neurology of Breathing. United States of America, 2 19-35, 2004.
63. CHAMPAGNAT J AND FONTIN G. Primordial respiratory-like rhythm generation in the vertebrate embryo, Trends in Neurosciences, 20:119-124, 1997.
64. YELMEN NK, ŞAHİN G, GEMICIOĞLU B, UMUT S, YILDIRM N. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında solunum kaslarının aktivitesinin incelenmesi, Solunum, 5:10-16, 2003.
65. CANNING BJ AND FISCHER A. Neural regulation of airway smooth muscle tone, Respiration Physiology, 125:113-127, 2001.
66. WIDDICOMBE JG. "Sensory innervation of the lungs and airways", Prog. Brain Res., 67, 49-64, 1986a.
67. WIDDICOMBE JG. The neural reflex in the airways, European Respiratory Society, J., 8, 1-33, 1986b.
68. WIDDICOMBE JG. Reflexes from the upper respiratory tract Handbook of Physiology, Comprehensive Physiology, 1986c.
69. BELVISI MG. Overview of the innervation of the lung, Current Opinion in Pharmacology, 2:211-215, 2002.
70. KARATURAN N. İnce ve kalın vagal afferentlerin solunum tipine ve CO₂'e karşı oluşan solunumsal cevaba etkileri, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Doktora Tezi, 1991.
71. WIDDICOMBE JG. Neurohumoral mechanisms in obstructive airways disease. In: Nicholas JG London Franklin, eds Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. 33-47, 1993.
72. GÜNER I AND ŞAHİN G. The effects of laryngeal afferent stimulation on the respiratory regulation, European Respiratory Journal, 14, 1999.
73. ŞAHİN G. Pulmoner ve Bronşial C-lifleri, Solunum düzenlenmesi ile ilgili reseptörler ve etki mekanizmaları, Solunum, 18:694-703, 1994.
74. WIDDICOMBE J. Airway receptors, Respiration Physiology, 125: 3-15, 2001.
75. ŞAHİN G, WEBBER SE, WIDDICOMBE JG. Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in the anaesthetized dogs, The Journal of Physiology, 387:47-57, 1987
76. CUTZ E AND JACKSON A. Neuroepithelial bodies as airway oxygen sensor, Respiration Physiology, 115:201-214, 1999.

77. HALES CA, SONNE L, PETERSON M, KONG D, MILLER M, WATKINS WD. Role of Thromboxane and Prostacyclin in Pulmonary Vasomotor Changes after Endotoxin in Dogs, *Journal of Clinical Investigation*, 68, 497–505, 1981.
78. ŞAHİN G, ORUÇ T, TERZİOPĞLU M, KARATURAN N. The effects of NEB stimulation by hypoxia on respiratory pattern in the peripheral chemodenervated dogs, *European Respiratory Society*, 4, 1991
79. MAZZONE SB AND CANNING BJ. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications, *Current Opinion in Pharmacology*, 2:220-228, 2002.
80. JORDAN D. Central nervous pathways and control of the airways, *Respiration Physiology*, 125:67-81, 2001.
81. EZURE K, TANAKA I, MIYAZAKI M. Electrophysiological and pharmacological analysis of synaptic inputs to pulmonary rapidly adapting receptor relay neurons in the rat, *Experimental Brain Research*, 128:471-480, 1999.
82. ACICAN T. Arter kan gazları, *Yoğun Bakım Dergisi*, 3:160-75, 2003
83. SARYAL S. Arter kan gazları İçinde: Numanoglu N, editor. Solunum sistemi ve hastalıkları, Ankara: Antıp AŞ, 201-17, 1997.
84. DAY J AND PANDIT JJ. Analysis of blood gases and acid-base balance, *Surgery Oxford*, 29:107-11, 2011
85. GROGONO AW. Acid-base balance, *International Anesthesiology Clinics, Problems and Advances in Respiratory Therapy*, 24: 1, 1986.
86. MARIK PE. Acid-base disturbances, In: Marik PE, editor. *Handbook of evidence-based critical care*, New York: Springer, 453-61, 2010.
87. BÖREKÇİ Ş AND UMUT S. Arter kan gazı analizi, alma tekniği ve yorumlanması, *Türk Toraks Dergisi*, 12(Ek 1):5-9, 2011.
88. ÇAKAR L AND TERZİOĞLU M. The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixture, *European Respiratory Society*, 12, 224-225, 1976.
89. ŞAHİN G AND TERZİOĞLU M. The influence of chronic hypoxia on erythrocytic 2,3 diphosphoglycerate and the sensitivity of peripheral chemoreceptors of rabbits, *Cerrahpaşa Medical Faculty Review*, 4:46-56, 1985.
90. VIZEK M, PICKEET CK, WEIL JV. Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin, *Journal of Applied Physiology*, 63:1658-1664, 1987.
91. KARATURAN YN. Akut başlangıçlı, uzun süreli orta dereceli hipokside oluşan solunumsal depresyon ve olası nedenleri, *Solunum*, 3:130-135, 2001

92. KARATURAN YN. Anestezi verilmiş tavşanlara intraserebroventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi, *Solunum*, 5:73-80, 2003.
93. PAXINOS G AND WATSON C. *The rat brain in stereotaxic coordinates* (5th Ed). Editor: PAXINOS G, WATSON C. Amsterdam: Elsevier 2005.
94. ALTINBAŞ B, TOPUZ BB, YILMAZ MS, AYDIN C, SAVCI V, JOCHEM J, AYDIN S, YALÇIN M. The mediation of the central histaminergic system in the pressor effect of intracerebroventricularly injected melittin, a phospholipase A2 activator, in normotensive rats, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 87: 153-158, 2012.
95. ALTINBAŞ B, TOPUZ BB, İLHAN T, YILMAZ MS, ERDOST H, YALÇIN M. Activation of the central histaminergic system mediates arachidonic-acid-induced cardiovascular effects, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 92: 645-54 2014.

9.TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez çalışmamı destekleyen ve her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli danışmanım Prof. Dr. Murat YALÇIN'a, laboratuvar çalışmalarında bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım arkadaşım Araş. Gör. Burçin ALTINBAŞ'a, lisans eğitimime başladığım ilk yıldan bugünlere kadar her konuda destekleyen her zaman yanımda olan kardeşim Gökçen GÜVENÇ'e, yüksek lisans eğitiminin tam ortasında hayatıma giren ve girdiği andan itibaren her konuda destek veren eşim Yard. Doç. Dr. Tuncay İLHAN'a, her zaman destekçim olan her konuda eğlendirmeyi, güldürmeyi bilen arkadaşım Mehmet BAYRAM'a, laboratuvar çalışmalarımın ilk günlerinden bugüne her zaman destek olan arkadaşım Özge AVŞAR'a, desteklerinden dolayı Elif YAZAR ve Begüm AYDIN'a, başta anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Nurten GALİP, Prof.Dr. Fahrünisa CENGİZ, Prof.Dr. Cenk AYDIN, Yrd.Doç.Dr. Füsun AK SONAT'a , tez deneylerimi tamamlayabilmek için laboratuvarını bize açarak imkan sunan Tıp Fakültesin Farmakoloji Anabilimdalı'ndaki Doç. Dr. Sertaç YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın her anında her konuda sonuna kadar destekleyen ve destekleyecek olan canım annem ve babam Selma – Kemal ERKAN'a, kardeşim Anıl ERKAN'a sonsuz teşekkürler...

10.ÖZGEÇMİŞ

30.10.1988 tarihinde Ankara’da doğdum. İlkokulu İsmail Erez İlköğretim Okulu ve ortaokulu Atatürk İlköğretim Okulunda okudum. Lise eğitimimi Prof.Dr. Ş.R. Hatipoğlu Lisesin’den 2005 yılında mezun olup 2008 yılında Uludağ Üni. Biyoloji bölümünü kazandım. Lisans eğitimini bitirdikten sonra 2014 yılında Uludağ Üni. Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.D’de yüksek lisans eğitimine başladım. Eğitimimin ikinci yılında İspanya Universidad de Cordoba’da staj yaptım. 2016 Mayıs ayında yüksek lisanstan mezun oldum.