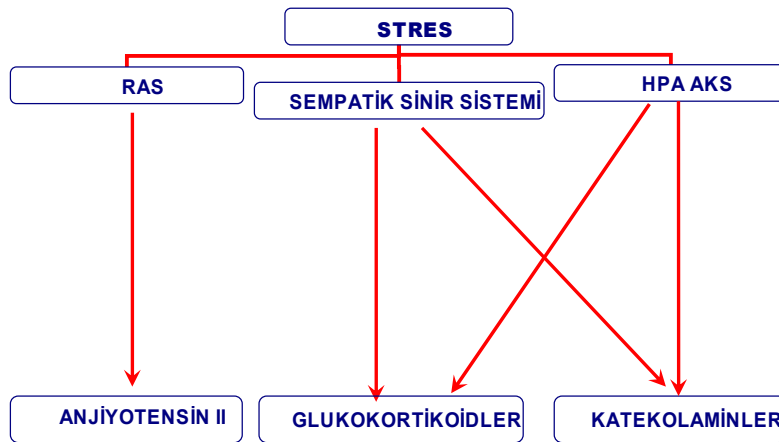


AKUT VE KRONİK HAREKET KISITLAMA STRESİ İLE OLUŞAN YANITLARDA SANTRAL ANJİYOTENSİN II VE RESEPTÖRLERİNİN ROLÜ

Dr. M. Devrim Doğan

STRES İLE AKTİVE OLAN SİSTEMLER



TİROZİN HİDROKSİLİZ ve STRES

- Katekolamin biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan TH ekspresyonu ve aktivitesi kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ile ilişkilidir.
- TH, soğuk, hareket kısıtlama/immobilizasyon, hipoglisemi, sosyal stresler gibi çeşitli nedenlere bağlı streslerden sonra sempatik sinirler, servikal gangliyonlar, adrenal medulla ve çeşitli beyin bölgelerinde belirgin olarak artar.

TİROZİN HİDROKSİLİZ ve STRES-2

- Akut stres ile enzim molekül sayısında değişiklik olmadan TH aktivitesi artar.
- Kronik stres ile enzim molekülleri sayısında artışa bağlı olarak TH aktivitesi artar.

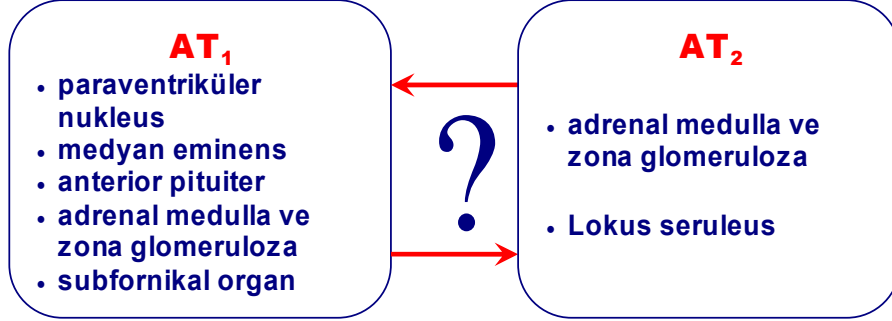
ANG II ve TİROZİN HİDROKSİLİZ

- ANG II'nin bazal koşullarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde TH aktivitesini artırdığı gösterilmiştir.
- AT₁ ve AT₂ reseptör antagonistleri strese bağlı TH aktivite artışını önler.

KORTİKOSTEROİD ve STRES

- Stres ile HPA aksın aktive olmasına bağlı olarak kortikosteroid düzeyleri artar.
- HPA aks aktivasyonu ve kortikosteroid artışı strese neden olan faktörün tipine, süresine, ve sayısına bağlı olarak değişir.
- HPA aks aktivasyonu ve kortikotropik salıcı hormon artışı tekrarlayan stresler sonucunda körelir.
- ANG II'nin kortikosteroid yanıtında ve kronik strese alışmada düzenleyici bir rolü olabilir.

ANJİYOTENSİN II



AT₁ ve AT₂ ETKİLEŞİMLERİ

- AT₁ ve AT₂ reseptörlerinin **antagonistik** bir şekilde etkileştiklerini veya iki reseptör arasında kompleks bir **sinerjik** regülasyon olduğunu öne süren çalışmalar vardır.
- ANG II'nin AT₁ aracılı etkilerinden kan basıncı artışı, miyozit hipertrofisi, vazopresin salınımı, susama ve natriüretik etkileri AT₂ reseptörünün inhibe edici etkisi altındadır.

AT₁ ve AT₂ ETKİLEŞİMLERİ-2

- AT₂ reseptör geni olmayan farelerde, HPA aksın düzenlenmesinde rolü olan beyin bölgelerinde AT₁ reseptör bağlanmasının, adrenal medulla TH mRNA ekspresyonunun, katekolamin sentezinin arttığı;
- ANG II ile oluşan kan basıncı artışının daha büyük olduğu gösterilmiştir.

ANJİYOTENSİN II ve STRES

ANG II'nin santral enjeksiyonu

- kan basıncı artışı
- vücut sıcaklığı artışı
- kortikotropin salıcı hormon, adrenokortikotropik hormon, oksitosin, prolaktin, kortikosteroid artışı
- sempatik sinir sistemi aktivasyonu

STRES

AKUT KISITLAMA

- PVN'da AT_{1A} mRNA'sını artırır.
- Pitüiter bezde AT_{1A} mRNA ve AT₁ bağlanmasını artırır, AT_{1B} mRNA azalır.
- Adrenal zona glomerulozada AT_{1B} mRNA, AT₁ bağlanması, AT₂ mRNA, AT₂ bağlanması azalır.
- Adrenal medullada AT_{1A} mRNA artar AT₂ mRNA azalır.

KRONİK KISITLAMA

- PVN'da hem AT_{1A} mRNA'sı hem AT₁ bağlanması artar.
- Pitüiter bezde AT_{1A} mRNA artışı devam eder.
- SFO ve median eminensde de AT₁ bağlanması artar.
- Adrenal zona glomerulozada AT₂ mRNA artışı olur.
- Adrenal medullada AT_{1A} mRNA artışı devam eder.

SOĞUK

- AT₁ mRNA ve reseptör bağlanması hipotalamus ve beyin sapında artar
- AT₂ mRNA ve reseptör bağlanması inferior olive nukleusta ve LC'da azalır.

STRES MODELLERİNDE AT₁ RESEPTÖR İNHİBİSYONU

- Spontan hipertansif sıçanlarda:
 - Yaşam süresini uzatır;
 - Katekolamin, glukokortikoid, vazopresin artışını önler;
 - Patolojik yeniden modellenmeyi önler;
 - Artmış endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonu normale döner;
 - İskemiye karşı koruyucu etki gösterir.

STRES MODELLERİNDE AT₁ RESEPTÖR İNHİBİSYONU-2

- AT₁ antagonizması akut izolasyon stresinde:
 - Sempato-adrenal ve hormonal yanıtı,
 - Strese bağlı oluşan **gastrik ülserleri**,
 - Gastrik mukozaya nötrofil infiltrasyonunu,
 - PGE2 artışını önler;
 - Epinefrin, TH mRNA, TNF- α ve ICAM-1 oluşumunu azaltır.

AMAÇ

Santral ANG II'nin akut veya kronik hareket kısıtlama stresi ile oluşan kan basıncı artışı, hipertermi, adrenal TH mRNA artışı ve kortikosteron artışındaki rolünü ANG II, AT₁ reseptör antagonisti losartan ve AT₂ reseptör antagonisti PD123319 santral infüzyonu ile araştırmaktır.

MATERYAL VE METODLAR:

- 164 yetişkin erkek Fisher 344 sıçanı
- **Lateral serebroventriküler infüzyon:**
28 G paslanmaz çelikten bir rehber kanül sağ lateral serebroventriküle yerleştirilmiş ve bu kanüle mini infüzyon pompası bağlanmıştır.

yBOS (1µl/saat),
ANG II (120 ng/µl/saat),
AT₁ antagonisti losartan (15 µg/µl/saat),
AT₂ antagonisti PD123319 (30 µg/µl/saat)



- 7 gün boyunca infüze edilmiştir.

MATERYAL VE METODLAR-2:

- **Kan basıncı** femoral arter yolu ile abdominal aortaya yerleştirilen bir katetere bağı telemetrik cihaz ile ölçülmüştür.
- **Vücut sıcaklığı** rektal yoldan uygulanan bir elektrikli termometre ile ölçülmüştür.

MATERYAL VE METODLAR-3:

- **Stres modeli:** Sıçanlara, serbest hareket etmelerini kısıtlayan akrilik silindir şeklinde hareket kısıtlayıcı aletler ile hareket kısıtlama stresi uygulanmıştır.

Akut stres 7. günde 2 saat

Kronik stres 7 gün boyunca günde 2 saat

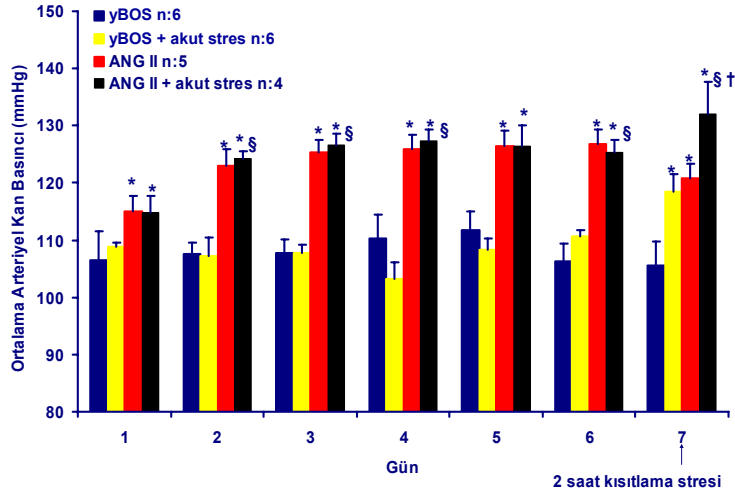
MATERYAL VE METODLAR-4:

- Adrenal bez TH mRNA immünreaktivitesi: Northern blot yöntemi ile ölçülmüştür.
- Plazma kortikosteron düzeyi: radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülmüştür.

MATERYAL VE METODLAR-5:

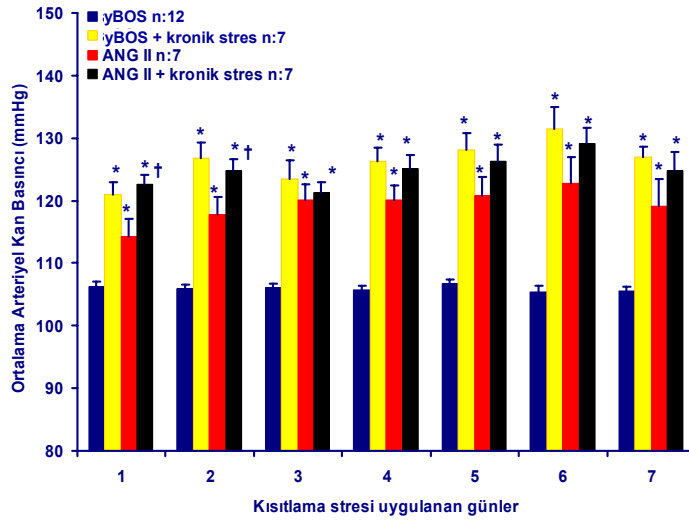
- **İstatistik analiz:** Veriler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur. Grupların ortalamaları tek yönlü ANOVA kullanılarak karşılaştırılmıştır; takiben Newman-Keuls *post hoc* testi uygulanmıştır. Olasılık değeri $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.
- **Etik işlemler:** Bu çalışmadaki tüm *in vivo* ve *in vitro* deneysel prosedürler "The Association for Assessment of Laboratory Animal Care" kuralları ile uyumlu olarak yapılmıştır ve çalışma protokolü "The Veterans Administration Institutional Animal Care and Use Committee" tarafından onaylanmıştır. Çalışmada kullanılan tüm radyoaktif maddeler Florida Üniversitesi Radyasyon Güvenlilik Talimatnamesine uyularak kullanılmış ve atılmıştır.

ANG II İNFUZYONUNUN AKUT STRES İLE OLUŞAN KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



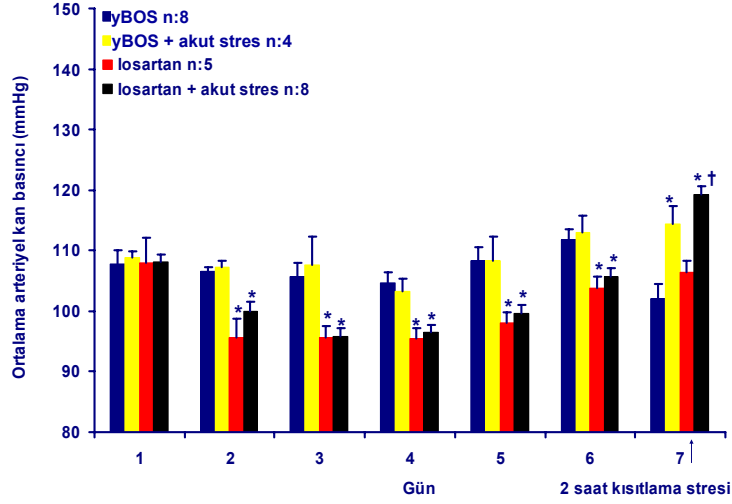
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: ANG II grubuna göre p < 0.05.

ANG II İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



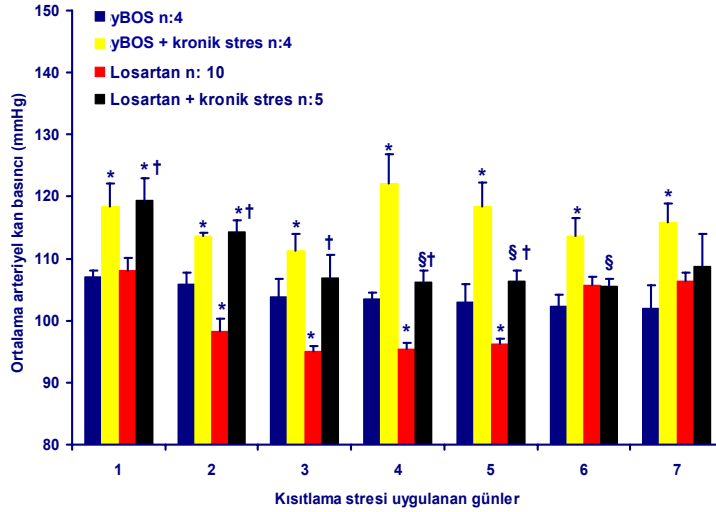
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; †: ANG II grubuna göre p < 0.05.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN AKUT STRES İLE OLUŞAN KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



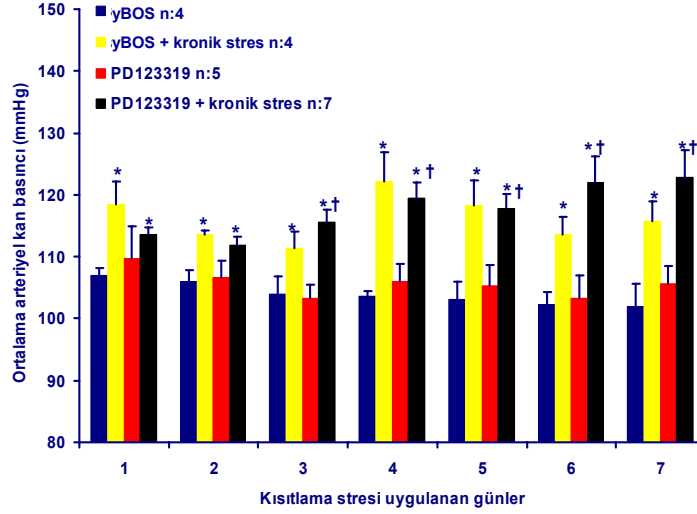
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; †: losartan grubuna göre p < 0.05.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: losartan grubuna göre p < 0.05.

PD123319 İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ

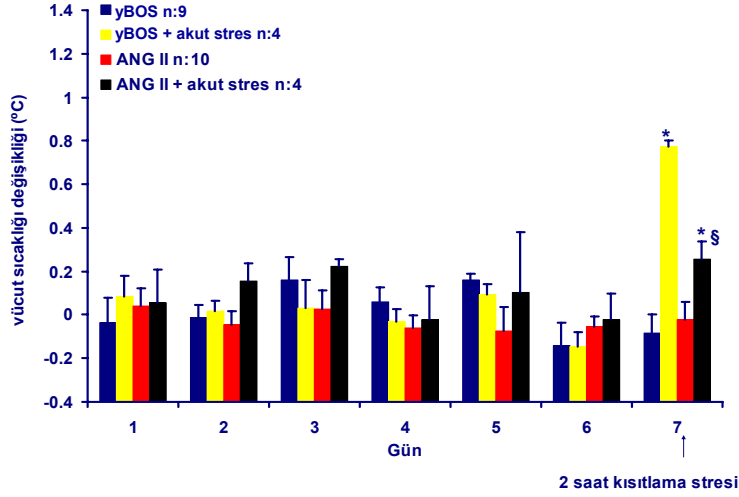


*: kontrol (yBOS) grubuna göre; †: PD123319 grubuna göre $p < 0.05$.

SONUÇLAR: KAN BASINCI

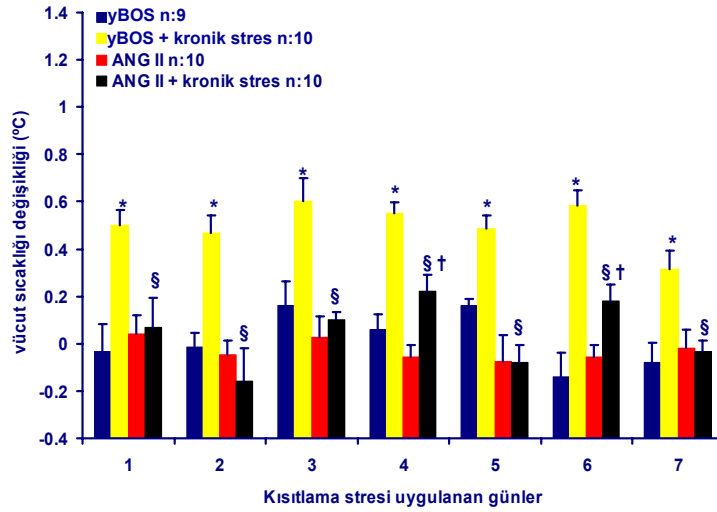
- ANG II ile akut strese bağlı kan basıncı artışı olası aditif etki ile daha büyük olmuştur.
- Kronik stres ile indüklenen kan basıncı artışı ise ANG II infüzyonu ile değişmemiştir.
- Losartan kronik strese bağlı kan basıncı artışını inhibe etmiştir.
- PD123319'un kronik strese bağlı kan basıncına etkisi olmadığı saptanmıştır.

ANG II İNFUZYONUNUN AKUT STRES İLE OLUŞAN VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



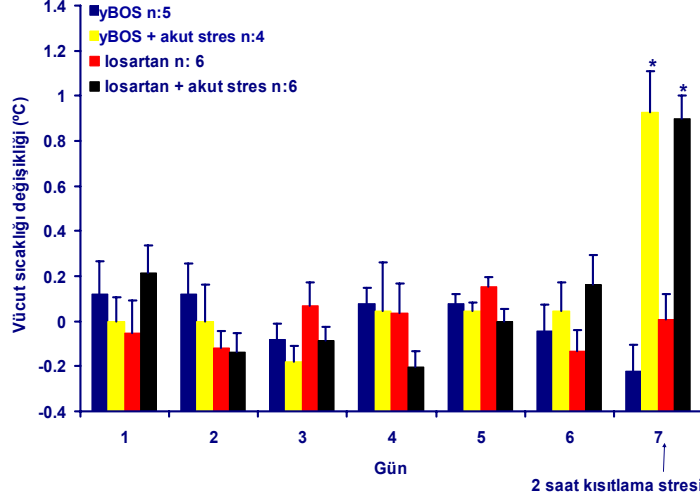
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre p < 0.05.

ANG II İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



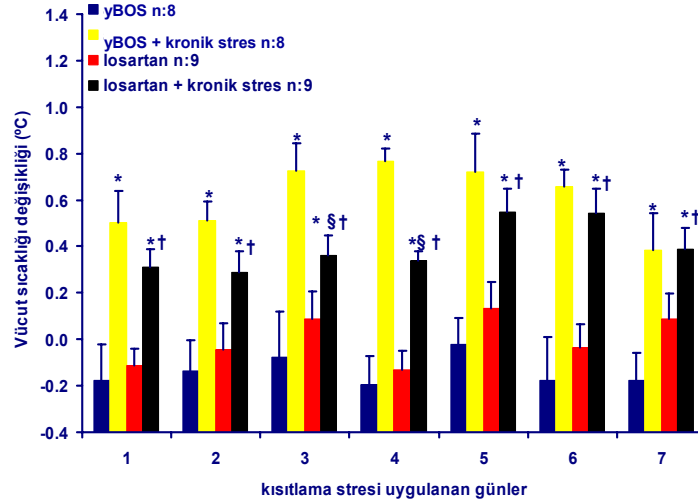
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: ANG II grubuna göre p < 0.05.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN AKUT STRES İLE OLUŞAN VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



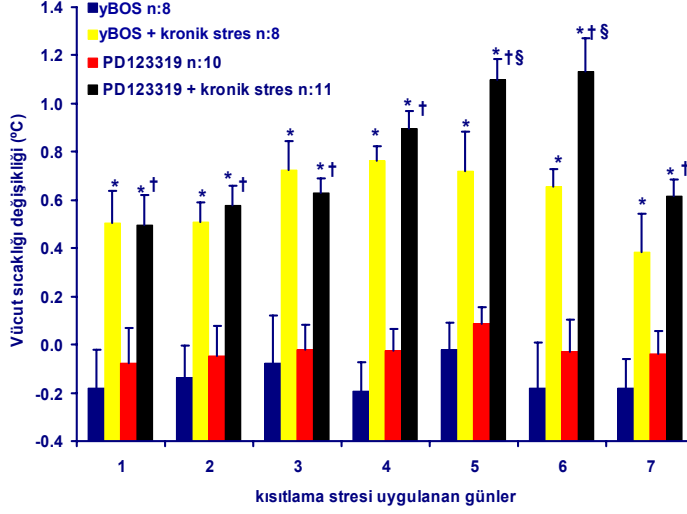
*: kontrol (yBOS) grubuna göre $p < 0.05$.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ



*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: losartan grubuna göre $p < 0.05$.

PD123319 İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN VÜCUT SICAKLIĞI DEĞİŞİKLİKLERİNE ETKİSİ

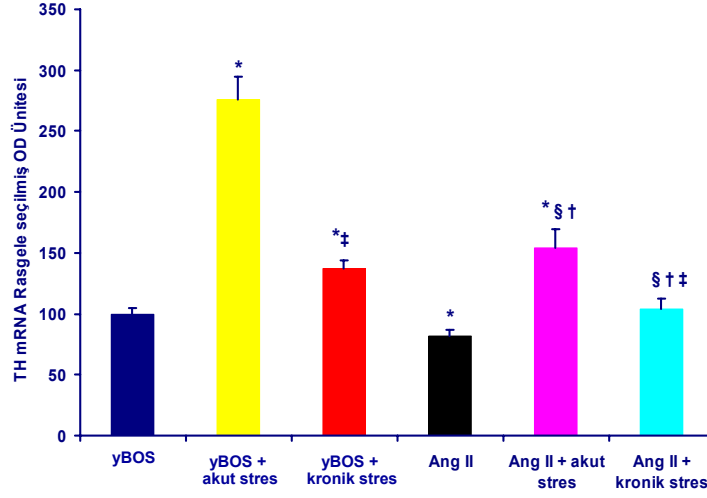


*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: PD123319 grubuna göre p < 0.05.

SONUÇLAR: VÜCUT SICAKLIĞI

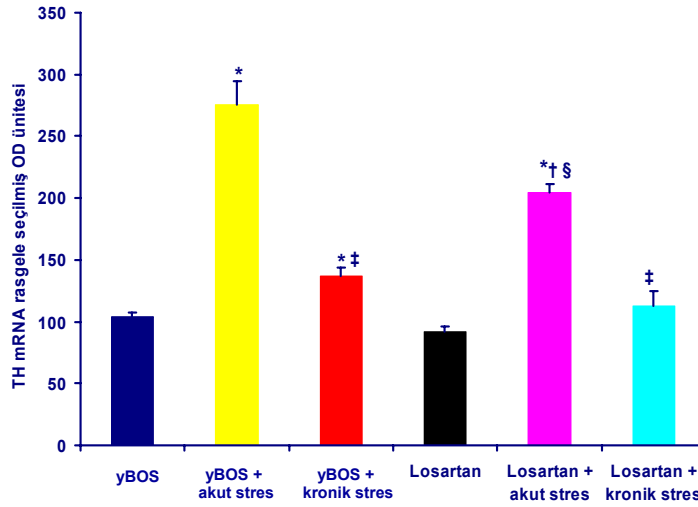
- ANG II ile akut strese bağlı vücut sıcaklığı artışı daha küçüktür ve ANG II kronik strese bağlı vücut sıcaklığı artışını tamamen inhibe etmiştir: Eksojen ANG II'nin hipotermik etkisine bağlı olabilir.
- Losartan kronik stresle olan artışı kısmen inhibe edebilmiştir.
- PD123319 ile kronik stresle olan vücut sıcaklığı artışının kısmen daha abartılı olduğu gözlenmiştir.

ANG II İNFUZYONUNUN AKUT VEYA KRONİK STRES İLE OLUŞAN TH mRNA EKSPRESYONUNA ETKİSİ



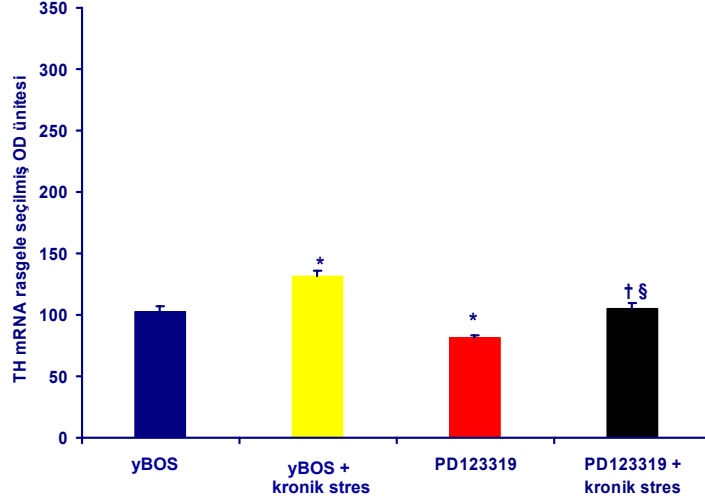
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: ANG II grubuna göre; ‡: akut stres grubuna göre p < 0.05.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN AKUT VEYA KRONİK STRES İLE OLUŞAN TH mRNA EKSPRESYONUNA ETKİSİ



*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: losartan grubuna göre; ‡: akut stres grubuna göre p < 0.05.

PD123319 İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN TH mRNA EKSPRESYONUNA ETKİSİ

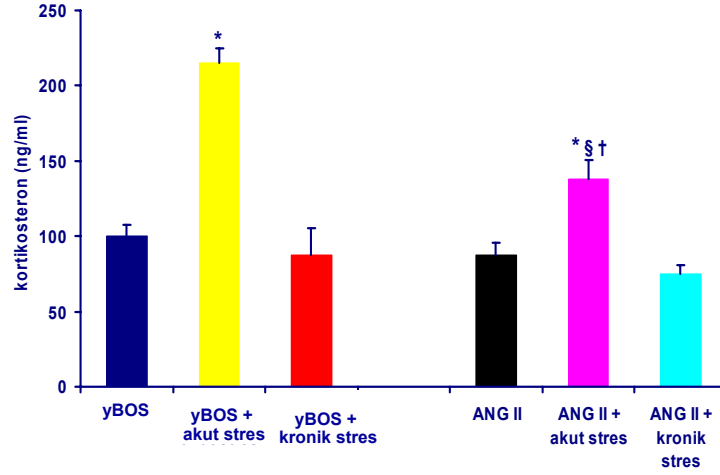


*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: PD123319 grubuna göre p < 0.05

SONUÇLAR: TH mRNA

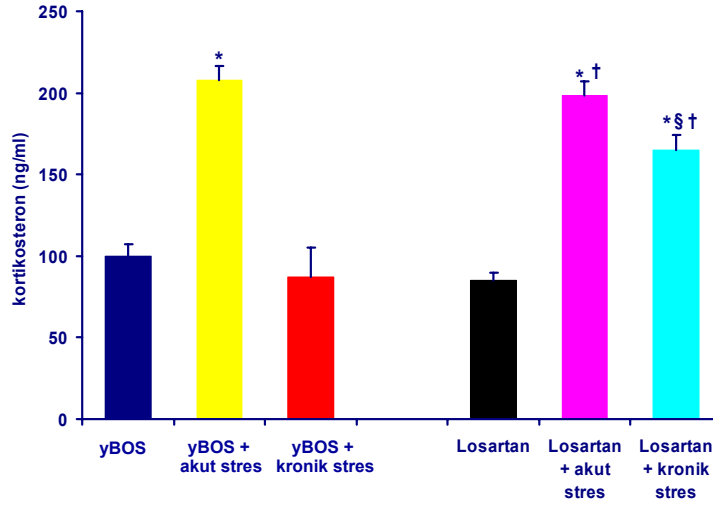
- Akut stres durumunda gözlenen adrenal medulla TH mRNA ekspresyon artışı kronik stres durumunda, büyük olasılıkla adaptasyon mekanizmalarına bağlı olarak, daha az olmuştur.
- ANG II infüzyonu ile hem akut hem kronik stres koşullarında TH mRNA ekspresyonundaki artış daha az olmuştur.
- Losartan hem akut hem kronik strese bağlı olarak artan TH mRNA ekspresyonunu inhibe etmiştir.
- PD123319 bazal TH mRNA ekspresyonunu inhibe etmiştir.
- Kronik stres ile oluşan TH mRNA ekspresyonundaki artış PD123319 varlığında daha az olmuştur.

ANG II İNFUZYONUNUN AKUT VEYA KRONİK STRES İLE OLUŞAN SERUM KORTİKOSTERON DÜZEYLERİNE ETKİSİ



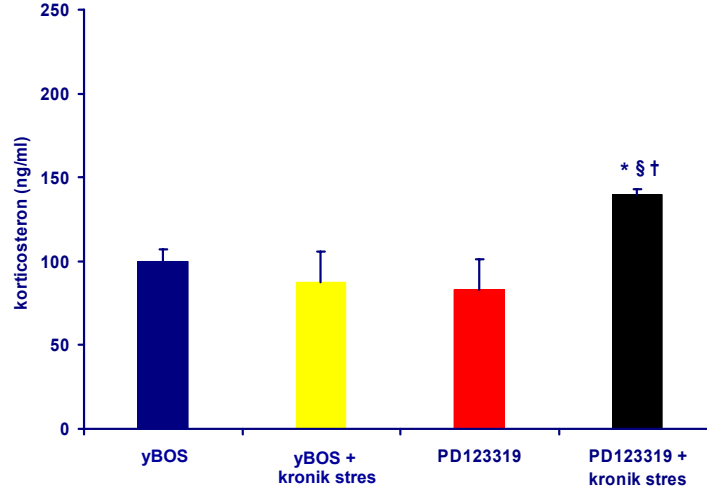
*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: ANG II grubuna göre p < 0.05.

LOSARTAN İNFUZYONUNUN AKUT VEYA KRONİK STRES İLE OLUŞAN SERUM KORTİKOSTERON DÜZEYLERİNE ETKİSİ



*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: losartan grubuna göre p < 0.05.

PD123319 İNFUZYONUNUN KRONİK STRES İLE OLUŞAN SERUM KORTİKOSTERON DÜZEYLERİNE ETKİSİ



*: kontrol (yBOS) grubuna göre; §: yBOS + stress grubuna göre; †: PD123319 grubuna göre p < 0.05.

SONUÇLAR: KORTİKOSTERON

- Beklenildiği gibi kortikosteron düzeyleri akut stres ile artarken, kronik strese bu yanıt adaptasyon mekanizmalarına bağlı olarak ortadan kalkmıştır.
- ANG II akut stresle oluşan kortikosteron artışını azaltmıştır.
- Hem losartan hem de PD123319 ile yBOS grubunda kronik stres ile görülmeyen kortikosteron artışı izlenmiştir.

ÇIKARIMLAR

- AT_2 reseptörünün olmasa da AT_1 reseptörlerinin kronik strese bağlı kan basıncı artışı regülasyonunda önemli bir rolü olabilir.
- Strese bağlı vücut sıcaklığı artışında AT_1 ve AT_2 reseptörlerinin düzenleyici etkileri birbirlerine zıt gibi görünmektedir.

ÇIKARIMLAR-2

- Akut stres ile gözlenen adrenal medulla TH mRNA ekspresyonundaki artış, kronik stres durumunda büyük olasılıkla adaptasyon mekanizmalarına bağlı olarak daha az gözleniyor olabilir.
- AT_1 ve AT_2 reseptörleri istirahat ve stres koşullarında TH transkripsiyonel regülasyonunda sinerjik etkili olabilir.
- Stres uyarısına kronik olarak maruz kalmaya adaptasyon sonucunda görülen kortikosteron yanıtının körelmesi ANG II ve reseptörleri aracılığı ile gerçekleşiyor olabilir.

ÇIKARIMLAR-3

- **AT₂ reseptörü, bazı yanıtların oluşumunda AT₁ reseptörü ile ters etkili çalışırken, bazı yanıtlarda her iki reseptörün etkileri sinerjik olabilir:**

ANG II'nin AT₁ ve AT₂ reseptörleri üzerinden etkisi kronik strese bağlı hipertermide zıt iken, adrenal TH mRNA ekspresyonu ve plazma kortikosteron düzeylerinin regülasyonunda paraleldir.

- **ANG II sisteminin farmakolojik olarak inhibisyonu stres ile ilgili patolojik durumların önlenmesi ve tedavisinde önemli olabilir.**

TEŞEKKÜR

**Dr. Nihal Tümer
Dr. Philip Scarpace
Dr. Colin Sumners
Christopher S. Broxson
Sophia Kontaridis**

“American Heart Association”