

KHADİJA ALJESRI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020





**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**KORONER ARTER BYPASS GREFT
MATERYALLERİNDE VASKÜLER TONUSUN
KONTROLÜNDE TROMBOKSAN RESEPTÖRÜNÜN
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

KHADİJA ALJESRI

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÜLSEV ÖZEN**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Farmakoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Khadija ALJESRI tarafından Dr. Öğr. Üyesi GÜLSEV ÖZEN 'nin danışmanlığında hazırlanan "Koroner Arter Bypass Greft Materyallerinde Vasküler Tonusun Kontrolünde Tromboksan Reseptörünün Etkisinin İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından. 25 / 02/ 2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN
İstanbul Üniversitesi-Ecz. Fak- Farmakoloji A.B.D.

Jüri-Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Gülsev ÖZEN
İstanbul Üniversitesi- Ecz. Fak
Ecz.Fak Farmakoloji A.B.D.

**Jüri**

Prof. Dr. Gökçe TOPAL TANYILMAZ
İstanbul Üniversitesi- Ecz. Fak
Farmakoloji A.B.D.

**Jüri**

Prof. Dr. Vecdi Melih ALTAN
Bezmialem Vakıf. Üniversitesi-
Farmakoloji A.B.D.

**Jüri**

Doç. Dr. F.İlkay ALP YILDIRIM
İstanbul Üniversitesi- Ecz. Fak
Farmakoloji A.B.D.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Khadija ALJESRI



İTHAF



Aileme ithaf ediyorum..

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini hep yanımda hissettiğim Sayın Prof. Dr. Sönmez UYDEŞ DOĞAN’a,

Bilgisi, deneyimleri ve tavsiyeleri ile tez çalışmalarına yön veren ve yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteğini esirgemeyen, beni her konuda ilgi ve sabırla dinleyen değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülsev ÖZEN’e

Koroner arter bypass greft materyallerinin temin edilmesinde ve bilimsel anlamda verdiği desteklerden dolayı Op. Dr. Gülsüm TÜRKİYILMAZ, Op. Dr. Saygın TÜRKİYILMAZ ve Op. Dr. Önder TESKİN’e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca vermiş oldukları bilimsel ve manevi destek için Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Gökçe TOPAL TANYILMAZ, Prof. Dr. Alper OKYAR, Doç. Dr. F. İlkay ALP YILDIRIM, Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Deniz KALELİ DURMAN, Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA VE Dr. Öğr. Üyesi Narin ÖZTÜRK’e,

Tez çalışmalarım boyunca dostluklarını ve manevi desteklerini benden esirgemeyen Arş. Gör. Erkan CİVELEK’e ve çalışma arkadaşlarım Ecz. Abdullah DENİZ, Arş. Gör. Zeynep ÇELİK ve Uzm. Ecz. Aylin VİDİN ŞEN ve Anabilim Dalı görevlimiz Erdal DOĞAN’a,

Son olarak yaşamımın her döneminde olduğu gibi tez çalışmalarım boyunca da maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan Sevgili Ailem’e,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TSA-2018-31849

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İV
BEYAN.....	V
İTHAF.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XIV
ÖZET	XVI
ABSTRACT.....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Eikozanoidler	3
2.1.1. Prostanoidlerin Sentezi	3
2.1.2. Prostanoidlerin Fizyolojik etkileri	5
2.1.2.1. Prostanoid Reseptörleri ve Etki Mekanizması.....	7
2.1.2.2. Prostanoidlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	13
2.2. Koroner Arter Bypass Graft Materyalleri	17
2.2.1. IMA Graft Materyalleri	18
2.2.2. SV Graft Materyalleri	19
2.3. Koroner Arter Bypass Operasyonu ve Aspirin	19
2.3.1. Aspirin Direnci	20
2.4. TxA ₂ Yolağını İnhibe Eden İlaçlar	21
2.4.1. TxS İnhibitörleri	21
2.4.2. TP Reseptör Antagonistleri.....	22
2.4.3. Çift Etkili TP Reseptör Antagonistleri ve TxS İnhibitörleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araç ve Gereçler	25
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Hazırlanışları.....	25
3.3. İzole Organ Banyosu Çalışmaları	26
3.3.1. Dokuların Hazırlanışı.....	26

2.4. İstatistiksel analiz.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Klinik Özellikler.....	29
4.2. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi	29
4.2.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin PGE ₂ 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	29
4.2.2. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin PGF _{2α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	30
4.2.3. İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonistinin TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi.....	31
4.2.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	32
4.3. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi	33
4.3.1. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin PGE ₂ 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	33
4.3.2. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin PGF _{2α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	34
4.3.3. İzole SV preparatlarında aspirinin TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	35
4.3.4. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	36
4.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi	37
4.4.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün PGE ₂ 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	37
4.4.1.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün PGE ₂ 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisinde PGI ₂ ve PGE ₂ reseptör antagonistlerinin rolü	38
4.4.2. İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün PGF _{2α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	39
4.4.3. İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	40

4.4.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi	41
4.5. İzole SV ve IMA preparatlarında araşidonik asidin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonisti, aspirin ve TxS inhibitörünün etkisi	42
TABLÖLER	44
5. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR	57
ETİK KURUL KARARI	80
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	81
ÖZGEÇMİŞ	82



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	44
Tablo 4-2: İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi	45
Tablo 4-3: İzole SV preparatlarında COX inhibitörünün (aspirin) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi	46
Tablo 4-4: İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün (furegrelat) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi	47
Tablo 4-5: İzole IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi	48
Tablo 4-6: İzole IMA preparatlarında COX inhibitörünün (aspirin) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi.....	48
Tablo 4-7: İzole IMA preparatlarında TxS inhibitörünün (furegrelat) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Prostanoidlerin sentaz enzimleri.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2-2: Prostanoid reseptörleri.	7
Şekil 2-3: EP1, FP ve TP reseptörlerinin sinyal yolları	11
Şekil 2-4: EP3 ve DP2 reseptörlerinin sinyal yolları	12
Şekil 2-5: IP, DP1, EP2 ve EP4 reseptörlerinin sinyal yolları	12
Şekil 4-1: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE ₂ 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) etkisi.....	30
Şekil 4-2: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGF _{2α} 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) etkisi.....	31
Şekil 4-3: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) etkisi.....	32
Şekil 4-4: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) etkisi	33
Şekil 4-5: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE ₂ 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin) etkisi	34
Şekil 4-6: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGF _{2α} 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin) etkisi ...	35
Şekil 4-7: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin) etkisi	36
Şekil 4-8: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin) etkisi..	37
Şekil 4-9: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE ₂ 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat) etkisi .	38
Şekil 4-10: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE ₂ 'nin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat), PGI ₂ reseptör antagonisti (CAY10441) ve PGE ₂ (EP4) reseptör antagonistinin (GW627368X) etkisi.....	39

Şekil 4-11: İzole safen ven (SV) preparatlarında $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nın oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat) etkisi	40
Şekil 4-12: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat) etkisi	41
Şekil 4-13: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat) etkisi	42
Şekil 4-14: İzole safen ven (SV) ve internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında araşidonik asidin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonisti (BAY u3405), COX inhibitörü (aspirin) ve TxS inhibitörünün (Furegrelat) etkisi	43



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AA: Araşidonik asit

AC: Adenilat siklaz

ASA: Asetilsalisilik asit

COX-1: Siklooksijenaz 1

COX-2: Siklooksijenaz 2

DAG: Diaçilgliserol

DM: Diyabetes Mellitus

IMA: İnternal mamariyal arter

IP3: İnositol trifosfat

KAH: Koroner Arter Hastalığı

NO: Nitrik oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

NSAİİ: Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar

PIP2: Fosfatidil inositol-4,5-bifosfat

PGD₂: Prostaglandin D₂

PGE₂: Prostaglandin E₂

PGF_{2α}: Prostaglandin F₂ alfa

PGI₂: Prostrasiklin

PKA: Protein Kinaz A

PKC: Protein Kinaz C

PLA₂: Fosfolipaz A₂

PLC: Fosfolipaz C

sAMP: Siklik adenozin monofosfat

SV: Safen ven

TxA₂: Tromboksen A₂

TxB₂: Tromboksen B₂

TxS: Tromboksen sentaz



ÖZET

Aljesri, K. (2020). Koroner Arter Bypass Graft Materyallerinde Vasküler Tonusun Kontrolünde Tromboksan Reseptörünün Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Koroner arter bypass operasyonu sonrasında kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirin, tromboksan (TxA₂) sentezini inhibe ederek safen ven (SV) ve internal mammaryal arter (IMA) gibi bypass graft materyallerin açık kalma oranını arttırmaktadır. Ancak, bypass operasyonu sonrasında hastaların bir kısmında aspirin direnci görülmektedir. Bu nedenle, bypass operasyonunu sonrası TxA₂'nin etkisini spesifik olarak inhibe eden yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda SV ve IMA'da vasküler tonusun kontrolünde TxA₂ yolağının etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla izole organ banyosu kullanılarak, TP reseptör antagonisti (BAY u3405), aspirin ve TxA₂ sentaz inhibitörünün (furegrelat); çeşitli spazmojenlere [prostaglandin (PG)E₂, PGF_{2α}, U46619, fenilefrin ve arachidonic asid (AA)] karşı gelişen vasküler reaktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Ayrıca, furegrelat varlığında diğer prostanooidlerin yönüne bir kayma gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek için graft materyalleri furegrelat ile birlikte PGI₂ reseptör antagonisti (CAY10441) veya PGE₂ (EP4) reseptör antagonisti (GW627368X) inkübe edilerek PGE₂ kümülatif olarak artan dozlarda uygulanmıştır. Bulgularımızda, BAY u3405'in her iki graft materyalinde de PGE₂, PGF_{2α}, U46619 ve AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Aspirin; IMA preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde arttırmakta, SV preparatlarında ise AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtını anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Furegrelat, her iki graft materyalinde; PGE₂ ve AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Furegrelata ek olarak, CAY10441 ve/veya GW627368X varlığında, furegrelatın sebep olduğu vasküler tonustaki azalma ortadan kalkmıştır. Sonuçlarımız, bypass operasyonu sonrasında aspirine alternatif olarak BAY u3405 veya furegrelat kullanıldığı takdirde bypass operasyonu sonrasında meydana gelen spazmin önlenmesine katkı sağlayacağını önermektedir.

Anahtar Kelimeler: TxA₂, internal mammaryal arter, safen ven, koroner arter bypass operasyonu, vasküler tonus.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TSA-2018-31849.

ABSTRACT

Aljesri, K. (2020). Investigation of the Effect of Thromboxane Receptor on Control of Vascular Tone in Coronary Artery Bypass Graft Materials. Istanbul University, Institute of Health Science, Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology. Master Thesis. Istanbul.

Aspirin, the antithrombotic drug used after the coronary artery bypass operation, inhibits thromboxane (TxA₂) synthesis and increases the patency rate of bypass graft materials such as saphenous vein (SV) and internal mammary artery (IMA). However, aspirin resistance is observed in some patients after bypass operation. Therefore, novel treatment approaches that specifically inhibit TxA₂ effect is necessary. We aimed to investigate the effect of TxA₂ pathway in the control of vascular tone in SV and IMA. Using an organ bath system, vascular reactivity induced by different spasmogens; [prostaglandin (PG)E₂, PGF_{2α}, U46619, phenylephrine or arachidonic acid (AA)] were tested in SV and IMA preparations in the presence of: TP receptor antagonist (BAY u3405), aspirin and TxA₂ synthase inhibitor (furegrelate). In order to evaluate whether there is a shift towards other prostanoids in the presence of furegrelate, IP receptor antagonist (CAY10441) and/or PGE₂ (EP4) receptor antagonist (GW627368X) were used. Our results demonstrate that BAY u3405 significantly inhibits the contraction responses induced by PGE₂, PGF_{2α}, U46619 and AA in IMA and SV. Aspirin significantly increases the contraction responses induced by phenylephrine in IMA, and reduces the contraction response induced by AA in SV. Furegrelate significantly reduces the contraction responses induced by PGE₂ and AA in both grafts. The reduced contraction induced by PGE₂ in the presence of furegrelate is reversed by CAY10441 with/without GW627368X. We suggest that BAY u3405 or furegrelate could be used as an alternative to aspirin after bypass operation and contribute to the prevention of spasm that occurs after bypass operation.

Key Words: TxA₂, internal mammary artery, saphenous vein, coronary artery bypass operation, vascular tone.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Proje No: TSA-2018-31849.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyada en sık görülen morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir (Quertermous ve Ingelsson 2016). Koroner arter bypass cerrahisi, hastanın koroner arterlerindeki tıkanıklığının, venöz veya arter greftlerin kullanılması ile alternatif bir yol açılarak yapılan önemli bir cerrahi işlemdir. Her yıl yaklaşık 400.000 koroner arter bypass operasyonu yapılmakta olup, dünyada en sık yapılan cerrahi prosedürlerinden biri olarak bilinmektedir (Bachar ve Manna 2018).

Koroner arter bypass operasyonunda çeşitli greft materyalleri kullanılmaktadır. Doğru greft materyalinin seçimi ve açık kalma oranı (*patency rate*) operasyonun uzun dönemdeki başarısı için en önemli faktördür (Zimmermann ve ark. 2008). Arter greftlerinden internal mamariyal arter (IMA) ve venöz greftlerden ise safen ven (SV) en yaygın kullanılan greft materyalleridir (Martínez-González ve ark. 2017).

Bypass operasyonu sonrasında noradrenalin, serotonin, endotelin, lökotrien gibi vazokonstriktör ajanların plazma düzeyi yükselmekte ve bu durum greft materyalinde meydana gelen vazospazmda rol oynamaktadır (Gillis ve ark. 1972; Matheis ve ark. 1995; Gadaleta ve ark. 1994). Düzeyi yükselen vazokonstriktör ajanlardan birisi de arasıdonik asitten (AA) siklooksijenaz (COX) yolağı ile meydana gelen tromboksan (TxA_2)'dır. Prostanoidlerden olan TxA_2 , tromboksan sentaz (TxS) enzimi aracılığıyla prostaglandin endoperoksitten sentezlenen biyolojik olarak aktif bir metabolittir (Narumiya ve ark. 1999). TxA_2 'nin fizyolojik etkileri, kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinde lokalize olan TxA_2 reseptörüne (TP) bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Katugampola ve Davenport 2001b; Sung ve ark. 1989).

Koroner arter bypass operasyonu sonrasında kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirin, TxA_2 sentezini inhibe ederek IMA ve SV gibi bypass greft materyallerin açık kalma oranını arttırmaktadır. Ancak, aspirinin yüksek dozlarda koruyucu etkili olan prostaglandin I_2 (PGI_2) sentezini de inhibe etmesi ve koroner arter bypass operasyonu

sonrasında bazı hastalarda görülen ‘aspirin direnci’ nedeniyle tedavide yeni terapötik yaklaşımlara olan gereksinim artmaktadır (Dogné ve ark. 2005). Bu amaçla, TxA_2 ’nin etkisini direkt olarak inhibe eden TP reseptör antagonistleri ve TxS inhibitörleri geliştirilmiştir.

Çalışmamızda, bypass greft materyalleri olarak kullanılan SV ve IMA preparatlarında vasküler tonusun kontrolünde TxA_2 yolağının rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla aspirin ile karşılaştırmalı olarak TxS inhibitörü ve TP reseptör antagonistinin bypass operasyonu sonrasında düzeyi yükselen çeşitli spazmojenlere [fenilefrin, prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$), prostaglandin E_2 (PGE_2), TxA_2 gibi] karşı gelişen vasküler reaktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının, bypass greft materyallerinde başarısızlığa neden olan vazospazmın önlenmesinde ve greft materyallerinin açık kalma oranlarının artırılmasında yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Eikozanoidler

Eikozanoidler, oldukça güçlü biyolojik aktiviteye sahip olan terapötik potansiyelleri yüksek bileşiklerdir. Eikozanoidler esas olarak AA'dan sentezlenirler (Khanpure ve ark. 2007). Eikozanoidlerin yarı ömrü kısadır ancak birçok parakrin ve otokrin olayda rol oynarlar (J. B. Smith ve Willis 1971).

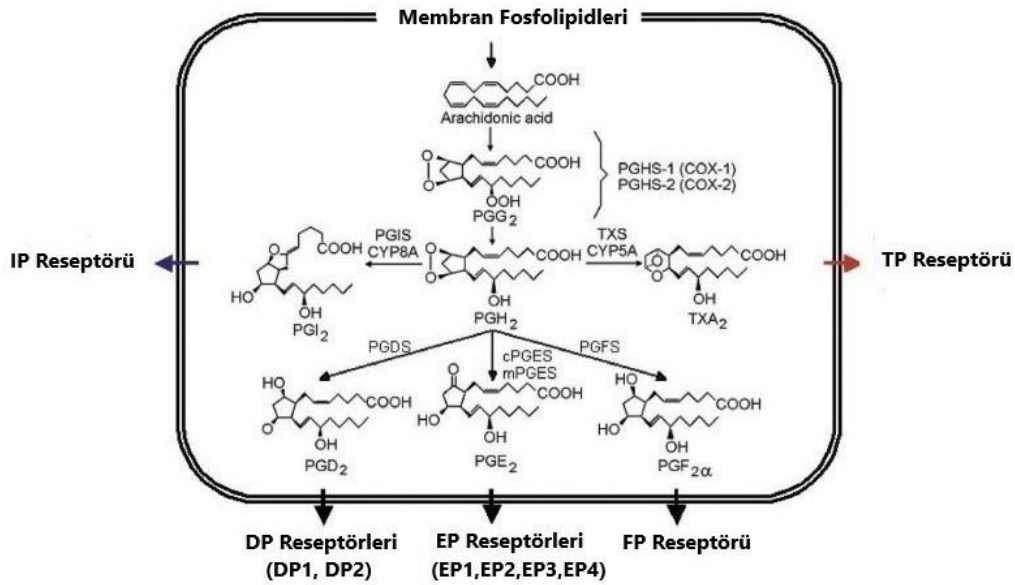
Vücutta eikozanoid sentezinin ilk basamağı, membran fosfolipidlerinden fosfolipaz enzimi ile AA sentezlenmesidir. Membran fosfolipidlerinden AA salınımına aracılık eden birçok fosfolipaz enzimi bulunmaktadır. Salgılayıcı fosfolipaz A2 (sPLA₂), sitozolik fosfolipaz A2 (sPLA₂) ve kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2 (iPLA₂) örnek olarak verilebilir. sPLA₂, AA'nın kimyasal veya fiziksel uyarım sonucu salıverilmesinden sorumludur. sPLA₂ ise uyarılabilir ve uyarılma sonucu AA salıverilmesine katkıda bulunur, iPLA₂ yoluyla serbestlenen AA ise yeniden membrana katılır. Bu yoldan sağlanan eikozanoid biyosentezi ihmal edilebilir düzeydedir. Vücutta bunlar dışında diğliserid lipaz ve fosfolipaz C (PLC) aracılığıyla da AA salıverilebilir. AA serbestlendikten sonra lipid substratının türüne, hücre tipine ve uyarılmış hücrenin durumuna bağlı olarak üç ayrı yoldan farklı metabolitlerin sentezlenmesine aracılık eder. Bunlardan birincisi, prostaglandinleri oluşturan COX yolağıdır. İkincisi lökotrienleri oluşturan lipooksijenaz (LOX) yolağı, üçüncüsü de epoksitleri oluşturan sitokrom P450 (CYP450) epooksijenaz yolağıdır (Dennis ve Norris 2015).

2.1.1. Prostanoidlerin Sentezi

Prostanoidler, 20-karbonlu yağ asidi olan AA'dan COX enzimleri aracılığı ile meydana gelen bir lipid grubudur. Prostanoidler, otokrin veya parakrin etki göstererek hem normal vücut fizyolojisinde hem de patolojik durumlarda önemli rol oynarlar (Smyth ve ark. 2009). PGH sentaz olarak bilinen COX enzimi, AA'yı, spesifik prostaglandin

sentez enzimleri aracılığı ile PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 ve TxA_2 gibi prostanoidlere dönüştürür. COX enzimi iki ayrı izoformdan oluşan bir enzim olarak bulunmaktadır. Bu iki izoformdan COX-1 (PGH sentaz-1) yapısal olarak birçok hücre tarafından sentezlenir. COX-1 genellikle koruyucu bir rol üstlenmektedir (Kirkby ve ark. 2012; Langenbach ve ark. 1997). COX-2 (PGH sentaz-2) ise özellikle böbreklerde yapısal olarak sentezlenmektedir (Herschman ve ark. 2000) ve COX-1'in aksine inflamasyon ve sürtünme stresi ile indüklenebilen bir enzimdir. COX-2 enzimi, daha çok inflamatuvar hastalıklarda ve kanserde önemli rol oynamaktadır (Félétou ve ark. 2011a).

COX enzimi aracılığıyla oluşan PGG_2 , prostanoid sentaz enzimleri aracılığıyla prostanoidlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu enzimler: hematopoetik PGD sentaz (H-PGDS), lipokalin tipi PGD sentaz (L-PGDS), mikrozomal PGE sentaz-1 (mPGES-1), mikrozomal PGE sentaz-2 (mPGES-2), sitozolik PGE sentazı (sPGES), PGF sentaz (PGFS), PGI sentaz (PGIS) ve TxS 'dir (Şekil 2-1). (W. L. Smith ve ark. 2011).



Şekil 2-1: Prostanoid sentaz enzimleri-Félétou ve ark. (2011a)'dan değiştirilerek.

PGE_2 'nin sentezinden sorumlu üç farklı PGES enzimi bulunmaktadır, bunlar mPGES-1, mPGES-2 ve sPGES'dir. mPGES-1, birçok hastalıkta inflamasyon, ağrı ve ateşin oluşumuna aracılık ederek önemli bir rol oynamaktadır. mPGES-2 ve sPGES,

mPGES-1'in aksine, genel olarak yapısal olarak sentez edilirler ve bu nedenle homeostazda rol oynarlar (W. L. Smith ve ark. 2011).

PGD₂'nin sentezinden sorumlu iki farklı PGDS enzimi bulunmaktadır. Bunlardan biri mast hücrelerinde, Th2 hücrelerinde ve mikrogliada bulunan H-PGDS, diğeri ise beyinde, erkek genital organlarında ve kalpte lokalize olan L-PGDS'dir (W. L. Smith ve ark. 2011).

PGI₂'nin sentezinden sorumlu PGIS, PGH₂'nin PGI₂'ye izomerizasyonunu katalize eder. PGIS enzimi, bir CYP450 enzimidir (W. L. Smith ve ark. 2011). PGIS, endotel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve COX-1 enzimi ile yakından ilişkilidir (Tang ve ark. 2008; Kawka ve ark. 2007). PGIS ayrıca vasküler düz kas hücrelerinde, nöronlarda, yumurtalıklarda, bağırsak epitel hücrelerinde ve embriyonik hücrelerde eksprese edilmektedir (Wu ve Liou 2005).

PGF_{2α} sentezinden PGFS sorumludur. PGFS insanda sadece bir izoformu tanımlanmışken, hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda birçok izoformu tanımlanmıştır (W. L. Smith ve ark. 2011).

TxS, COX ürünü olan PGH₂'yi TxA₂'ye metabolize etmektedir. TxS, akciğerde, trombositlerde, kardiyovasküler sistemde, insan rahiminde, uterin arterlerde ve böbrekte eksprese olduğu bildirmiştir (Ekambaram ve ark. 2011).

2.1.2. Prostanoidlerin Fizyolojik Etkileri

PGE₂, insan vücudunda en yaygın üretilen prostaglandindir. PGE₂, ateş, ağrı ve inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (Yokoyama ve ark. 2013). PGE₂, esas olarak endotel hücreleri ve trombositler tarafından salıverilmektedir (Crescente ve ark. 2019).

PGD₂, beyin, dalak, timus, kemik iliği, uterus, yumurtalık, testis ve prostat gibi çeşitli organlarda sentezlenmektedir. PGD₂, mast hücrelerinde ve Th2 hücrelerinde H-PGDS enzimi ile sentezlenir (Lewis ve ark. 1982; Tanaka ve ark. 2000). Th2 hücrelerinde DP2 reseptörünü otokrin bir şekilde, mast hücrelerinde ise DP1 ve DP2 reseptörlerini parakrin olarak uyararak, alerjik ve inflamatuvar yanıtların oluşumuna aracılık etmektedir (W. L. Smith ve ark. 2011). PGD₂, H-PGDS ve L-PGDS enzimleri aracılığıyla vasküler duvarda da sentezlenir. PGD₂'nin bronkokonstriktör, trombosit aktive edici faktör inhibitörü ve sitotoksik etkileri bulunmaktadır (Saito ve ark. 2002).

PGI₂, COX-1 ve COX-2 tarafından sentezlenen stabil olmayan ve kısa etki süreli bir prostanoiddir (Evangelista ve ark. 2006; Bolego ve ark. 2009). Ancak diğer prostaglandinlerin aksine tüm hücrelerde değil, temel olarak damar endotelinde sentezlenirler. Hangi COX izoformunun PGI₂'nin vasküler sentezinden sorumlu olduğuna dair literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Crescente ve ark. 2019).

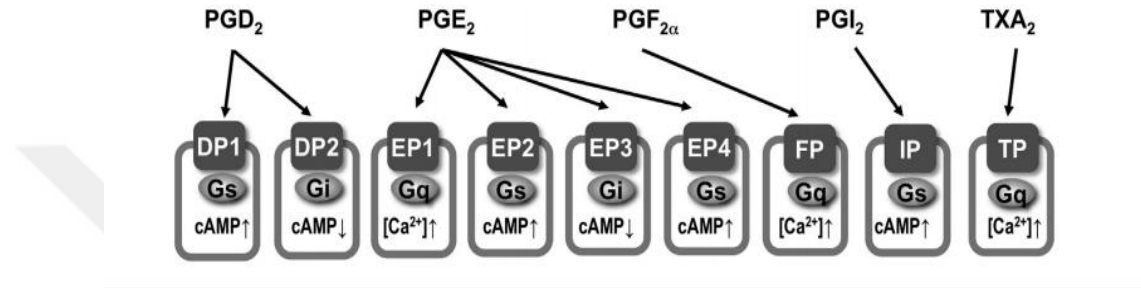
PGF_{2α}, oksitosik, luteolitik ve abortif aktivitelere sahip olan bir prostaglandindir. PGF_{2α}'nın bronş ve vasküler düz kasların kasılmasında, oküler basıncın ve renal filtrasyonun düzenlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır (Yousufzai ve ark. 1996).

Prostanoidlerden olan TxA₂, TxS aracılığıyla prostaglandin endoperoksitten sentezlenen AA'nın biyolojik olarak aktif bir metabolitidir (Narumiya ve ark. 1999). Oluşturulduktan sonra, çok kısa bir yarı-ömre ($t_{1/2} = 30$ s) sahip olan TxA₂, inaktif tromboksan B₂ (TxB₂)'ye hidroliz ile hızla parçalanır (Reilly ve Fitzgerald 1993; Sachinidis ve ark. 1995).

TxA₂'nin sentezi esas olarak trombositlerde olmak ile birlikte, sistemik TxA₂'nin yaklaşık %30'u monosit/makrofaj ve vasküler hücrelerde sentezlenmektedir. TxA₂, kan damarlarının genellikle media tabakasında yer alan vasküler düz kas hücrelerde ve intima tabakasında bulunan endotel hücrelerde sentezlenmektedir (P. M. Vanhoutte 2009; Frelinger ve ark. 2008).

2.1.2.1. Prostanoid Reseptörleri ve Etki Mekanizması

Prostanoidlerin kendilerine özgü G-protein ile kenetli reseptörleri klonlanmıştır (Hata ve Breyer 2004). PGE_2 için dört reseptör geni (EP1-4), PGD_2 reseptörleri için iki reseptör geni (DP1 ve DP2) tanımlanmışken, PGI_2 (IP), TxA_2 (TP) ve PGF_2 (FP) reseptörleri için tek bir gen tanımlanmıştır (Şekil 2-2).



Şekil 2-2: Prostanoid reseptörleri-Hohjoh ve ark. (2014)’tan değiştirilerek.

PGE_2 :

EP reseptörleri, farklı hücre içi sinyal yollarına sahip EP1-4 olmak üzere 4 sınıfa ayrılmaktadır (Herrera ve ark. 2019a). EP reseptörlerin dört alt tipi, vasküler hücrelerde ve ayrıca kan hücrelerinde eksprese olmaktadır (Xavier Norel 2007).

EP1, EP3 reseptörleri fosfotidilinozitol (PI) yolağını uyararak vazokonstriksiyonu indüklemektedir (Şekil 2-3, 2-4). Bu yolakta fosfotidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP_2) ikincil mesajcı olan inositol 1,4,5-trifosfat 3 (IP_3)’e dönüştürülür. IP_3 ligand-bağımlı Ca^{+2} kanallarına bağlanıp Ca^{+2} salıverilmesini sağlayarak intrasellüler Ca^{+2} artışına neden olur. Bunun sonucunda da kasılma yanıtı gözlemlenmektedir (Ozen ve Norel 2017). EP2 ve EP4 reseptörleri G_s proteini aracılığıyla adenilat siklazı (AC) uyararak, adenosin trifosfatı (ATP) sAMP’ye dönüştürerek sAMP seviyesini arttırıp gevşetici etki göstermektedir (Şekil 2-5).

Trombositlerde EP2, EP3 ve EP4 reseptörleri eksprese olmaktadır (Paul ve ark. 1998). PGE₂'nin trombositler üzerindeki etkileri konsantrasyon bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlarda (0.1-10 μ M), PGE₂ EP3 reseptörüne bağlanır ve sAMP seviyelerinin azalmasına ve trombosit agregasyonuna sebep olmaktadır. Daha yüksek konsantrasyonlarda (100 μ M), PGE₂, EP2 ve EP4 reseptörlerinin aktive eder, böylece sAMP seviyeleri artar ve trombosit agregasyonunu inhibe eder (Glenn ve ark. 2012). Trombositlerde eksprese olan EP1 reseptörünün ise trombosit agregasyonu üzerine önemli bir etkisi bulunmamaktadır (Kauskot ve Hoylaerts 2012).

PGE₂'ye ek olarak, PGE₁, PGF_{2 α} ve PGD₂ de EP3 ve EP4 reseptörlerine daha düşük afinite ile bağlanarak geri dönüşümlü etki oluştururlar (Armstrong ve ark. 1985; Friedman ve ark. 2015; Glenn ve ark. 2012).

PGD₂ :

PGD₂'nin iki farklı G proteinine kenetli reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerden, DP1 reseptörleri G_s proteini aracılığıyla AC'ı uyararak, ATP'yi sAMP'ye dönüştürerek sAMP seviyesini arttırıp gevşetici etki göstermektedir (Şekil 2-3) (Ozen ve Norel 2017). Diğeri ise, DP2 veya CRTH2, G_i proteini ile kenetli bir reseptördür (Şekil 2-4) (W. L. Smith ve ark. 2011). Trombositlerde DP1 reseptörünün uyarılması ile AC aktivitesi artar ve böylece trombosit aktivasyonu inhibe etmektedir (Bushfield ve ark. 1985; Oelz ve ark. 1977; B. J. R. Whittle ve ark. 1978). DP2 reseptörü ise, hücrelerde sAMP sentezini inhibe ederek intrasellüler Ca⁺² artışı sağlar (Şekil 2-5) (Crescente ve ark. 2019).

PGI₂ :

PGI₂, G_s proteini ile kenetli IP reseptörüne bağlanarak AC'ı uyarır ve sAMP seviyesini arttırarak gevşetici etki göstermektedir (Ozen ve Norel 2017). Trombositlerde de benzer bir etkiye sebep olur (Şekil 2-5). Böylece, trombosit agregasyonunda rol oynayan çeşitli sinyal yollarını baskılayan protein kinazın (PKA) fosforilasyonunu uyarır. PKA aktivasyonu, Ca²⁺ 'nin hücre içi depolardan salınmasını, sPLA₂'nin

aktivasyonunu ve AA'nın salıverilmesini azaltarak, TxA₂ gibi trombosit kaynaklı eikozanoidlerin düzeyini azaltmaktadır (Crescente ve ark. 2019).

PGF_{2α}:

PGF_{2α}, FP reseptörüne bağlanır. Bu reseptörün seçiciliği düşüktür ve nanomolar konsantrasyonlarda PGD₂ ve PGE₂ gibi diğer prostaglandinler de FP reseptörüne bağlanmaktadır (Hata ve Breyer 2004). Damar duvarında PGF_{2α}'nın aktivasyonu hücre içi Ca⁺² seviyesinin artmasına neden olarak vazokonstriksiyonu indüklemektedir (Xavier Norel 2007). Ayrıca PLC, protein kinaz C (PKC) ve mitojenle etkinleşen protein (MAP) kinaz dahil olmak üzere diğer sinyal yollarının aktivasyonuna sebep olmaktadır (Şekil 2-3) (Bos ve ark. 2004).

TxA₂ :

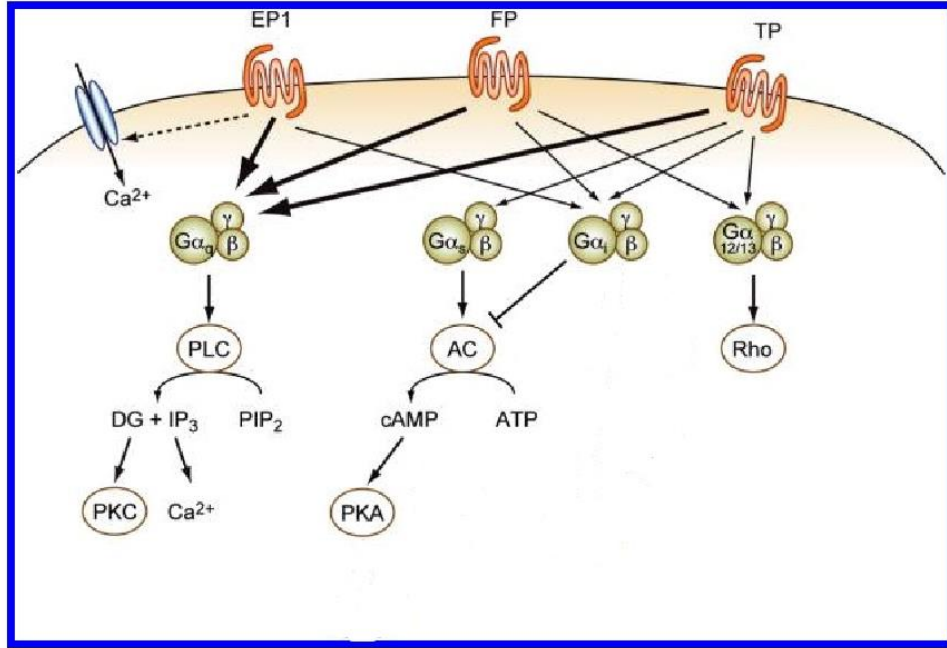
TxA₂'nin fizyolojik etkileri, kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinde lokalize olan TP reseptörüne bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Katugampola ve Davenport 2001a; Sung ve ark. 1989). TP reseptörleri trombositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monositler, makrofajlar, böbrek, kalp ve dalak gibi çeşitli dokularda eksprese edilmektedir (Narumiya ve ark. 1999).

TxA₂/TP etkileşimi ise G₁₁, G₁₅, G₁₆, G_i, G_s, ve esas olarak G_q ve G_{12/13} olmak üzere farklı G proteini ile kenetli reseptörler aracılığı ile olmaktadır. G_q ile bağlanma sonucu PLC stimüle olmakta ve IP₃ ve diasilgliserol (DAG) düzeyinde artışa neden olmaktadır. Böylece, sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺² salınımı ve PKC aktivasyonu ile vazokonstriksiyon gerçekleşmektedir. G_{12/13} aktivasyonu ise Rho kinazı aktive etmekte ve ardından miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu ile vazokonstriksiyona aracılık etmektedir (Chen 2018).

İnsan TP reseptörü, 343 amino asitten oluşmaktadır (Narumiya ve ark. 1999). İnsanda TP reseptörünün iki izoformu TP_α ve TP_β bulunmaktadır. Her iki izoform da PLC aktivasyonuna neden olmaktadır, ancak TP_α AC'ı uyarırken, TP_β AC'ı inhibe etmektedir

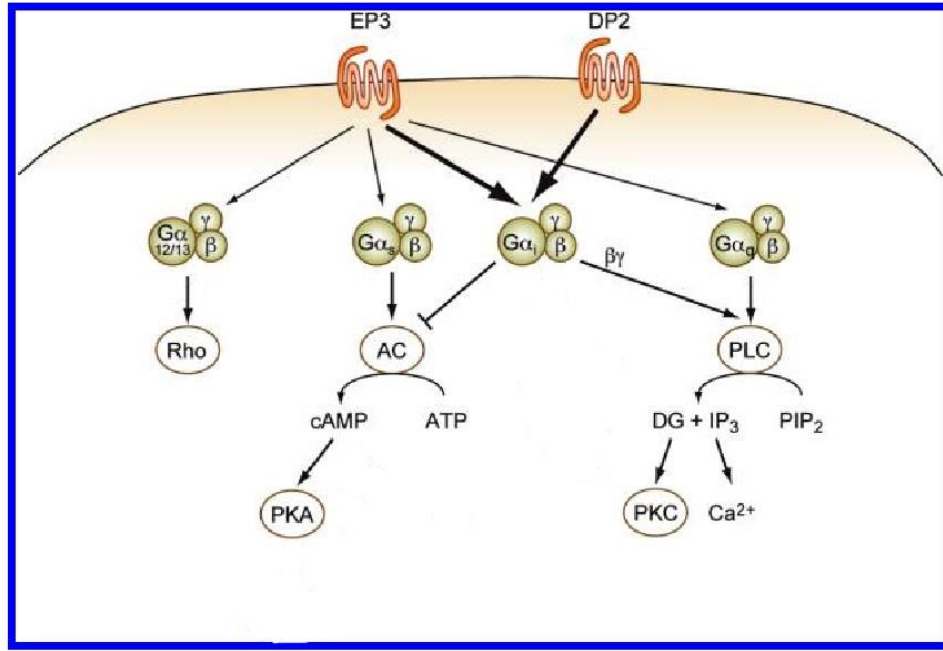
(Fe 2010; Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010). Moleküler biyoloji ve farmakoloji alanındaki çalışmalar ile, hayvan ve insan doku kültüründe TP reseptör proteinini kodlayan mRNA tanımlanmıştır (Halushka ve ark. 1989; Robert ve ark. 1994). Radioligand bağlanma çalışmaları, insan böbreğinde (Brownab ve Venuto 1999) ve insan vasküler düz kas hücrelerinde TP reseptörünü karakterize edilmesini sağlamıştır (Morinelli ve ark. 1990). TxA_2 'nin yanı sıra PGH_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, hidroksieikosatrienoik asitler (HETE) ve izoprostanlar gibi diğer AA ürünlerinin etkilerinde de TP reseptörünün aktive edilmesinin önemli bir rolü bulunmaktadır (Félétou ve ark. 2010).

TxA_2 'nin vasküler tonus üzerine olan etkisi incelendiğinde, kullanılan damar preparatına, damar preparatının temin edildiği türe ve deneysel protokollere bağlı olarak kasılma yanıtında farklı mekanizmaların da rol oynadığı gösterilmiştir (C. Q. Liu ve ark. 2009; Yamada ve ark. 2003). Deney hayvanlarında yürütülen çalışmalarda TxA_2 'nin gerek normal gerekse inflamatuvar koşullarda nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek NO düzeyini ve NO-bağımlı gevşeme yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca yine deney hayvanlarında yürütülen başka bir çalışmada, TxA_2 'nin Rho kinaz ve fosfodiesteraz (PDE)-3,4 aktivasyonu ile sAMP-bağımlı gevşeme yanıtında azalmaya aracılık ettiği bildirilmiştir (C. Q. Liu ve ark. 2010).



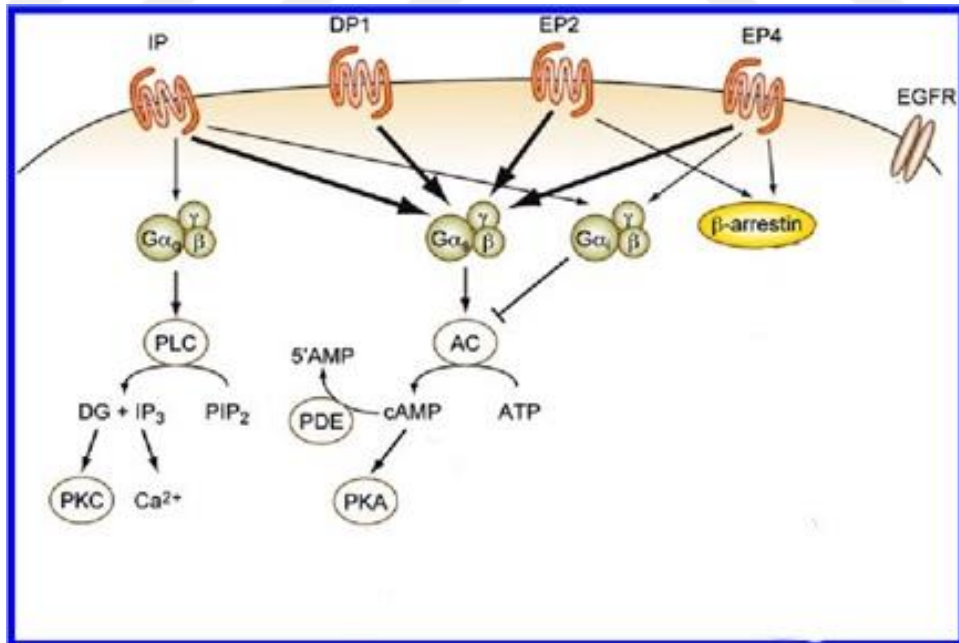
Şekil 2-3: EP1, FP ve TP reseptörlerinin sinyal yolları-Hirata ve Narumiya (2011)'dan değiştirilerek.

AC: adenilat siklaz, ATP: adenosin trifosfat, cAMP: siklik adenosin monofosfat, DG: diaçilgliserol, IP3: inozitol 1-4-5-trifosfat, PIP2: fosfotidil inositol 4,5-difosfatı, PLC: fosfolipaz C, PKC: protein kinaz C, PKA: protein kinaz A.



Şekil 2-4: EP3 ve DP2 reseptörlerinin sinyal yolları-Hirata ve Narumiya (2011)'dan değiştirilerek.

AC: adenilat siklaz, ATP: adenosin trifosfat, cAMP: siklik adenosin monofosfat, DG: diaçilgliserol, IP₃: inozitol 1-4-5-trifosfat, PIP₂: fosfotidil inozitol 4,5-difosfatı, PLC: fosfolipaz C, PKC: protein kinaz C, PKA: protein kinaz A.



Şekil 2-5: IP, DP1, EP2 ve EP4 reseptörlerinin sinyal yolları-Hirata ve Narumiya (2011)'dan değiştirilerek.

AC: adenilat siklaz, ATP: adenosin trifosfat, cAMP: siklik adenosin monofosfat, DG: diaçilgliserol, IP₃: inozitol 1-4-5-trifosfat, PDE: fosfodiesteraz, PIP₂: fosfotidil inozitol 4,5-difosfatı, PLC: fosfolipaz C, PKC: protein kinaz C, PKA: protein kinaz A.

2.1.2.2. Prostanoidlerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

COX enzimi aracılığıyla sentezlenen prostanoidler, otokrin veya parakrin etki gösteren (Smyth ve ark. 2009) en önemli mediyatörler arasındadır. Prostanoidler, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (Alfranca ve ark. 2006). Prostanoidlerin kardiyovasküler homeostaz üzerindeki önemi, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile ilgili klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur. Dünyada en yaygın kullanılan ilaçlar arasında olan NSAİİ'ler, COX enzimleri inhibe ederek, prostanoidlerin düzeyini önemli ölçüde azaltmaktadır. COX-2 selektif inhibitörlerin güçlü analjezik etkileri bulunmakta ve gastrointestinal sistem üzerine daha güvenli oldukları bilinmektedir. Fakat diğer NSAİİ'ler ile karşılaştırıldığında, PGI₂ sentezini güçlü bir şekilde inhibe ettiklerinden dolayı, miyokard infarktüsü, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, tromboz, konjestif kalp yetmezliği ve ani kalp ölümü risklerini arttırmaktadır (Al-Saeed 2011).

In vivo çalışmaların çoğu, COX inhibitörlerinin sağlıklı kişilerde bazal koroner vasküler tonu üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir. KAH olan kişilerde ise iv veya oral indometazin uygulaması, prostanoidlerin vazodilatör rolünü ortaya koymakta ve koroner kan akımını azaltmaktadır. Yapılan başka bir çalışmada, aspirinin intrakoroner olarak uygulanması ile endojen prostanoidlerin ateroskleroz veya koroner risk faktörleri olan hastalarda vazodilatasyona güçlü bir şekilde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Düşük doz aspirin trombositlerdeki COX-1 kaynaklı TxA₂ sentezini inhibe ederken, COX-2 aracılığı ile oluşan PGI₂'yi inhibe etmediğinden trombosit aktivasyonunu engelleyerek, kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu rol üstlenmektedir (N. Wang ve ark. 2018; Patrono ve Baigent 2014; Patrono ve ark. 2005). Ayrıca, çok sayıda klinik çalışmada, koroner arter bypass operasyonu sonrasında aspirin uygulamasının yararlı etkisi gösterilmiştir (Gavaghan ve ark. 1991). Başka bir çalışmada, düşük doz aspirinin hipertansiyonu olan hastalarda aorta sertliği üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (Pietri ve ark. 2014).

Birçok kardiyovasküler hastalıkta, vazodilatatör ve antitrombotik etkili prostanoidlerin düzeyi azalmakta, vazokonstriktör ve pro-trombotik prostanoidlerin

Hem endotel hücreleri hem de vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edilen mPGES-1 geninin silinmesi (Murakami ve ark. 2002) aterogenez oluşumunu geciktirmektedir. Bunun sebebi muhtemelen PGH₂'nin metabolizmasının PGI₂ tarafına kayması ile gerçekleşmektedir (Cheng ve ark. 2006; M. Wang ve ark. 2006).

PGE₂, trombositlerdeki ikinci ulakları farklı şekilde uyararak, trombosit üzerinde zıt etkilere sahiptir (Crescente ve ark. 2019). Yapılan *in vitro* çalışmalarda PGE'nin, trombosit agregasyonunu hem önleyici hem de indükleyici etkileri gösterilmiştir. Gross ve arkadaşları tarafından yapılan *in vivo* bir çalışmada, PGE₂'nin damar duvarı tarafından veya plak yırtılmasından sonra sentezlendiği gösterilmiştir. Bu koşullar altında, PGE₂, trombositlerdeki EP3 reseptörü aktive ederek arteriyel damar duvarında trombüs oluşumunu arttırmaktadır (Gross ve ark. 2007).

PGD₂:

DP1 reseptörünün aktivasyonu, kan akımını ve damar permeabilitesini arttırmaktadır (Smyth ve ark. 2009). PGD₂'nin, endotel ve NO'ya bağlı gevşetici etkilerine ek olarak (Abran ve ark. 1997) endotelden bağımsız TP reseptörü ile kasılma yanıtı oluşturmaktadır (Gluais ve ark. 2005).

L-PGDS tarafından üretilen PGD₂, adiposit farklılaşmasında rol oynamaktadır. L-PGDS geni silinmiş farelerde nefropati, ateroskleroz ve obezite meydana gelmektedir. Kalpte eksprese olan L-PGDS enzimi hipoksi ile indüklenmekte ve glukokortikoidlerin iskemi/ reperfüzyon hasarı üzerindeki koruyucu etkisine aracılık etmektedir. L-PGDS gen ekspresyonunun, aterosklerotik plaklarda düzeyi yükselmektedir. Ateroskleroza olan hipertansif hastalarda, L-PGDS'nin genetik bir polimorfizmi tanımlanmıştır (W. L. Smith ve ark. 2011).

PGI₂:

Endotel tarafından üretilen PGI₂'nin IP reseptörüne bağlanmasından sonra,

sAMP'nin oluşumu, vasküler düz kasların gevşemesine ve trombosit agregasyonunun inhibisyonuna aracılık etmektedir (Moncada ve ark. 1976). Bu nedenle PGI₂ aterotrombotik olaylar riskini en aza indirmek için kritik bir role sahiptir (Midgett ve ark. 2012; Yang ve ark. 2002). PGI₂ aynı zamanda böbrek kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını ve renin salınımını düzenleyerek böbrek fonksiyonuna da katkıda bulunur (Félétou ve ark. 2011a).

İnsan koroner arter preparatlarında yapılan birçok çalışma, PGI₂'nin vazodilatasyonu ve anjiyogenezi indüklediğini göstermektedir. PGI₂'nin hipertansiyon, KAH ve kardiyak fibrozisin önlenmesinde güçlü etkilere sahiptir (Francois ve ark. 2005; Cheng ve ark. 2002). Klinik çalışmalarda KAH olan kişilere PGI₂ (iv infüzyon) uygulanmasının koroner sinüste TxA₂ seviyelerini düşürerek koroner vasküler dirençte azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Herrera ve ark. 2019a). Yapılan hayvan çalışmalarında, farelerde IP reseptörünün silinmesi, restenoz oluşumu, trombotik olaylar ve ateroskleroz oluşumu ile ilişkili bulunmaktadır (Cheng ve ark. 2002; Murata ve ark. 1997; Egan ve ark. 2004; Kobayashi ve ark. 2004).

PGF_{2α}:

PGF_{2α}, vasküler duvarda üretilmektedir ve güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca, PGF_{2α}'nın kalp hipertrofisinde rolü bulunmaktadır (Hata ve Breyer 2004; Jones ve ark. 2009; Smyth ve ark. 2009). Farelerde FP geni silinmesi, arteriyel kan basıncını düşürmekte ve hiperlipidemik farelerde aterogenezi geciktirmektedir (Yu ve ark. 2009).

TxA₂:

Fizyolojik koşullarda, TxA₂ ile PGI₂ denge halindedir. PGI₂'nin inhibe edilmesi veya TxA₂ düzeylerinin yükselmesi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. TxA₂, TP reseptörü aracılığı ile vazokonstriktör yanıtı ve trombositlerin agregasyonuna aracılık etmektedir. Yapılan çalışmalarda, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, obezite ve hiperkolesterolemi gibi kardiyovasküler hastalıklarda TxA₂ düzeyleri ile TP reseptör ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Katugampola ve Davenport 2001b; Bolla ve ark. 2004; Chen 2018;

Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010). TxA₂ hem arteriyel hem de venöz greft materyalleri için en güçlü spazmojenlerden birisi olduğundan bypass operasyonu sonrasında meydana gelen vazospazmın oluşmasında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Teoh ve ark. 1987). Ayrıca, koroner arter bypass operasyonu sonrasında idrarda ve plazmada ölçülen TxA₂ düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (J. L. Mehta ve ark. 1988; Katugampola ve Davenport 2001b; Bolla ve ark. 2004).

Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar için erken bir belirteç sayılmakta ve endotel bağımlı gevşemenin azalması ile tanımlanmaktadır. Endotel disfonksiyonunun görüldüğü diyabetes mellitus, genellikle ateroskleroz ve nefropati gelişimi ile ilişkili olan kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk faktörlerinden biridir. Prostanoidler endotel disfonksiyonunun gelişiminde kritik rol oynamaktadır (Li ve ark. 2017). TxA₂ düzeyleri ve TP reseptör ekspresyonunun diyabetli hastalarda arttığı bildirilmiştir. TP reseptörünün uyarılması, NO inhibisyonuna sebep olabilmektedir. Diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada, TP reseptörü aktivasyonun, endotel fonksiyonunun bozulmasına, ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Xie ve ark. 2017). Bu çalışmalar, TP reseptörünün diyabet ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardaki rolünü göstermektedir (Félétou ve ark. 2010).

2.2. Koroner Arter Bypass Graft Materyalleri

KAH, ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerin daralması veya tıkanması sonucu gelişir. KAH, gelişmiş olan ve olmayan ülkelerde en çok görülen morbidite sebeplerinden biridir (Bonow ve ark. 2002). İlaç ile tedavi edilemeyen durumlarda gerçekleştirilen koroner arter bypass operasyonu, en sık yapılan kalp ameliyatıdır. Koroner arter bypass operasyonu ile koroner arterdeki azalan kan akımı greft materyalleri aracılığıyla sağlanır (Martínez-González ve ark. 2017).

Doğru greft materyalinin seçimi ve uzun açık kalma oranı (Zimmermann ve ark. 2008) operasyonun uzun süreli başarısı için en önemli faktördür. Arteriyel greftlerden

IMA ve venöz greftlerden ise SV en yaygın kullanılan greft materyalleri arasındadır (Martínez-González ve ark. 2017).

2.2.1. IMA Graft Materyalleri

Vineberg (1946), IMA'yı koroner arter bypass operasyonunda greft olarak kullanan ilk kişidir (Vineberg 1946). IMA, koroner arter bypass operasyonunda altın standart olarak kabul edilen bir greft materyalidir. Yüksek oranda geçirgenliği (permeabilite), uzun süreli açık kalma oranı ve advers olaylar insidansının düşük olması nedeniyle en etkili ve güvenilir greft materyali olarak kabul edilmektedir (Vineberg 1946; Reddy, n.d.; Kelly ve ark. 2012; Hillis ve ark. 2012). Karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda, sağ IMA (RIMA) ve sol IMA (LIMA) arasında elastik liflerin oranında bir farklılık bulunduğu, ve bu oranın LIMA'da RIMA'ya göre daha yüksek olduğu gösterilmektedir. Daha elastik özelliğine sahip olan greftler daha uzun süre yüksek permeabiliteye sahip olmaktadır. Bu iki tip IMA arasındaki farklılık, LIMA'nın uzun süreli açık kalma oranının sebebini ortaya koymaktadır (Martínez-González ve ark. 2017).

IMA greft materyalleri aterosklerotik değişikliklere karşı dirençlidir. Dolayısıyla yüksek açık kalma oranına sahip greft materyalleridir. IMA greftleri, vasküler duvarında internal elastik lamina bulunması nedeniyle hücresel migrasyona karşı dirençlidir (Motwani ve Topol 1998). IMA media tabakasında daha az vasküler düz kas hücresi bulunmaktadır ve bu nedenle IMA greftlerinde vazokonstriksiyona eğilim azdır.

Yapılan çalışmalarda IMA'nın SV'ye göre üstün olduğu gösterilmiştir. IMA, trombosit agregasyonunu ve adezyonunun engelleyen vazoaktif maddeleri SV'den daha yüksek konsantrasyonda sentezlemektedir. Bu nedenle IMA, sol ön inen koroner arter (LAD) greftleri için ilk tercih edilen greft haline gelmiştir (Underwood ve ark. 1994).

2.2.2. SV Greft Materyalleri

SV, koroner arter bypass operasyonunda revaskülarizasyon için yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat, SV'nin uzun dönem açık kalma oranları IMA'ya göre oldukça düşüktür (Momin ve ark. 2015). Öte yandan, SV greftleri arteriyel greftlerin aksine intraoperatif ve perioperatif periyotta spazma karşı dirençlidir (Carpentier ve ark. 1973). Fakat, SV'de meydana gelen intimal hiperplazi ve ateroskleroz gibi histolojik değişiklikler nedeniyle arteriyel greftlerin venöz greftlerden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar, SV'de elastik lifler, kollajen ve düz kas hücrelerinin varlığı ile intimal hiperplazi gibi birtakım değişikliklerin olabileceğini bildirmektedir. Bu değişiklikler lümenin daralmasına, iç elastik laminada elastoz olmasına ve tunika tabakasının hipertrofisine sebep olmaktadır. Bu değişiklikler intimadaki hücre proliferasyonu aracılığıyla greft tıkanmasına ve greft başarısızlığına neden olmaktadır. Greft başarısızlığı tekrarlayan iskemik semptomlara neden olmaktadır (Martínez-González ve ark. 2017).

2.3. Koroner Arter Bypass Operasyonu ve Aspirin

Aspirin, aterosklerozun akut klinik komplikasyonlarının sekonder önlenmesinde en yaygın kullanılan terapötik ajandır (Gonzalez 1998). Aspirin, trombositlerdeki COX-1 enziminin geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek, TxA_2 'nin sentezini önleyen bir inhibitördür.

Fakat, aspirin COX enzimi inhibe etmesine rağmen, aterosklerozda düzeyi yükselen HETE'ler ve izoprostanlar gibi diğer eikozanoidlerin etkilerini engellememektedir (Van Diest ve ark. 1996; Pfister ve ark. 1988; Praticò ve ark. 1998). Ayrıca, kütle spektrometresi analizi kullanıldığında, aspirinin sadece trombositlerdeki TxA_2 sentezini değil aynı zamanda 11-HETE, 15-HETE ve PGD_2 ve PGE_2 gibi antitrombotik etki gösteren mediyatörlerin sentezini de azalttığı gösterilmiştir. PGE_2 ve

PGD₂'nin inhibisyonu, aspirinin antitrombotik etkisini azaltmaktadır (Rauzi ve ark. 2016).

Aspirinin, koroner arter bypass operasyonundan sonra kullanılmasının ven greft materyallerinin açık kalma oranını, plasebo grubuna göre 5 kat arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat aspirinin ven greft açıklığı üzerine yararlı etkisi koroner arter bypass operasyonu sonrası sadece ilk yıl boyunca gösterilmiştir (Goldman ve ark. 1988; Goldman ve ark. 1994). Yapılan bir meta analiz çalışmasında KAH bulunan kişilerde %22,4 oranında aspirin direnci geliştiği ve bu hastalarda aspirinden beklenen etkinin görülmediği tespit edilmiştir. Koroner arter bypass operasyonu sonrasında ise ölçüm yapılan güne (1-15 gün) bağlı olarak hastaların %10 ile >%90'ı arasında aspirin direnci bulunmuştur (Zimmermann ve ark. 2008). Ayrıca yapılan çalışmalarda, arteriyel hastalığı bulunan kişilerde, aspirinin yeni vasküler komplikasyonların oluşmasını sadece %22 oranında azalttığı gösterilmiştir (Vermeylen ve Deckmyn 1992). Bunun dışında, aspirinin yüksek dozda kullanılması, birçok koruyucu etkisi olduğu bilinen PGI₂'nin düzeylerinde de azalmaya neden olmaktadır (Tohgi ve ark. 1992).

2.3.1. Aspirin Direnci

Aspirinin yararlı etkisi, trombosit fonksiyonlarında bir azalma ve / veya prostaglandin metabolitlerinde bir azalmaya neden olması ile gösterilmektedir. Aspirin kullanımının tavsiye edilen dozda kullanılmasına rağmen, hastalarda trombotik olayların tekrarlanması, ya da aspirinin etkisizliği veya yetersizliği “aspirine direnci” olarak isimlendirilmektedir (Sanderson ve ark. 2005; Shantsila ve ark. 2007).

Aspirin direnci, farmakokinetik direnç ve farmakodinamik direnç olarak sınıflandırılmıştır. Farmakokinetik dirençte, trombositlerdeki TxA₂ üretiminin sadece *in vitro* olarak yetersiz inhibisyonu olmaktadır. Farmakodinamik dirençte ise trombositlerdeki TxA₂ üretiminin *in vivo* ve *in vitro* olarak yetersiz inhibisyonu olmaktadır (Weber ve ark. 2002).

Aspirin direncinin varlığını tespit edebilmek amacıyla, konulan beş kriterden dördü pozitif olmalıdır (Sane ve ark. 2002):

- 1- Kollajenle indüklenmiş agregasyonun $> \%70$ olması
- 2- Adenozin difosfat (ADP) ile indüklenmiş agregasyonun $> \% 60$ olması
- 3- Tam kan agregasyonunun > 18 -ohm agregasyon oluşması
- 4- Aktif glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) ekspresyonunun > 220 log ortalama floresans yoğunluk ünitesi olması
- 5- P-selektin membran reseptör pozitifliğinin $> \% 8$ olması.

Aspirine uyuncun azalması, aspirin direncinin belirgin bir nedeni olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz ve komplikasyonları gibi altta yatan inflamatuvar süreçler, trombositlerin daha hızlı yenilenmesine ve böylece günde bir kez aspirin dozunun etkisinin yetmemesine neden olmaktadır (Floyd ve Ferro 2014). Bu nedenle, TxA_2 sentezini veya fizyolojik etkisini direkt olarak inhibe eden yeni terapötik yaklaşımlara olan gereksinim artmıştır. Bu amaçla geliştirilen TxS inhibitörleri, TP reseptör antagonistleri veya çift etkili yeni terapötik yaklaşımlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisine yönelik ilaç geliştirilmesinde önem taşımaktadır.

2.4. TxA_2 Yolağını İnhibe Eden İlaçlar

2.4.1. TxS İnhibitörleri

Dazoxiben, dazmagrel, pirmagrel, isbogrel, ozagrel, furegrelat gibi TxS inhibitörleri, TxS enzimini selektif olarak inhibe ederek PGH_2 'nin TxA_2 'ye dönüşümünü engellemektedir (Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010). TxS inhibitörleri ile, trombosit agregasyonuna aracılık eden siklik endoperoksitlerin düzeyinin yükselmesi ve antiagregan etkili diğer prostanoidler olan PGI_2 ve PGD_2 'nin oluşumunun artması gibi iki zıt etki meydana gelebilmektedir (P Gresele ve ark. 1987; Nowak ve FitzGerald 1989).

TxS inhibitörlerinin, hem TxA₂ sentezini inhibe etmesi hem de anti-agregan etkili olan PGI₂ düzeylerini arttırması nedeni ile aspirine kıyasla daha güçlü bir antitrombotik etki oluşturabileceği düşünülmektedir (Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010; J. Mehta ve Roberts 1983). Ayrıca, TxS inhibitörü olan furegrelatin antitrombotik etkilerine ek olarak, endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda gelişen inflamasyonu önlediği gösterilmiştir (Gendron ve Thorin 2007).

TxS inhibitörlerinin bu özelliklerine rağmen klinik çalışmalarda aspirin ile kıyaslandığında daha üstün bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin ise TxS inhibitörü kullanılmasını takiben düzeyi yükselen PGH₂'nin de endojen TP reseptör agonisti olmasından kaynaklanacağı düşünülmektedir (Vermylen ve Deckmyn 1992).

2.4.2. TP Reseptör Antagonistleri

TP reseptör antagonistleri, TxA₂'nin TP reseptörü aracılığı ile fizyolojik etkilerini göstermesini engellemekte ve diğer prostanoidlerin düzeyini değiştirmemektedir (Vermylen ve Deckmyn 1992). TP reseptör antagonistleri; trombositlerde, endotel hücrelerde veya aterosklerotik plaklarda eksprese olan TP reseptörüne bağlanarak, hem TxA₂'nin hem de TP reseptörünün agonistleri olan PGH₂ ve izoprostanların etkisini inhibe etmektedir (N. Wang ve ark. 2018). Koroner arter bypass operasyonu sonrasında TP reseptör antagonisti kullanımı, ven greft materyallerindeki tıkanma oranını azaltmaktadır (Hacker ve ark. 1989).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, TP reseptör antagonistlerinin (sulotroban veya terutroban ile) antitrombotik etkilere sahip olmasına ek olarak, endotel disfonksiyonunun yanı sıra aterosklerozda gelişen inflamasyonu da önlediğini göstermiştir (Lesault ve ark. 2011; Cayatte ve ark. 2000; Dogné ve ark. 2005). Ayrıca, klinik çalışmalarda TP reseptör antagonisti olan S18886'nın uygulanması, KAH olan ve aspirinle tedavi edilen hastalarda asetilkolin ile indüklenen vazodilatasyonu

arttırmaktadır. Bu sonuç, TP reseptörlerinin endojen agonistlerinin, ateroskleroza olan hastalarda, aspirin tedavisine rağmen endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Belhassen ve ark. 2003). Ayrıca, deneysel hayvan modellerinde, TP reseptör antagonisti uygulanması sonucunda izole damarlarda endotel fonksiyonunu ifade eden asetilkoline bağlı gelişen gevşeme yanıtlarının arttığı gösterilmiştir (Gelosa ve ark. 2010). İnsan veya deney hayvanlarına air damar preparatlarının TP reseptör antagonisti ile inkübasyonu, izoprostan, $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve serotonin gibi vazokonstriktör ajanların kasılma yanıtını azaltmaktadır (Knight ve ark. 1997; Daray ve ark. 2004; Adrian H ve ark. 2000).

TP reseptör antagonistleri, aspirine kıyasla birtakım avantajlara sahiptir. Aspirinin dozu artırıldığında TxA_2 ile birlikte PGI_2 düzeylerinde de azalmaya neden olmaktadır, TP reseptör antagonistlerinin ise PGI_2 üzerine bir etkisi bulunmamaktadır (Knapp ve ark. 1988; Patscheke 1990). İzoprostanlar, endojen TP reseptör agonistleridir ve etkileri TP reseptör antagonistleri ile engellenmektedir. Diğer taraftan aspirin, izoprostanların etkilerini inhibe edememektedir (Gardan ve ark. 2000). Ayrıca TP reseptör antagonistleri, aspirinden farklı olarak kardiyoprotektif etkilere sahiptir (Jones ve ark. 2009). TP reseptör antagonistlerinin (BAY u3405, GR32191) hem aspirine hem de TxS inhibitörlerine kıyasla trombosit agregasyonunu daha etkin bir şekilde inhibe ettiğini gösterilmiştir (Escolar ve ark. 1998; Watts ve ark. 1989; Watts ve ark. 1989). Fakat bir dezavantaj olarak, TxS inhibitörlerine kıyasla TP reseptör antagonistleri anti-agregan özellikteki prostanooidlerin düzeyinde artışa neden olmamaktadır (Vermeylen ve Deckmyn 1992). Öte yandan, PERFORM çalışmasına göre, 20.000 inmeli hasta arasında serebrovasküler ve kardiyovasküler olayların sekonder önlenmesinde TP reseptör antagonisti olan terutrobanın aspirine kıyasla bir üstünlüğü bulunmamaktadır (Davı ve ark. 2012). Bu sebeplerden dolayı, son yıllarda yapılan çalışmalarda hem TxS inhibitörü hem de TP reseptör antagonisti etkili yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir.

2.4.3. Çift Etkili TP Reseptör Antagonistleri ve TxS İnhibitörleri

TxS inhibitörleri ve TP reseptör antagonistlerinin dezavantajları göz önüne alındığında çift etkili ilaçların daha olumlu etkilere aracılık edebileceği düşünülmüştür (Vermylen ve Deckmyn 1992).

Çift etkiye sahip bir ilaç olan ridogrel, periferik arter hastalığı olan kişilerde hem trombositlerin agregasyonunu inhibe etmekte hem de trombositlerde kanama zamanını önemli ölçüde azaltmaktadır (Hoet ve ark. 1990). Yapılan *in vitro* ve *ex vivo* çalışmalarda, çift etkiye sahip bir ilaç olan BM-573'ün, TxA₂'nin düzeylerinin arttığı bilinen kardiyovasküler modellerde etkili olduğu kanıtlanmıştır (Dogné ve ark. 2004; Ghuysen ve ark. 2004). Ayrıca, apolipoprotein E-geni silinmiş (ApoE-KO) farelerde hem akut hem de kronik BM-573 uygulanması, endotel bağımlı gevşeme yanıtını arttırmakta ve aterosklerozun erken evrelerinde sistolik kan basıncının artmasını önlemektedir (Romero ve ark. 2016).

Diğer çift etkili ilaç olan EV-077, hem *in vitro* çalışmalarda AA veya U46619'a yanıt olarak (Sakariassen ve ark. 2012; Tello-Montoliu ve ark. 2012; Fontana ve ark. 2011) hem de *in vivo* çalışmalarda oral uygulamadan sonra trombosit agregasyonunu inhibe etmiştir (Richardson ve ark. 2013). Fakat, vasküler tonus üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

‘ADInstruments Powerlab Chart 5 for Windows’ yazılım programı

Buzdolabı ve derin dondurucu (+4°C, -20 °C, -80°C, Arçelik, Daihan)

Distile su cihazı (Milipore®)

Cerrahi malzeme (ince makas, pens)

Jaketli tip (çift duvarlı) izole organ banyosu

Mikropipet 1-10, 5-50, 50-100, 100-1000 µl

Paslanmaz çelikten L-Şeklindeki doku tutucuları

Poligraf (Powerlab ADInstruments®)

Termostatlı sirkülasyonlu su banyosu (Grant®)

Vorteks (IKA®)

Yatay çalkalayıcı

%5 CO₂ + % 95 O₂ içeren gaz karışım tüpü

2.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Hazırlanışları

Araşidonik asit (Cayman®): Stok çözeltisi 10⁻² M olarak etanolde hazırlanmıştır.

Aspirin: Stok çözeltisi 10⁻¹ M olarak dimetil sülfoksitte (DMSO) hazırlanmıştır.

BAY u3405 [3(R)-3-(4-florofenilsulfonamido)–1,2,3,4-tetrahidro-9

karbozolpropanoik asid] (TP reseptör antagonisti, Cayman®): Stok çözeltisi 10⁻² M olarak etanolde hazırlanmıştır.

CAY10441 (IP reseptör antagonisti, Cayman®): Stok çözeltisi 10⁻² M olarak etanolde hazırlanmıştır.

Fenilefrin (Fluka®): Stok çözeltisi 10⁻² M olarak distile suda çözülerek hazırlanmıştır.

Furegrelat (TxS inhibitörü, Cayman®): Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlanmıştır.

GW627368X (EP4 reseptör antagonisti, Cayman®): Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak etanolde hazırlanmıştır.

Potasyum Klorür (KCl, Merck®): Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlanmıştır.

PGE₂ (Cayman®): Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak etanolde çözülerek hazırlanmıştır.

PGF_{2α}: Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlanmıştır.

U46619 (TP reseptör agonisti, Cayman®): Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak etanolde hazırlanmıştır.

2.3. İzole Organ Banyosu Çalışmaları

Deneyden önce izole organ banyosunun kalibrasyonu yapılır. Her bir transdüserin ucuna 10 gramlık ağırlık asılıp, sistem üzerinden bu takılan ağırlığın 10 grama eşitlenmesi yapılarak tüm kanalların kalibrasyonu yapılır. Her bir banyonun içerisine taze olarak hazırlanan Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisi 10 ml olacak şekilde ilave edilir. Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinin 2 litresi için kullanılan kimyasal madde miktarlarının gram (g) cinsinden değerleri şu şekildedir: NaCl; 13,850, KCl; 0,744, NaHCO₃; 4,2, MgSO₄.7H₂O; 0,591, CaCl₂; 0,421, KH₂PO₄; 0,326, Glukoz; 4,003, Disodyum EDTA; 0,01498.

2.3.1. Dokuların Hazırlanışı

Çalışmada kullanılan SV ve IMA preparatları, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi bölümünde yapılan koroner bypass operasyonlarından temin edilmiştir. İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Etik kurul izni alınmıştır (Etik kurul no: B 08.06 YÖK 2.İ.Ü.E.50.0.05.00/8). +4 °C'deki izotonik solüsyon içerisinde laboratuvara getirilen SV ve IMA preparatları 2-3 mm'lik halkalar şeklinde dokunun endoteline ve düz kasına zarar

verilmeden dikkatlice temizlenip kesilmiştir. Hazır hale gelen halkalar L-şeklindeki paslanmaz çelik tutuculara paralel şekilde geçirilerek 37 °C'deki ve %5 CO₂+ %95 O₂ ile havalandırılan izole organ banyosuna takılmıştır. Takılma aşamasında tutucuların bir ucu organ banyosu içerisinde bulunan kancaya diğer ucu ise transdüserin ucunda bulunan kancaya takılarak sabitlenmiştir. İzole SV ve IMA preparatlarının endotel fonksiyonu test edilmiştir. Bu amaçla dokular fenilefrin ile submaksimal olarak kastırılmış ve kasılma cevabı platoya ulaştıktan sonra endotel bağımlı gevşetici bir ajan olan Ach (10⁻⁸ -10⁻⁴M) artan konsantrasyonlarda kümülatif olarak uygulanmıştır (E_{max} IMA: %70,13±25,13 SV: %17,81±3,7). Dokular organ banyosuna yerleştirdikten sonra SV 2 g'lık, IMA ise 1 g'lık ön gerim altında 1.30-2 saat içerisinde her 15 dakikada bir organ banyosunun içerisindeki çözelti yenilenerek ve ön gerimler yeniden ayarlanarak dengelenmeye bırakılmıştır. Dengelenme sağlandıktan sonra KCI (40mM) ile 20'şer dakika ara ile iki defa kastırılarak standardize edilmiştir. Her bir kastırma sonrası organ banyosu platoya ulaştıktan sonra en az 3 kez yıkanarak bazal tonusa ulaşması sağlanmıştır. Her doku örneğinden 4-8 preparat hazırlanmıştır. KCI kasılma yanıtı 1 gramın altında olan dokular çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.3.2. Deney Protokolü

İzole SV ve IMA preparatları vasküler tonusun düzenlenmesinde TxA₂ yolağının rolünün belirlenmesine yönelik olarak TP reseptör antagonisti BAY u3405 (10 µM, 30 dakika), TxS inhibitörü furegrelat (10 µM, 30 dakika) veya COX inhibitörü aspirin (10 µM) ile 30 dakika inkübe edilmiştir. Ardından PGE₂ (10⁻⁹-10⁻⁵ M), PGF_{2α} (10⁻⁸-10⁻⁴ M), TP reseptör agonisti U46619 (10⁻¹⁰-3.10⁻⁷ M), fenilefrin (10⁻⁸-10⁻⁴ M) ve AA (10⁻⁵-10⁻⁴ M) kümülatif olarak artan dozlarda uygulanmıştır. TxS inhibitörü varlığında diğer prostanoidlerin yönüne bir kayma gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek için greft materyalleri TxS inhibitörü ile birlikte PGI₂ reseptör antagonisti (CAY10441, 1µM) ve PGE₂ (EP4) reseptör antagonisti (GW627368X, 1µM) inkübe edilerek PGE₂ kümülatif olarak artan dozlarda uygulanmıştır.

2.4. İstatistiksel analiz

Spazmojenlerin kastırıcı etkisi KCl'ye göre “% kasılma” üzerinden değerlendirilmiştir. “% kasılma” değerinin belirlenebilmesi için 40 mM KCl'nin o dokuda oluşturduğu kasılma cevabı “%100” olarak alınıp kasılma cevaplarının yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır.

Kasılma yönünde etki gösteren maddelerin “EC₅₀” (maksimum kasılma veya gevşemenin %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu) değerleri probit regresyon analizi ile her konsantrasyon cevap eğrisi için tek tek hesaplanıp, ortalamaları alınmıştır ve “-logM” olarak ifade edilmektedir. Uygulanan kastırıcı ajanın oluşturduğu maksimum kasılma cevabı “E_{maks}” olarak ifade edilmektedir. Deneylerdeki “n” sayısı dokuların alındığı hasta sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar “ortalama ± SE (st. hata)” şeklinde verilmiştir.

Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student's t-testi (gruplar arası farkın anlamlılık testi) ile çift yönlü varyans analizi (ANOVA) ve sonrasında Bonferroni yapılmaktadır. 0,05'den küçük “p” değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

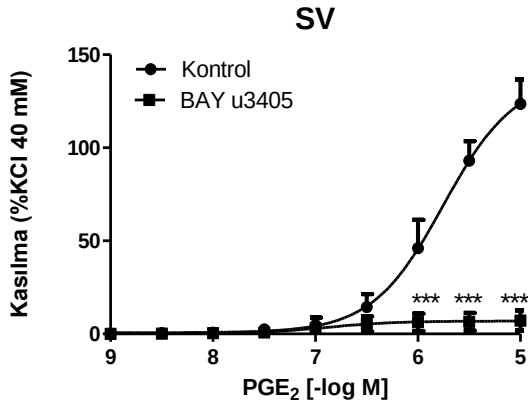
Deneylerde 18 kadın (%25) 54 erkek olmak üzere toplam 72 hastadan alınan koroner arter bypass greftleri ile çalışılmıştır. Yaş ortalamaları $61,38 \pm 1,10$ 'dır. Kilo ortalamaları $78,15 \pm 1,81$ 'dir. 26 hastada (%36) hipertansiyon, 28 hastada (%39) hiperlipidemi, 33 hastada (%45) diyabet, 20 hastada (%28) daha önce geçirilmiş MI bulunmaktadır. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

4.2. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi

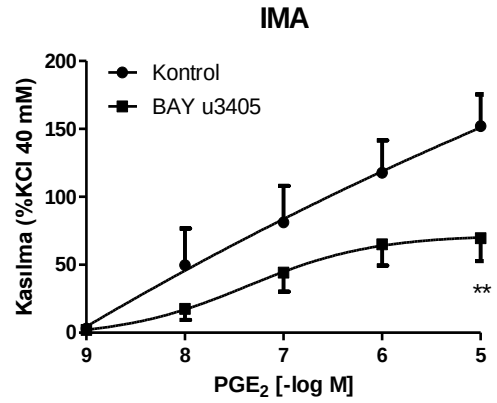
4.2.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında PGE₂ konsantrasyon bağımlı (10^{-9} - 10^{-5} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonisti (BAY u3405, 10 μ M) ile inkübasyon, PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını tamamen inhibe ederek, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-1, A). İzole IMA preparatlarında TP reseptör antagonisti (BAY u3405, 10 μ M) PGE₂'nin oluşturduğu E_{maks} değerlerinde %50 oranında bir azalmaya aracılık ederek, anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-1, B). PGE₂'nin oluşturduğu maksimum kastırıcı etki (E_{maks}) ve pEC₅₀ değerleri (SV: Tablo 4-2'de, IMA: Tablo 4-5'te) verilmiştir.

A



B

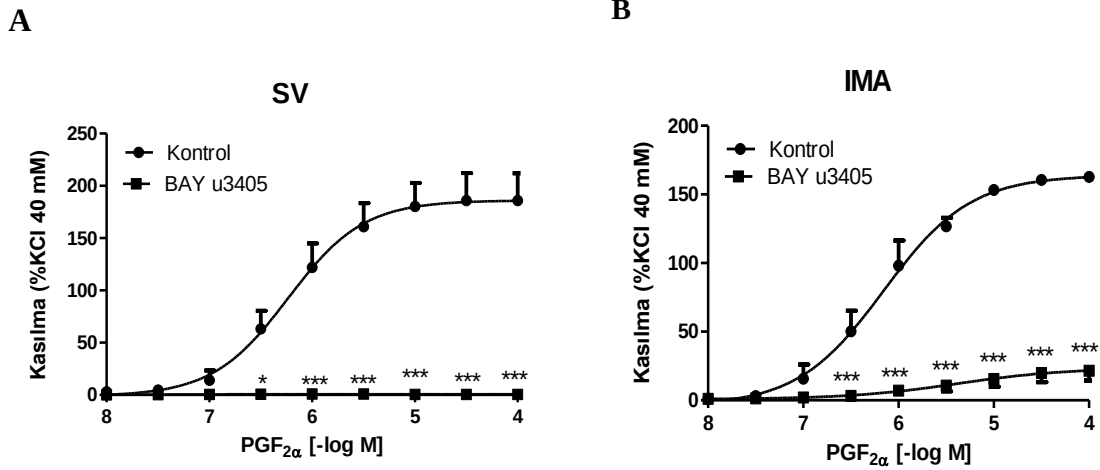


Şekil 4-1: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE₂'nin (10^{-9} - 10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonisinin (BAY u3405 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=5).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. **p<0,01, ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.2.2. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonisinin PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında PGF_{2 α} konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmıştır. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonisti (BAY u3405, 10 μ M) ile inkübasyon, PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını inhibe ederek, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-2, A-B). PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri (SV: Tablo 4-2'de, IMA: Tablo 4-5'te) verilmiştir.

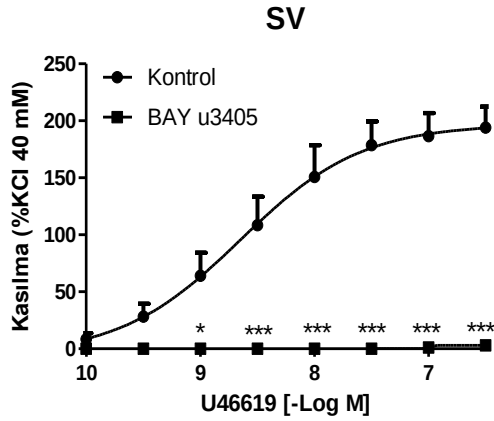


Şekil 4-2: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGF_{2α}'nın (10⁻⁸-10⁻⁴ M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405 10 µM, 30 dakika) etkisi (n=4-5).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: Hasta sayısını göstermektedir.

4.2.3. İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonistinin TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV preparatlarında U46619 konsantrasyon bağımlı (10⁻¹⁰-3.10⁻⁷ M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonisti (BAY u3405, 10 µM) ile inkübasyon, U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını tamamen inhibe ederek, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-3). U46619'un oluşturduğu E_{max} ve pEC₅₀ değerleri Tablo 4-2'de verilmiştir.

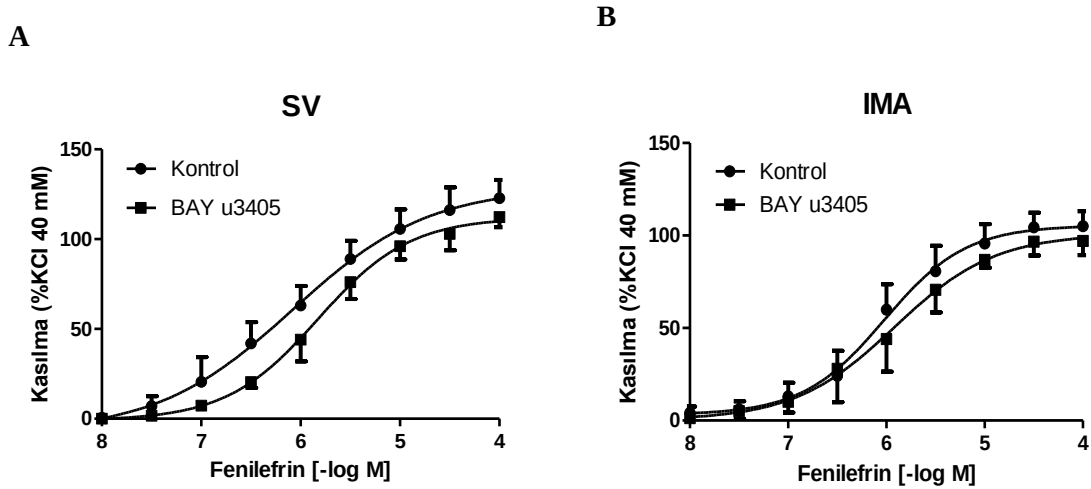


Şekil 4-3: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un (10^{-10} - 3.10^{-7} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=5).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: Hasta sayısını göstermektedir.

4.2.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında fenilefrin konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. Hem SV hem de IMA preparatlarının TP reseptör antagonisti (BAY u3405, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-4, A-B). Fenilefrinin oluşturduğu E_{maks} ve pEC_{50} değerleri (SV:Tablo 4-2'de, IMA:Tablo 4-5'te) verilmiştir.



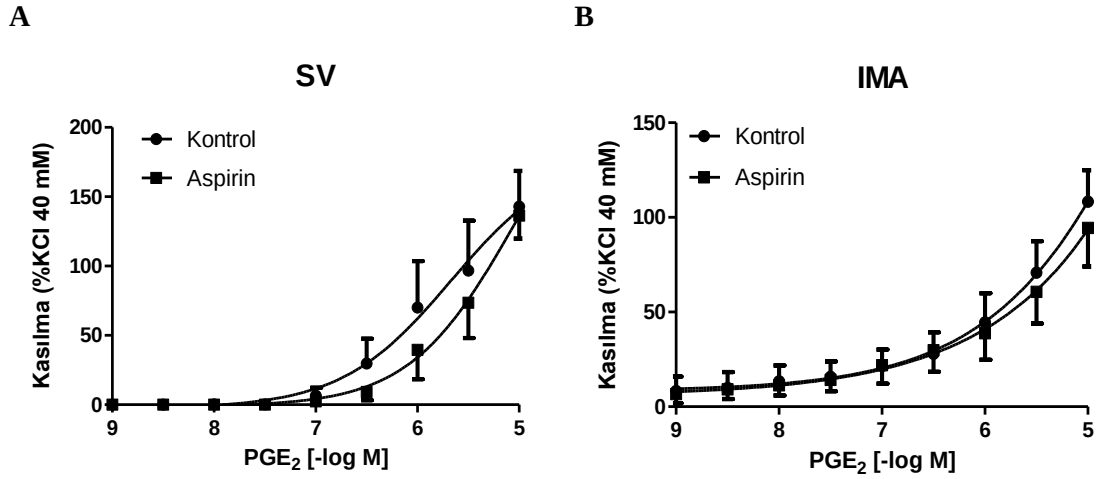
Şekil 4-4: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin (10^{-8} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonistinin (BAY u3405 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=4).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: Hasta sayısını göstermektedir.

4.3. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi

4.3.1. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında PGE₂ konsantrasyon bağımlı (10^{-9} - 10^{-5} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. Hem SV hem de IMA preparatlarının COX inhibitörü (aspirin, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-5, A-B). PGE₂'nin oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri (SV: Tablo 4-3'te, IMA: Tablo 4-6'da) verilmiştir.

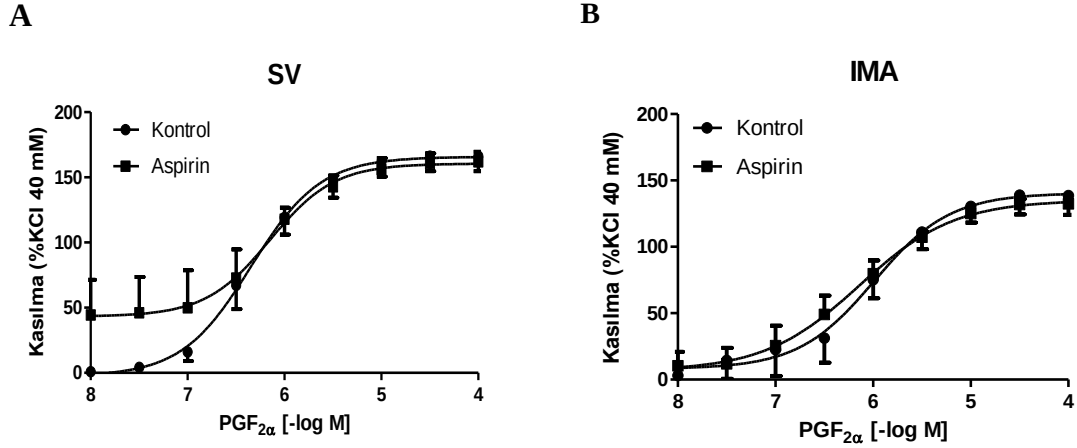


Şekil 4-5: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE₂'nin (10^{-9} - 10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=4-5).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.3.2. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında PGF_{2 α} konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. Hem SV hem de IMA preparatlarının COX inhibitörü (aspirin, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-6, A-B). PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri (SV: Tablo 4-3'te, IMA: Tablo 4-6'da) verilmiştir.

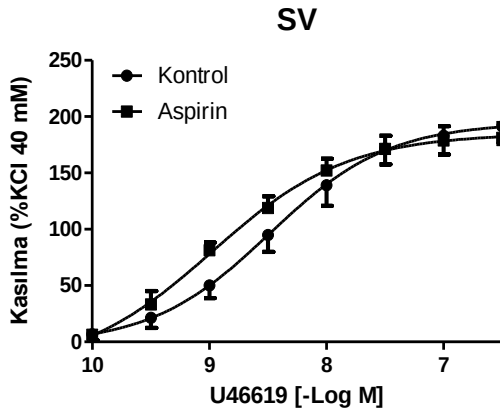


Şekil 4-6: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGF_{2α}'nın (10^{-8} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=5).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.3.3. İzole SV preparatlarında aspirinin TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV preparatlarında U46619 konsantrasyon bağımlı (10^{-10} - 3.10^{-7} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV preparatlarının COX inhibitörü (aspirin, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmazken, pEC₅₀ değerlerinde ise anlamlı düzeyde artmaya neden olmuştur (Şekil 4-7). U46619'un oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri Tablo 4-3'te verilmiştir.



Şekil 4-7: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un (10^{-10} - 3.10^{-7} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=5).

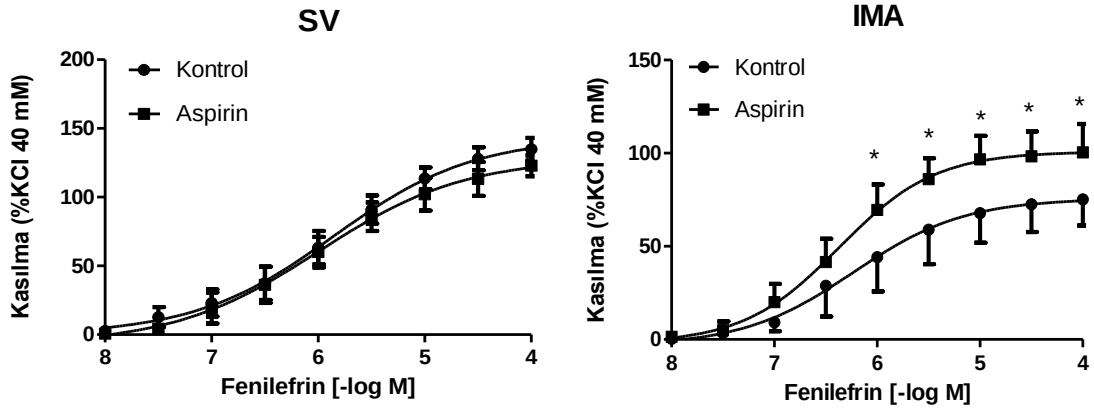
Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: Hasta sayısını göstermektedir.

4.3.4. İzole SV ve IMA preparatlarında aspirinin fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında fenilefrin konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmıştır. İzole SV preparatlarının COX inhibitörü (aspirin, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-8, A). Öte yandan, izole IMA preparatlarının COX inhibitörü (aspirin, 10 μ M) ile inkübe edilmesi ise, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artmaya neden olmuştur (Şekil 4-8, B). Fenilefrinin oluşturduğu E_{maks} ve pEC_{50} değerleri (SV:Tablo 4-3'te, IMA:Tablo 4-6'da) verilmiştir.

A

B



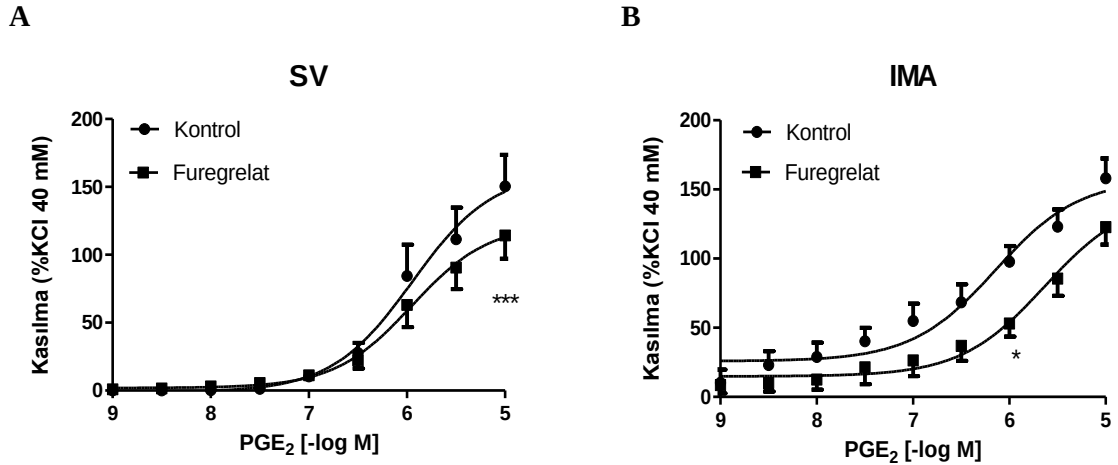
Şekil 4-8: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin (10^{-8} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine COX inhibitörünün (aspirin 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=4-6).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. *p<0,05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine etkisi

4.4.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında PGE₂ konsantrasyon bağımlı (10^{-9} - 10^{-5} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. Hem SV hem de IMA preparatlarının TxS inhibitörü (furegrelat, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-9, A-B). PGE₂'nin oluşturduğu E_{max} ve pEC₅₀ değerleri (SV:Tablo 4-4'te, IMA:Tablo 4-7'de) verilmiştir.

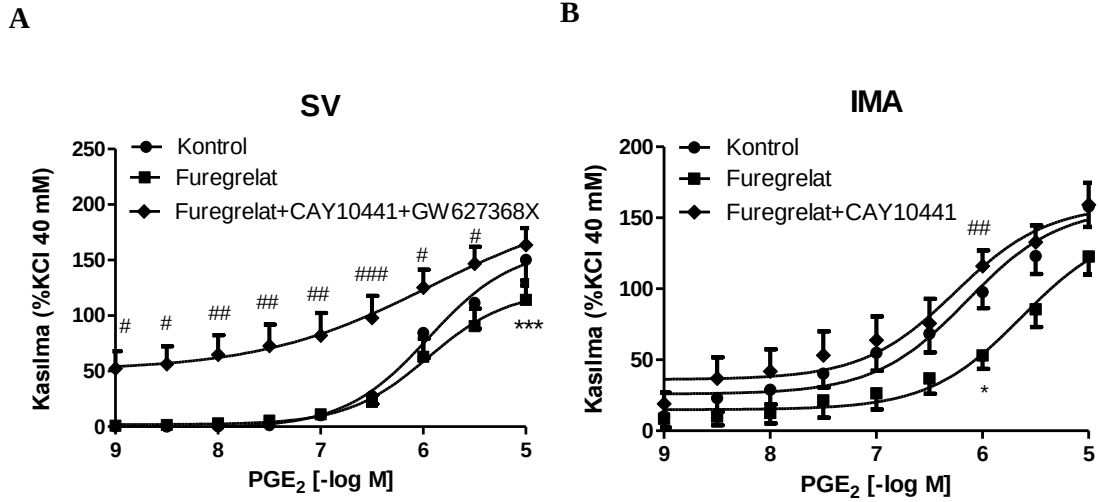


Şekil 4-9: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE₂'nin (10^{-9} - 10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=4-6).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.4.1.1. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisinde PGI₂ ve PGE₂ reseptör antagonistlerinin rolü

İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı (10^{-9} - 10^{-5} M) kasılma yanıtları üzerine etkisinde PGI₂ ve PGE₂ reseptör antagonistlerinin rolü incelenmiştir. İzole SV preparatlarının TxS inhibitörüne (furegrelat, 10 μ M) ek olarak PGI₂ reseptör antagonisti (CAY10441, 1 μ M) ve PGE₂ reseptör antagonisti (GW627368X, 1 μ M) ile inkübe edilmesi PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında sadece furegrelat ile inkübe edilen preparatlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışa neden olmuştur. Benzer şekilde, izole IMA preparatlarının, TxS inhibitörüne (furegrelat, 10 μ M) ek olarak PGI₂ reseptör antagonisti (CAY10441, 1 μ M) ile inkübe edilmesi, PGE₂'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında sadece furegrelat ile inkübe edilen preparatlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-10, A-B). PGE₂'nin E_{max} ve pEC₅₀ değerleri (SV:Tablo 4-4'te, IMA:Tablo 4-7'de) verilmiştir.

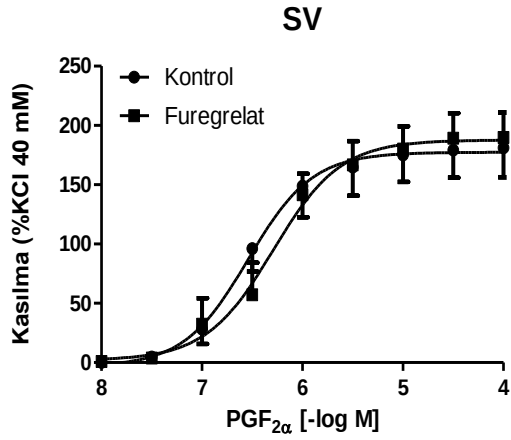


Şekil 4-10: A. İzole safen ven (SV) ve B. İnternal mamariyal arter (IMA) preparatlarında PGE₂'nin (10^{-9} - 10^{-5} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörü (furegrelat, 10 μ M), PGI₂ reseptör antagonisti (CAY10441, 1 μ M) ve PGE₂ (EP4) reseptör antagonisinin (GW627368X, 1 μ M) etkisi (n=4-6).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, ***p<0,001 kontrol grubuna, #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 ise, furegrelat grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.4.2. İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV preparatlarında PGF_{2 α} konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV preparatlarının TxS inhibitörü (furegrelat, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-11). PGF_{2 α} 'nın oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri Tablo 4-4'te verilmiştir.

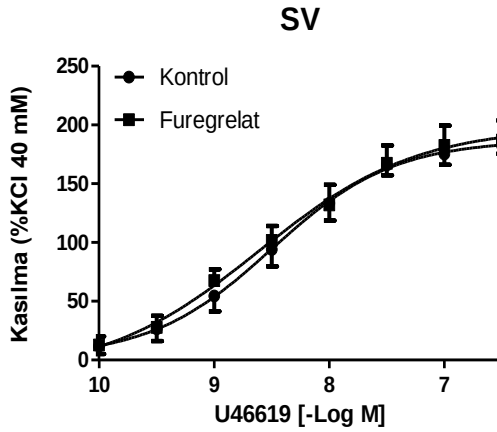


Şekil 4-11: İzole safen ven (SV) preparatlarında PGF_{2α}'nın (10^{-8} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=4).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: hasta sayısını göstermektedir.

4.4.3. İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün TP reseptör agonisti U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV preparatlarında U46619 konsantrasyon bağımlı (10^{-10} - 3.10^{-7} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV preparatlarına TxS inhibitörü (furegrelat, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, U46619'un oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-12). U46619'un oluşturduğu E_{maks} ve pEC₅₀ değerleri Tablo 4-4'te verilmiştir.



Şekil 4-12: İzole safen ven (SV) preparatlarında U46619'un (10^{-10} - 3.10^{-7} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=5).

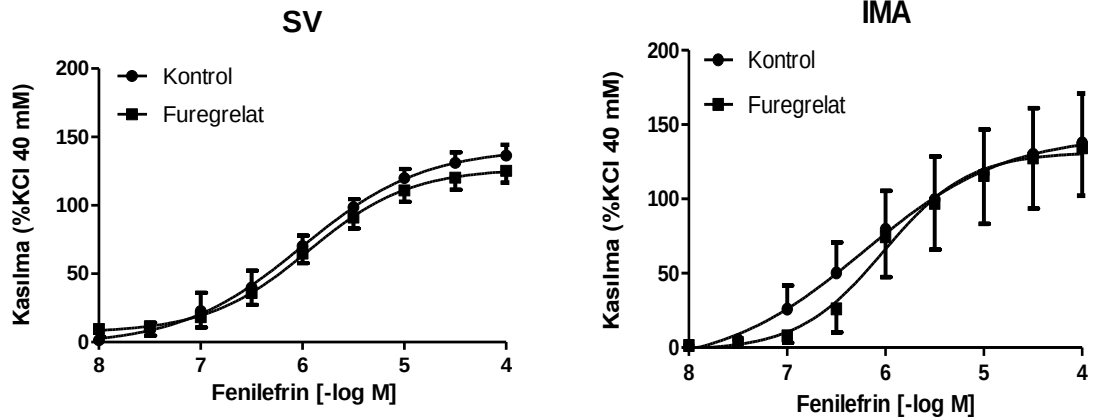
Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n: Hasta sayısını göstermektedir.

4.4.4. İzole SV ve IMA preparatlarında TxS inhibitörünün fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtları üzerine etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında fenilefrin konsantrasyon bağımlı (10^{-8} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. Hem SV hem de IMA preparatlarının TxS inhibitörü (furegrelat, 10 μ M) ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır (Şekil 4-13, A-B). Fenilefrinin oluşturduğu E_{maks} ve pEC_{50} değerleri (SV:Tablo 4-4'te, IMA:Tablo 4-7'de) verilmiştir.

A

B

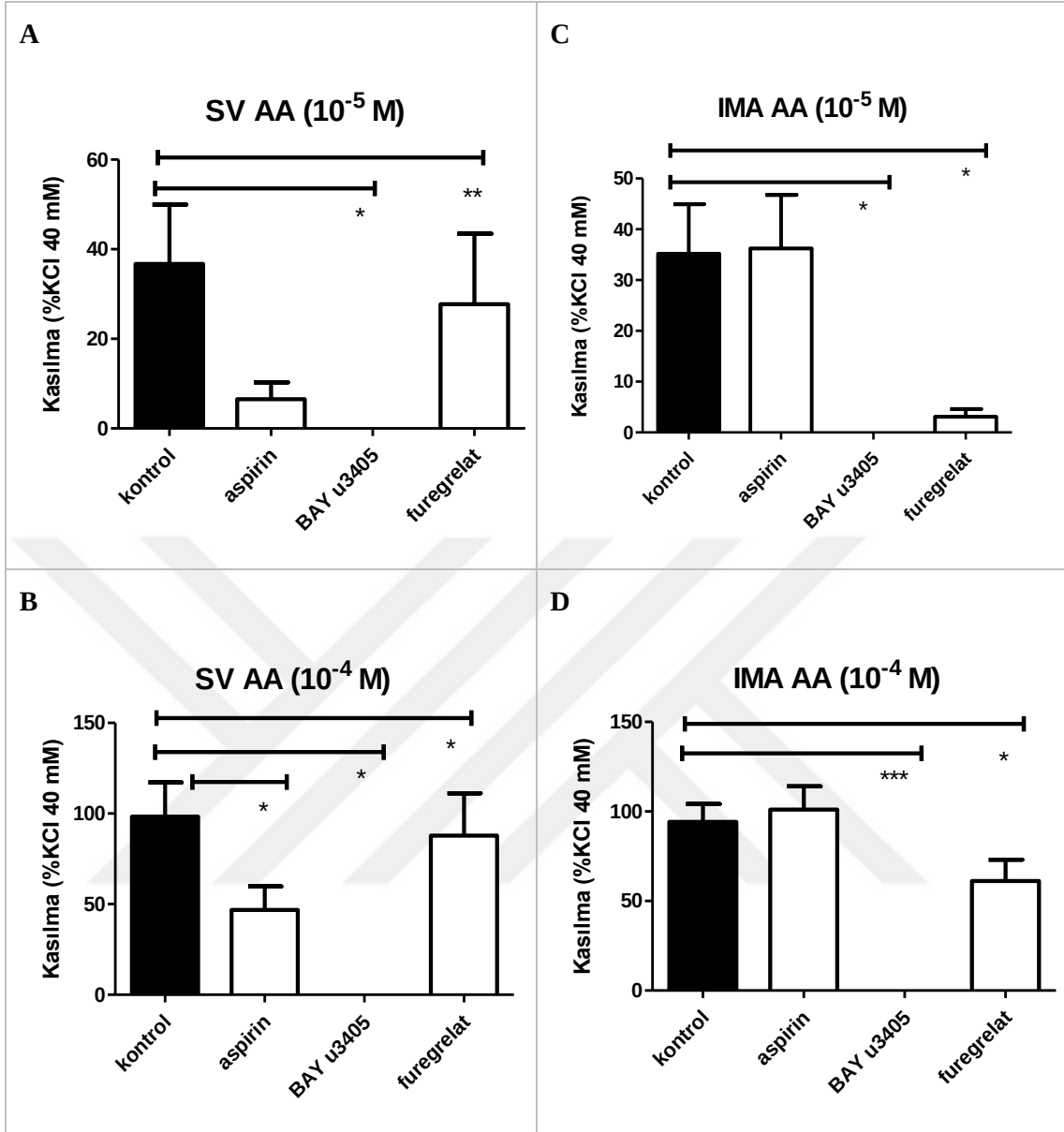


Şekil 4-13: A. İzole safen ven (SV) ve B. internal mamariyal arter (IMA) preparatlarında fenilefrinin (10^{-8} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TxS inhibitörünün (furegrelat $10 \mu\text{M}$, 30 dakika) etkisi (n=4).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. n:Hasta sayısını göstermektedir.

4.5. İzole SV ve IMA preparatlarında araşidonik asidin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonisti, aspirin ve TxS inhibitörünün etkisi

İzole SV ve IMA preparatlarında AA (10^{-5} - 10^{-4} M) kasılma yanıtı oluşturmuştur. İzole SV ve IMA preparatlarının TP reseptör antagonisti (BAY u3405, $10 \mu\text{M}$) ile inkübe edilmesi, AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını tamamen inhibe ederek, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Ayrıca, TxS inhibitörü (furegrelat, $10 \mu\text{M}$) ile inkübe edilmesi, AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Öte yandan, COX inhibitörü (aspirin, $10 \mu\text{M}$) ile inkübasyon, sadece SV preparatlarında AA'nın (10^{-4} M) konsantrasyonda oluşturduğu kasılma yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-14).



Şekil 4-14: İzole safen ven (SV) (A, B) ve internal mamariyal arter (IMA) (C, D) preparatlarında araşidonik asidin (AA) (10^{-5} - 10^{-4} M) oluşturduğu kasılma yanıtları üzerine TP reseptör antagonisti (BAY u3405 10 μ M, 30 dakika), COX inhibitörü (aspirin 10 μ M, 30 dakika) ve TxS inhibitörünün (furegrelat 10 μ M, 30 dakika) etkisi (n=6-12).

Kasılma yanıtları % KCl 40 mM olarak hesaplanmış ve ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edilmiştir. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablolar

Tablo 4-1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların özellikleri	n±standart hata
Cinsiyet	
Kadın	18
Erkek	54
Yaş (yıl)	61,38±1,10
Kilo (kg)	78,15±1,81
Boy (cm)	166,6±0,96
Kan Basıncı (mmHg)	
SBP	126,7±3,79
DBP	77,48±1,82
CRP (mg/L)	12,80±2,30
HbA1c (mmol/mol)	7,10±0,37
HDL-K (mmol/L)	40,88±1,48
LDL-K (mmol/L)	137,0±5,80
Total kolesterol (mmol/L)	203,2±7,07
KAH gelişen damar sayısı	3,10±0,11
Daha önce geçirilmiş MI	20
Hastalıklar	
Hipertansiyon	26
Hiperlipidemi	28
Tip 1 diyabet	6
Tip 2 diyabet	27
Stabil angina	16
Unstabil angina	16
Kullanılan İlaçlar	
Aspirin	26
ACE inh veya ARB	15
Ca ⁺² kanal blokerleri	7
İnsülin ya da oral antidiyabetik ilaç	20
Nitrat	3
Beta blokerler	19
Statin	7

CRP: C reaktif protein, HbA1c: hemoglobin A1c, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim , ARB: anjiyotensin reseptör blokerleri, SBP: sistolik kan basıncı, DBP: diyastolik kan basıncı, LDL-K: düşük dansiteli kolesterol HDL-K: yüksek dansiteli kolesterol, MI: miyokard infarktüsü. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-2: İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	5,66±0,18	123,62±13,02	5
PGE ₂	BAY u3405	-	7,24±5,40***	5
PGF _{2α}	Kontrol	6,25±0,08	185,90±26,11	5
PGF _{2α}	BAY u3405	-	0,53±0,53***	5
U46619	Kontrol	8,60±0,17	194,05±18,38	5
U46619	BAY u3405	-	3,10±1,96***	5
Fenilefrin	Kontrol	5,95±0,06	122,81±10,17	4
Fenilefrin	BAY u3405	5,83±0,15	112,30±5,65	4

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCl cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-3: İzole SV preparatlarında COX inhibitörünün (aspirin) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	5,91±0,32	142,96±25,68	4
PGE ₂	Aspirin	5,27±0,47	136,47±16,70	5
PGF _{2α}	Kontrol	6,49±0,15	166,74±8,92	5
PGF _{2α}	Aspirin	6,15±0,19	162,50±5,93	5
U46619	Kontrol	8,50±0,14	191,35±15,69	5
U46619	Aspirin	9,00±0,11**	181,12±13,08	5
Fenilefrin	Kontrol	5,70±0,15	134,85±8,26	6
Fenilefrin	Aspirin	5,09±1,04	122,86±7,57	6

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCl cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. **p<0,01 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-4: İzole SV preparatlarında TxS inhibitörünün (furegrelat) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	5,91±0,31	150,39±23,12	6
	Furegrelat	6,15±0,25	114,25±17,22***	6
	Furegrelat+CAY10441+ GW627368X	6,21±0,24	163,74±15,02	5
PGF _{2α}	Kontrol	6,50±0,15	181,12±24,76	4
PGF _{2α}	Furegrelat	6,15±0,19	189,94±21,00	4
U46619	Kontrol	8,52±0,14	182,65±7,08	5
U46619	Furegrelat	8,57±0,12	187,11±16,67	5
Fenilefrin	Kontrol	5,91±0,01	136,40±7,80	4
Fenilefrin	Furegrelat	5,92±0,11	125,24±8,64	4

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCl cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. *** $p<0,001$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. CAY10441: PGI₂ reseptör antagonisti, GW627368X : PGE₂ (EP4) reseptör antagonisti. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-5: İzole IMA preparatlarında TP reseptör antagonistinin (BAY u3405) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	6,38±0,37	152,00±23,38	5
PGE ₂	BAY u3405	7,28±0,20	69,60±16,86**	5
PGF _{2α}	Kontrol	6,21±0,21	162,67±2,55	4
PGF _{2α}	BAY u3405	-	21,53±7,14***	4
Fenilefrin	Kontrol	6,02±0,22	105,04±08,11	4
Fenilefrin	BAY u3405	5,96±0,27	97,02±7,61	4

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCI cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. **p<0,01, ***p<0,001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-6: İzole IMA preparatlarında COX inhibitörünün (aspirin) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerleri üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	5,33±0,10	97,42±16,38	4
PGE ₂	Aspirin	5,29±0,08	94,39±20,36	5
PGF _{2α}	Kontrol	5,92±0,06	138,63±14,49	5
PGF _{2α}	Aspirin	6,29±0,19	132,37±4,19	5
Fenilefrin	Kontrol	5,77±0,32	75,20±14,04	4
Fenilefrin	Aspirin	6,16±0,25	100,49±15,21*	4

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCI cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. *p<0,05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. n: hasta sayısını göstermektedir.

Tablo 4-7: İzole IMA preparatlarında TxS inhibitörünün (furegrelat) çeşitli spazmojenlerin oluşturduğu maksimum kasılma (E_{maks}) ve pEC_{50} değerler i üzerine etkisi

Agonist	İnkübasyon	pEC_{50}	E_{maks}	n
PGE ₂	Kontrol	5,36±0,20	158,02±14,46	4
PGE ₂	Furegrelat	4,89±0,35	122,71±12,65*	5
PGE ₂	Furegrelat+CAY10441	5,86±0,31	159,30±15,31 ^{##}	6
Fenilefrin	Kontrol	6,10±0,37	137,80±32,98	4
Fenilefrin	Furegrelat	5,80±0,27	134,41±32,30	4

E_{maks} : maksimum kasılma yanıtının % 40 mM KCl cinsinden değeridir ve ortalama±SEM olarak ifade edilmiştir. pEC_{50} : maksimum kasılmanın %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu. * $p<0,05$ kontrol grubuna göre, ## $p<0,01$ ise furegrelat grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmektedir. CAY10441: PGI₂ reseptör antagonisti. n: hasta sayısını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

KAH, dünyada en sık görülen mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir (Quertermous ve Ingelsson 2016). KAH tedavisinde önemli bir cerrahi yaklaşım olan koroner arter bypass operasyonunda greft materyali olarak SV ve IMA sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner arter bypass operasyonu sonrasında kullanılan antitrombotik ilaç olan aspirinin, TxA_2 sentezini inhibe ederek SV ve IMA gibi bypass greft materyallerinin açık kalma oranını arttırdığı bilinmektedir (Zimmermann ve ark. 2008). TxA_2 , TP reseptörü aracılığı ile vazokonstriktör yanıtı ve trombositlerin agregasyonuna aracılık etmektedir. Koroner arter bypass operasyonu sonrasında TxA_2 düzeyleri ile TP reseptör ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. TxA_2 'nin güçlü vazokonstriktör etkisi göz önünde bulundurulduğunda greft materyallerinde, TxA_2 'nin TP reseptörü aracılığı ile vazospazm oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Aspirinin koroner arter bypass operasyonundan sonra kullanılması durumunda antitrombotik etkinliği tüm hastalarda aynı düzeyde görülmemekte ve uygun tedavi dozlarında kullanılmasına rağmen trombotik veya embolik vasküler olay yaşayan hastaların olduğu bildirilmektedir. Bu durum, 'aspirin direnci' olarak isimlendirilmektedir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında koroner arter hastalığı bulunan kişilerde %22,4 oranında 'aspirin direnci' geliştiği ve bu hastalarda aspirinin etkisiz kaldığı tespit edilmiştir (Zimmermann ve ark. 2008). Koroner arter bypass operasyonu sonrasında ise ölçüm yapılan güne (1-15 gün) bağlı olarak hastaların %10 ile >%90'ı arasında 'aspirin direncinin' olduğu tespit edilmiştir (Zimmermann ve ark. 2008). Bunun dışında, aspirinin yüksek dozda kullanılması, kardiyovasküler sistem üzerine birçok koruyucu etkisi olduğu bilinen PGI_2 'nin düzeylerinde de azalmaya neden olmaktadır (Tohgi ve ark. 1992). Bu nedenlerden dolayı, TxA_2 sentezini veya fizyolojik etkisini direkt olarak inhibe eden yeni terapötik yaklaşımlara olan gereksinim artmaktadır. Bu amaçla geliştirilen TxS inhibitörleri, TP reseptör antagonistleri veya çift etkili yeni terapötik yaklaşımlar, kardiyovasküler hastalıkların tedavisine yönelik ilaç geliştirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Belirtilen ajanların trombosit agregasyonu üzerine etkileri değerlendirilmiş olmasına rağmen, insan kaynaklı damarlarda vasküler tonusun kontrolündeki rolleri bilinmemektedir. Bu amaçla çalışmamızda koroner arter

bypass greft materyalleri olarak kullanılan SV ve IMA preparatlarında vasküler tonusun kontrolünde TxA_2 yolağının rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda aspirin ile karşılaştırmalı olarak TP reseptör antagonisti (BAY u3405) ve TxS inhibitörünün (furegrelat) PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, U46619, fenilefrin gibi çeşitli spazmojenlere karşı gelişen vasküler reaktivite üzerine etkisi incelenmiştir. Ayrıca endojen prostanoit oluşumuna aracılık eden eikozanoid prekürsörü olan AA'nın oluşturduğu vasküler yanıtta bu üç ajanın etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın ilk kısmında, TP reseptör antagonisti BAY u3405'in PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, fenilefrin ve U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bulgularımız izole SV ve IMA preparatlarında PGE_2 'nin konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. İzole SV preparatlarında TP reseptör antagonisti (BAY u3405) ile inkübasyon, PGE_2 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını tamamen inhibe etmektedir. Öte yandan, izole IMA materyallerinde ise, BAY u3405 uygulaması PGE_2 'nin oluşturduğu E_{maks} değerlerinde yaklaşık %50 oranında bir azalmaya aracılık etmektedir. Bulgularımız ile uyumlu olarak, Nabil ve arkadaşları IMA preparatlarında yürütmüş oldukları çalışmada TP reseptör antagonisti varlığında PGE_2 'nin indüklediği kasılma yanıtından EP3 reseptörünün sorumlu olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada, PGE_2 'nin SV preparatlarında EP1 ve EP3 reseptörü aracılığı ile kasılma yanıtı oluşturmadığı, önceden kastırılmış SV preparatlarında ise EP4 reseptörü aracılığı ile gevşeme yanıtına aracılık ettiği gösterilmiştir (Foudi ve ark. 2011). İnsan bronş ve uteroplasental arterinde yürütülen çalışmalarda GR32191, AH 23848 ve BM 13177 gibi diğer TP reseptör antagonistlerinin PGE_2 'nin indüklediği kasılma yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar bulgularımızı destekler niteliktedir (Armour ve ark. 1989; D. Svane 1992).

Bulgularımız, izole SV ve IMA preparatlarında $PGF_{2\alpha}$ 'nin konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonisti BAY u3405 ile inkübasyon, $PGF_{2\alpha}$ 'nin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarını inhibe ederek, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızda kasılma yanıtları SV preparatlarında tamamen inhibe olmakla birlikte IMA preparatlarında %22 oranındadır. Bu sonuç, $PGF_{2\alpha}$ 'nin SV

preparatında sadece TP reseptörü aracılığı ile, IMA'da ise TP reseptörüne ilaveten kasılmaya aracılık eden başka bir reseptörün (EP3 reseptörü) rolü olabileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz bulgular, diğer damarlarda yürütülen çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. İnsan kaynaklı pulmoner arter, bronş, omental arter, uteroplasental arter, el ven preparatlarında yürütülen çalışmalarda, TP reseptör antagonisti olan SQ 29548, GR32191B, AH23848 veya BAY u3405, $PGF_{2\alpha}$ 'nın indüklediği kasılması yanıtlarını anlamlı derecede inhibe etmiştir (Norel ve ark. 1991; Knight ve ark. 1997; B. Liu ve ark. 2019; He ve Yang 1995; Armour ve ark. 1989; R. A. Coleman ve Sheldrick 1989; D. Svane 1992; Arner ve ark. 1991). Ayrıca Liu ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmada $PGF_{2\alpha}$ 'nın TP reseptörü aracılığı ile vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. TP reseptör geni silinmiş farelerde yürütülen bu çalışmada $PGF_{2\alpha}$ 'nın oluşturduğu kasılma yanıtının önemli ölçüde azaldığı, hem TP hem de EP3 reseptör geni silinmiş farelerde ise tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (B. Liu ve ark. 2019).

Bulgularımız, izole SV preparatlarında U46619'un (10^{-10} - 3.10^{-7} M) konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda U46619'un gerek IMA'da gerekse SV'de güçlü vazokonstriktör yanıtı aracılık ettiği bilinmektedir (Matheis ve ark. 1995). Çalışmamızda kullanmış olduğumuz TP reseptör antagonisti BAY u3405, U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtını tamamen inhibe etmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç, diğer damarlarda yürütülen çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. İnsan veya deneysel hayvanlardan izole edilen çeşitli damar preparatlarında yürütülen çalışmalarda TP reseptör antagonisti olarak kullanılan SQ-30741, GR32191B, EP092, AH23848 ve BAY u3405; U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde inhibe etmektedir (Errasti ve ark. 2007; X. Norel ve ark. 1991; McKenniff ve ark. 1991; Vila ve ark. 2001; R. A. Coleman ve ark. 1994; He ve Yang 1995; R. A. Coleman ve ark. 1989; Armour ve ark. 1989; Templeton ve ark. 1991; Lumley ve ark. 1989; Folger ve ark. 1991b).

Bulgularımız izole SV ve IMA preparatlarında fenilefrinin konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Hem SV hem de IMA preparatlarının, TP reseptör antagonisti BAY u3405 ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu

konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. Bulgularımızdan farklı olarak, TP reseptör antagonisti SQ 29548'in diyabetik farelerden izole edilen mezenter arter preparatlarında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtını azalttığı gösterilmiştir (Pannirselvam ve ark. 2005). Bu sonuçlar, kullanılan damar preparatına, hastalık modeline ve deneysel protokollerdeki farklılıklara göre TP reseptörünün fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerindeki etkisinin değişebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde ise, COX inhibitörü olan aspirinin PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, U46619 ve fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerindeki etkisi incelenmiştir. İzole SV ve IMA preparatlarında, aspirin ile inkübasyon, PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ veya U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtlarını değiştirmemektedir. Bulgularımızdan farklı olarak, aspirinin (1.5 mg/kg/gün) *in vivo* olarak uygulanması sonucunda sıçan mezenterik arterinde U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtında anlamlı derecede azalma meydana gelmiştir (Osikoya ve ark. 2017). Öte yandan, izole SV preparatlarının aspirin ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında anlamlı bir değişikliğe neden olmazken, izole IMA preparatlarında anlamlı bir artmaya neden olmuştur. IMA ve SV arasında görülen bu farklılık, IMA'dan SV'ye göre daha yüksek oranda PGI_2 salıverilmesi ve IMA'nın endotel kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanabilir (Subramanian ve ark. 1986; Madan ve Sainani 2000). IMA'dan salıverilen yüksek orandaki PGI_2 'nin aspirin ile inhibe edilmesinin vasküler tonustaki artmaya aracılık edebileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada sıçanlara aspirin uygulanması ile fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtının değişmediği gösterilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda ise vasküler reaktivitede artma meydana gelmiştir (Rahmani ve ark. 1993). Bu çalışmada artan vazoreaktivitede, hipertansiyonda meydana gelen COX-2 indüksiyonu sonrası artan PGI_2 düzeylerinin aspirin ile inhibe edilmesinin rolü olabileceği önerilmektedir.

Çalışmamızın üçüncü bölümünde ise, TxS inhibitörü olan furegrelatin PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, U46619 ve fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtları üzerindeki etkisi incelenmiştir. TxS inhibitörleri, TxS enzimini selektif olarak inhibe ederek PGH_2 'nin TxA_2 'ye dönüşümünü engellemektedir. Yapılan çalışmalarda, TxS inhibitörü kullanımı

ile, düzeyi yükselen PGH_2 'nin diğer prostanoidler yönüne bir kayma meydana getirerek anti-agregan etkili prostanoidler düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010). Sağlıklı insanlarda TxS inhibitörü kullanımasından sonra plazma PGI_2 düzeylerinde artış tespit edilmiştir. TxS inhibitörünün hem TxA_2 sentezini inhibe etmesi hem de anti-agregan etkili PGI_2 düzeylerini arttırması nedeni ile aspirine kıyasla daha güçlü bir antitrombotik etki oluşturabileceği düşünülmektedir (Kontogiorgis ve Hadjipavlou-Litina 2010). Fakat TxS inhibitörü kullanımı ile *in vivo* koşullarda görülen diğer prostanoidler yönüne doğru gerçekleşen kaymanın, *in vitro* koşullarda izole koroner arter bypass greft materyallerinde görülüp görülemeyeceği ve bu durumun vasküler tonusu ne yönde etkileyeceği bilinmemektedir.

Bulgularımızda, izole IMA ve SV materyallerinde, TxS inhibitörü furegrelatin, PGE_2 'nin oluşturduğu kasılma yanıtında anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Vasküler tonusta meydana gelen azalmanın vazodilatör etkili prostanoidler yönüne doğru gerçekleşen bir kayma aracılığı ile olup olmadığını değerlendirmek için IP reseptör antagonisti CAY10441 ve EP4 reseptör antagonisti GW627368X varlığında çalışılmıştır. Furegrelata ek olarak bu antagonistler varlığında, furegrelatin sebep olduğu vasküler tonustaki azalma ortadan kalkmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre, TxS inhibitörü furegrelat varlığında vazodilatör etkili diğer prostanoidler yönüne bir kayma gerçekleştiği düşünülmektedir. Çalışmamızın ilerleyen aşamalarında hipotezimizi desteklemek amacıyla furegrelat inkübasyonu sonrasında PGI_2 ve PGE_2 düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi planlamaktayız.

Öte yandan, izole SV veya IMA preparatlarında, furegrelat ile inkübasyon, $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtını değiştirmemektedir. Diğer bir TxS inhibitörü olan dazoksibenin insan umbilikal arterde U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtlarını değiştirmemesi bulgularımız destekler niteliktedir (Templeton ve ark. 1991). Öte yandan, sıçan aortasında yürütülen bir çalışmada TxS inhibitörü UK-38485'in U46619'un kasılma yanıtlarını hem deendotelize preparatlarda, hem de endoteli sağlam preparatlarda azalttığı gösterilmiştir (Folger ve ark. 1991a). Sıçan mezenterik arterinde yürütülen bir diğer çalışmada, furegrelat, U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtında anlamlı derecede azalmaya neden olmuştur (Bolla ve ark. 2004). Bu sonuçlar, kullanılan damar preparatına

ve deneysel protokollerdeki farklılıklara göre TxS inhibitörünün U46619'un oluşturduğu kasılma yanıtları üzerindeki etkisinin değişebileceğini göstermektedir.

İzole SV ve IMA preparatlarının furegrelat ile inkübe edilmesi, fenilefrinin oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kasılma yanıtlarında anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak diyabetik farelerden izole edilen mezenterik arterde furegrelatın 10^{-4} M konsantrasyonda uygulanması fenilefrin kasılma yanıtlarında azalmaya neden olmuştur (Pannirselvam ve ark. 2005). Hem TxS inhibitörü hem de TP reseptör antagonisti özelliğine sahip olan pikotamid de benzer şekilde insan prostat düze kasında fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtını inhibe etmektedir (Hennenberg ve ark. 2013). Yapılan klinik çalışmalarda, furegrelatın antitrombotik etkisi dışında aterosklerozda meydana gelen endotel disfonksiyonunu engellediği gösterilmiştir (Gendron ve Thorin 2007).

Bulgularımız, izole SV ve IMA preparatlarında AA'nın kasılma yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. İzole SV ve IMA preparatlarında TP reseptör antagonisti BAY u3405 uygulaması AA'nın kasılma yanıtlarını tamamen inhibe etmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç, AA aracılığı ile oluşan vazokonstriktör prostanooidlerin etkisinin büyük ölçüde TP reseptörüne bağlanmak suretiyle oluştuğunu göstermektedir. Benzer şekilde, furegrelat uygulanması AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarında anlamlı derecede azalmaya neden olmuştur. Çalışmamızın bulguları ile uyumlu olarak, AA stimülasyonu ile aterosklerotik plaklardan salıverilen TxA_2 düzeylerinin arttığı ve furegrelatın AA'nın indüklediği artışı engellediği gösterilmiştir (Gabrielsen ve ark. 2010b).

Öte yandan, aspirin uygulanması, IMA preparatlarında AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtını değiştirmezken, izole SV preparatlarında anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır. IMA ve SV arasındaki bu fark, AA stimülasyonu sonrasında IMA'dan salıverilen PGI_2 ve TxA_2 düzeylerinin SV'e göre daha yüksek oranda olmasından kaynaklanabilir (J. Mehta ve Roberts 1983). Diğer bir hipotez ise, aspirin ile COX-2 enziminin asetilasyonu sonrasında açığa çıkan lipoksin aracılığı ile olabileceği

yönündedir. SV preparatlarında COX-2 ekspresyonunun IMA'ya kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu bilinmektedir (Ozen ve ark. 2017). Aynı zamanda lipoksinin gevşetici etkisine aracılık eden ALX (FRPL1) reseptörleri ven endotelinde eksprese olurken arterde eksprese olmadığı tespit edilmiştir. Benzer bir şekilde, ALX agonisti WKYMV venöz preparatlarda konsantrasyon bağımlı gevşeme yanıtına aracılık ederken böyle bir etki arteriyel preparatlarda gözlenmemiştir (Berkestedt ve ark. 2008). Bulgularımız, aspirin ile inkübasyon sonrasında meydana gelen lipoksinin SV'de gevşetici etki oluşturabileceğini önermektedir.

Bir bütün olarak çalışmamızda TP reseptörü antagonistinin her iki koroner arter bypass greft materyalinde de PGE₂, PGF_{2α}, U46619 ve AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç, PGE₂ ve PGF_{2α}'nın TP reseptörü aracılığı ile kasılma yanıtına aracılık ettiğini göstermektedir. Çalışmamız SV preparatlarında EP1, EP3 ve FP reseptörleri, IMA preparatlarında ise FP reseptörü aracılığı ile bir kasılma yanıtı oluşmadığını öne sürmektedir. Öte yandan, COX inhibitörü olan aspirin, SV preparatlarında sadece AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtını anlamlı ölçüde azaltmıştır. IMA preparatlarında ise, aspirin, fenilefrinin oluşturduğu kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde arttırmıştır. IMA ve SV arasındaki bu farkın, iki damar arasında farklı düzeyde eksprese olan COX-2 enzimi ve farklı miktarda salıverilen PGI₂ düzeyinin rolü olabileceği düşünülmektedir. TxS inhibitörü olan furegrelat, hem SV hem de IMA preparatlarında; PGE₂ ve AA'nın oluşturduğu kasılma yanıtlarını anlamlı ölçüde azaltmıştır. Bulgularımız PGE₂ kasılma yanıtlarında meydana gelen azalmanın vazodilatör etkili prostanooidlerin yönüne meydana gelen kayma aracılığı ile olabileceğini önermektedir. Bu önerinin, TxS inhibitörü varlığında prostanooid düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçülmesi ile desteklenmesi planlanmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, koroner arter bypass operasyonu sonrasında aspirine alternatif olarak TP reseptör antagonistleri veya TxS inhibitörleri kullanıldığı takdirde bypass operasyonu sonrasında meydana gelen spazmin önlenmesine katkı sağlayacağını önermektedir. Bypass greft materyallerinin açık kalma oranını azaltan bir diğer faktör trombosit agregasyonu ile tromboz oluşumudur. Çalışmamızın ilerleyen aşamalarında TP reseptör antagonistleri ve TxS inhibitörlerinin aspirin ile kıyaslamalı olarak trombosit agregasyonu üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

- Abran, D., Varma, D. R., & Chemtob, S. (1997). Regulation of prostanoid vasomotor effects and receptors in choroidal vessels of newborn pigs. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 272(3 41-3). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.3.r995>
- Al-Saeed, A. (2011). Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman Medical Journal*. Oman Medical Specialty Board. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.101>
- Alfranca, A., Iñiguez, M. A., Fresno, M., & Redondo, J. M. (2006, June 1). Prostanoid signal transduction and gene expression in the endothelium: Role in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.020>
- Armour, C. L., Johnson, P. R. A., Alfredson, M. L., & Black, J. L. (1989). Characterization of contractile prostanoid receptors on human airway smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*, 165(2-3), 215-222. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90715-2](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90715-2)
- Armstrong, R. A., Jonse, R. L., Peesapati, V., Will, S. G., & Wilson, N. H. (1985). Competitive antagonism at thromboxane receptors in human platelets. *British Journal of Pharmacology*, 84(3), 595-607. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb16139.x>
- Arner, M., Hogestatt, E. D., & Uski, T. K. (1991). Characterization of contraction-mediating prostanoid receptors in human hand veins: Effects of the thromboxane receptor antagonists BM13,505 and AH23848. *Acta Physiologica Scandinavica*, 141(1), 79-86. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1991.tb09047.x>
- Audoly, L. P., Tilley, S. L., Goulet, J., Key, M., Nguyen, M., Stock, J. L., ... Coffman, T. M. (1999). Identification of specific EP receptors responsible for the hemodynamic effects of PGE2. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 277(3 46-3). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.277.3.h924>
- Bachar, B. J., & Manna, B. (2018). *Coronary Artery Bypass Graft*. *StatPearls*. Retrieved

from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939613>

- Belhassen, L., Pelle, G., Dubois-Rande, J. L., & Adnot, S. (2003). Improved endothelial function by the thromboxane A2 receptor antagonist S 18886 in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(7), 1198–1204. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00048-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00048-2)
- Berkestedt, I., Nelson, A., & Bodelsson, M. (2008). Endogenous antimicrobial peptide LL-37 induces human vasodilatation. In *British Journal of Anaesthesia* (Vol. 100, pp. 803–809). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aen074>
- Bolego, C., Buccellati, C., Prada, A., Gaion, R. M., Folco, G., & Sala, A. (2009). Critical role of COX-1 in prostacyclin production by human endothelial cells under modification of hydroperoxide tone. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 23(2), 605–612. <https://doi.org/10.1096/fj.08-106591>
- Bolla, M., You, D., Loufrani, L., Levy, B. I., Levy-Toledano, S., Habib, A., & Henrion, D. (2004). Cyclooxygenase involvement in thromboxane-dependent contraction in rat mesenteric resistance arteries. *Hypertension*, 43(6), 1264–1269. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000127438.39744.07>
- Bonow, R. O., Smaha, L. A., Smith, S. C., Mensah, G. A., & Lenfant, C. (2002). World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease: Responding to the emerging global epidemic. *Circulation*, 106(13), 1602–1605. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035036.22612.2B>
- Bos, C. L., Richel, D. J., Ritsema, T., Peppelenbosch, M. P., & Versteeg, H. H. (2004, July). Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.08.006>
- Brothers, T. (1997). Thromboxane A2 receptor density increases during chronic exposure to thromboxane A2 receptor antagonists after porcine carotid bypass. *Cardiovascular Surgery*, 5(1), 92–98. [https://doi.org/10.1016/s0967-2109\(96\)00079-8](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(96)00079-8)
- Brownab, G. P., & Venuto, R. C. (1999). Thromboxane receptors in human kidney tissues. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 57(4), 179–188.

[https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(99\)00002-7](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(99)00002-7)

- Bushfield, M., McNicol, A., & MacIntyre, D. E. (1985). Inhibition of platelet-activating-factor-induced human platelet activation by prostaglandin D₂. Differential sensitivity of platelet transduction processes and functional responses to inhibition by cyclic AMP. *Biochemical Journal*, 232(1), 267–271. <https://doi.org/10.1042/bj2320267>
- Carpentier, A., Guernonprez, J. L., Deloche, A., Frechette, C., & DuBost, C. (1973). The Aorta-to-Coronary Radial Artery Bypass Graft: A Technique Avoiding Pathological Changes in Grafts. *Annals of Thoracic Surgery*, 16(2), 111–121. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)65825-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)65825-0)
- Cayatte, A. J., Du, Y., Oliver-Krasinski, J., Lavielle, G., Verbeuren, T. J., & Cohen, R. A. (2000). The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E-deficient mice: evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(7), 1724–1728. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.7.1724>
- Chen, H. (2018, January 1). Role of thromboxane A₂ signaling in endothelium-dependent contractions of arteries. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.11.004>
- Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., Koller, B. H., Coffman, T. M., Grosser, T., ... FitzGerald, G. A. (2002). Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*, 296(5567), 539–541. <https://doi.org/10.1126/science.1068711>
- Cheng, Y., Wang, M., Yu, Y., Lawson, J., Funk, C. D., & FitzGerald, G. A. (2006). Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1391–1399. <https://doi.org/10.1172/JCI27540>
- Chester, A. H., Amrani, M., Sproson, C. A., & Yacoub, M. H. (2000). Interaction between thromboxane A₂ and 5-hydroxytryptamine in the radial artery compared to the internal thoracic artery. *General Pharmacology*, 35(2), 89–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707315>
- Chester, Adrian H., Amrani, M., Sproson, C. A., & Yacoub, M. H. (2000). Interaction

- between thromboxane A₂ and 5-hydroxytryptamine in the radial artery compared to the internal thoracic artery. *General Pharmacology: The Vascular System*, 35(2), 89–93. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(01\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(01)00098-2)
- Coleman, R. A., Grix, S. P., Head, S. A., Louttit, J. B., Mallett, A., & Sheldrick, R. L. G. (1994). A novel inhibitory prostanoid receptor in piglet saphenous vein. *Prostaglandins*, 47(2), 151–168. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(94\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0090-6980(94)90084-1)
- Coleman, R. A., & Sheldrick, R. L. G. (1989). Prostanoid-induced contraction of human bronchial smooth muscle is mediated by TP-receptors. *British Journal of Pharmacology*, 96(3), 688–692. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb11869.x>
- Coleman, Robert A., Smith, W. L., & Narumiya, S. (1994, June). VIII. International union of pharmacology classification of prostanoid receptors: Properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacological Reviews*.
- Crescente, M., Menke, L., Chan, M. V., Armstrong, P. C., & Warner, T. D. (2019, April 1). Eicosanoids in platelets and the effect of their modulation by aspirin in the cardiovascular system (and beyond). *British Journal of Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bph.14196>
- Daray, F. M., Minvielle, A. I., Puppo, S., & Rothlin, R. P. (2004). Vasoconstrictor effects of 8-iso-prostaglandin E₂ and 8-iso-prostaglandin F_{2α} on human umbilical vein. *European Journal of Pharmacology*, 499(1–2), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.100>
- Davì, G., Santilli, F., & Vazzana, N. (2012). Thromboxane Receptors Antagonists and/or Synthase Inhibitors (pp. 261–286). https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_11
- Dennis, E. A., & Norris, P. C. (2015, August 25). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nri3859>
- Dogné, J. M., Hanson, J., De Leval, X., Kolh, P., Tchana-Sato, V., De Leval, L., ... Pirotte, B. (2004). Pharmacological Characterization of N-tert-Butyl-N'-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitrobenzenesulfonyl]urea (BM-573), a Novel Thromboxane A₂ Receptor Antagonist and Thromboxane Synthase Inhibitor in a Rat Model of Arterial Thrombosis and Its Effects on Bleeding Time. *Journal of*

- Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309(2), 498–505. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.063610>
- Dogné, J. M., Hanson, J., & Pratico, D. (2005). Thromboxane, prostacyclin and isoprostanes: Therapeutic targets in atherogenesis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(12), 639–644. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.10.001>
- Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics - American College of Cardiology. (n.d.). Retrieved January 6, 2020, from <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2010/02/23/19/02/david--picotamide-vs-aspirin>
- Egan, K. M., Lawson, J. A., Fries, S., Koller, B., Rader, D. J., Smyth, E. M., & FitzGerald, G. A. (2004). COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science*, 306(5703), 1954–1957. <https://doi.org/10.1126/science.1103333>
- Ekambaram, P., Lambiv, W., Cazzolli, R., Ashton, A. W., & Honn, K. V. (2011, December). The thromboxane synthase and receptor signaling pathway in cancer: An emerging paradigm in cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9297-9>
- Errasti, A. E., Luciani, L. I., Cesio, C. E., Tramontano, J., Boveris, D., Daray, F. M., ... Rothlin, R. P. (2007). Potentiation of adrenaline vasoconstrictor response by sub-threshold concentrations of U-46619 in human umbilical vein: Involvement of smooth muscle prostanoid TP α receptor isoform. *European Journal of Pharmacology*, 562(3), 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.01.085>
- Escolar, G., Albors, M., Garrido, M., Bioque, G., Díaz Ricart, M., Carretero, M., & Ordinas, A. (1998). Inhibition of platelet-vessel wall interactions by thromboxane receptor antagonism in a human in vitro System: Potentiation of antiplatelet effects of aspirin. *European Journal of Clinical Investigation*, 28(7), 562–568. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00327.x>
- Evangelista, V., Manarini, S., Di Santo, A., Capone, M. L., Ricciotti, E., Di Francesco, L., ... Patrignani, P. (2006). De novo synthesis of cyclooxygenase-1 counteracts the suppression of platelet thromboxane biosynthesis by aspirin. *Circulation Research*, 98(5), 593–595. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000214553.37930.3e>
- Faili, A., Randon, J., Vargaftig, B. B., & Hatmi, M. (1993). Reduction by arachidonic acid of prostaglandin i₂-induced cyclic amp formation. Involvement of

- prostaglandins E2 and F2 α . *Biochemical Pharmacology*, 45(9), 1815–1820.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90438-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90438-3)
- Fe, M. (2010). The Thromboxane / Endoperoxide Receptor (TP): The Common Villain, 55(4), 317–332.
- Félétou, M., Huang, Y., & Vanhoutte, P. M. (2010). Vasoconstrictor prostanoids. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 459(6), 941–950.
<https://doi.org/10.1007/s00424-010-0812-6>
- Félétou, M., Huang, Y., & Vanhoutte, P. M. (2011a). Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *British Journal of Pharmacology*, 164(3), 894–912. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x>
- Félétou, M., Huang, Y., & Vanhoutte, P. M. (2011b). Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *British Journal of Pharmacology*, 164(3), 894–912. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01276.x>
- Ferreiro, J. L., & Angiolillo, D. J. (2012). New directions in antiplatelet therapy. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 5(3), 433–445.
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966176>
- Floyd, C. N., & Ferro, A. (2014, January). Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.005>
- Folger, W. H., Lawson, D., Wilcox, C. S., & Mehta, J. L. (1991). Response of rat thoracic aortic rings to thromboxane mimetic U-46,619: roles of endothelium-derived relaxing factor and thromboxane A2 release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258(2).
- Folger, W. H., Lawson, D., Wilcox, C. S., & Mehta, J. L. (1991b). Response of rat thoracic aortic rings to thromboxane mimetic U-46,619: Roles of endothelium-derived relaxing factor and thromboxane A2 release. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258(2), 669–675.
- Fontana, P., Alberts, P., Sakariassen, K. S., Bounameaux, H., Meyer, J. P., & Santana Sorensen, A. (2011, October). The dual thromboxane receptor antagonist and thromboxane synthase inhibitor EV-077 is a more potent inhibitor of platelet function than aspirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04446.x>

- Foudi, N., Kotelevets, L., Gomez, I., Louedec, L., Longrois, D., Chastre, E., & Norel, X. (2011). Differential reactivity of human mammary artery and saphenous vein to prostaglandin E₂: Implication for cardiovascular grafts. *British Journal of Pharmacology*, 163(4), 826–834. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01264.x>
- Francois, H., Athirakul, K., Howell, D., Dash, R., Mao, L., Kim, H. S., ... Coffman, T. M. (2005). Prostacyclin protects against elevated blood pressure and cardiac fibrosis. *Cell Metabolism*, 2(3), 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.08.005>
- Frelinger, A. L., Li, Y., Linden, M. D., Tarnow, I., Barnard, M. R., Fox, M. L., & Michelson, A. D. (2008). Aspirin “resistance”: Role of pre-existent platelet reactivity and correlation between tests. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(12), 2035–2044. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03184.x>
- Friedman, E. A., Ogletree, M. L., Haddad, E. V., & Bouataud, O. (2015, September 1). Understanding the role of prostaglandin E₂ in regulating human platelet activity in health and disease. *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.05.027>
- Gabrielsen, A., Qiu, H., Bäck, M., Hamberg, M., Hemdahl, A. L., Agardh, H., ... Hansson, G. K. (2010). Thromboxane synthase expression and thromboxane A₂ production in the atherosclerotic lesion. *Journal of Molecular Medicine*, 88(8), 795–806. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0621-6>
- Gadaleta, D., Fantini, G. A., Silane, M. F., & Davis, J. M. (1994). Neutrophil leukotriene generation and pulmonary dysfunction after abdominal aortic aneurysm repair. *Surgery*, 116(5), 847–852. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7940188>
- Gardan, B., Cracowski, J. L., Sessa, C., Hunt, M., Stanke-Labesque, F., Devillier, P., & Bessard, G. (2000). Vasoconstrictor effects of Iso-prostaglandin F₂(α) type-III (8-Iso-prostaglandin F₂(α)) on human saphenous veins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 35(5), 729–734. <https://doi.org/10.1097/00005344-200005000-00008>
- Gavaghan, T. P., Gebiski, V., & Baron, D. W. (1991). Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery:

- A placebo-controlled, randomized study. *Circulation*, 83(5), 1526–1533.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.83.5.1526>
- Gelosa, P., Ballerio, R., Banfi, C., Nobili, E., Gianella, A., Pignieri, A., ... Sironi, L. (2010). Terutroban, a thromboxane/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, increases survival in stroke-prone rats by preventing systemic inflammation and endothelial dysfunction: Comparison with aspirin and rosuvastatin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 334(1), 199–205.
<https://doi.org/10.1124/jpet.110.165787>
- Gendron, M. È., & Thorin, E. (2007). A change in the redox environment and thromboxane A2 production precede endothelial dysfunction in mice. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(4).
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00352.2007>
- Ghuysen, A., Lambermont, B., Dogné, J. M., Kolh, P., Tchana-Sato, V., Morimont, P., ... D'Orio, V. (2004). Effect of BM-573 [N-terbutyl-N'-[2-(4'-methylphenylamino)-5-nitro-benzenesulfonyl]urea], a dual thromboxane synthase inhibitor and thromboxane receptor antagonist, in a porcine model of acute pulmonary embolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310(3), 964–972.
<https://doi.org/10.1124/jpet.104.066852>
- Gillis, C. N., Greene, N. M., Cronau, L. H., & Hammond, G. L. (1972). Pulmonary extraction of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine before and after cardiopulmonary bypass in man. *Circulation Research*, 30(6), 666–674.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.30.6.666>
- Glenn, J. R., White, A. E., Iyu, D., & Heptinstall, S. (2012). PGE2 reverses Gs-mediated inhibition of platelet aggregation by interaction with EP3 receptors, but adds to non-G s-mediated inhibition of platelet aggregation by interaction with EP4 receptors. *Platelets*, 23(5), 344–351. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.625575>
- Gluais, P., Lonchampt, M., Morrow, J. D., Vanhoutte, P. M., & Feletou, M. (2005). Acetylcholine-induced endothelium-dependent contractions in the SHR aorta: The Janus face of prostacyclin. *British Journal of Pharmacology*, 146(6), 834–845.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706390>
- Goldman, S., Copeland, J., Moritz, T., Henderson, W., Zadina, K., Ovitt, T., ... DeMots,

- H. (1994). Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: Effects of aspirin: Results of a VA cooperative study. *Circulation*, 89(3), 1138–1143. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.3.1138>
- Goldman, S., Copeland, J., Mortiz, T., Henderson, W., Zadina, K., Ovitt, T., ... Holt, J. (1988). Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation*, 77(6), 1324–1332. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.77.6.1324>
- Gonzalez, E. R. (1998). Antiplatelet therapy in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Therapeutics*, 20(SUPPL.2). [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(98\)80028-3](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(98)80028-3)
- Gresele, P., Arnout, J., Deckmyn, H., Huybrechts, E., Pieters, G., & Vermynen, J. (1987). Role of proaggregatory and antiaggregatory prostaglandins in hemostasis. Studies with combined thromboxane synthase inhibition and thromboxane receptor antagonism. *The Journal of Clinical Investigation*, 80(5), 1435–1445. <https://doi.org/10.1172/JCI113223>
- Gross, S., Tilly, P., Hentsch, D., Vonesch, J.-L., & Fabre, J.-E. (2007). Vascular wall-produced prostaglandin E2 exacerbates arterial thrombosis and atherothrombosis through platelet EP3 receptors. *The Journal of Experimental Medicine*, 204(2), 311–320. <https://doi.org/10.1084/jem.20061617>
- Guan, Y., Zhang, Y., Wu, J., Qi, Z., Yang, G., Dou, D., ... Breyer, M. D. (2007). Antihypertensive effects of selective prostaglandin E2 receptor subtype 1 targeting. *Journal of Clinical Investigation*, 117(9), 2496–2505. <https://doi.org/10.1172/JCI29838>
- Hacker, R. W., Torka, M., Yükseltan, I., Pohlmann, V., Meier, P., Zimmermann, T., & Etti, H. (1989). Reduction of the vein graft occlusion rate after coronary artery bypass surgery by treatment with a thromboxane receptor antagonist. *Zeitschrift Fur Kardiologie*, 78 Suppl 3, 48–49. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2530713>
- Halushka, P. V., Mais, D. E., Mayeux, P. R., & Morinelli, T. A. (1989). Thromboxane, Prostaglandin and Leukotriene Receptors. *Annual Review of Pharmacology and*

- Toxicology*, 29(1), 213–239. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.29.040189.001241>
- Hata, A. N., & Breyer, R. M. (2004, August). Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.06.003>
- He, G. W., & Yang, C. Q. (1995). Effect of thromboxane A2 antagonist GR32191B on prostanoid and nonprostanoid receptors in the human internal mammary artery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 26(1), 13–19. <https://doi.org/10.1097/00005344-199507000-00003>
- Hennenberg, M., Miljak, M., Herrmann, D., Strittmatter, F., Walther, S., Rutz, B., ... Gratzke, C. (2013). The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 305(10). <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00380.2013>
- Herrera, M., Yang, T., Sparks, M. A., Manning, M. W., Koller, B. H., & Coffman, T. M. (2019a). Complex Role for E-Prostanoid 4 Receptors in Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 8(4), e010745. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010745>
- Herrera, M., Yang, T., Sparks, M. A., Manning, M. W., Koller, B. H., & Coffman, T. M. (2019b). Complex role for E-Prostanoid 4 receptors in hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 8(4). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010745>
- Herschman, H. R., Xie, W., & Reddy, S. (2000). Function and regulation of prostaglandin synthase 2. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 469, pp. 3–8). https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1813-0_9
- Hillis, L. D., Smith, P. K., Anderson, J. L., Bittl, J. A., Bridges, C. R., Byrne, J. G., ... Winniford, M. D. (2012). 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: Executive summary: A report of the american college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Anesthesia and Analgesia*, 114(1), 11–45. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182407c25>
- Hirata, T., & Narumiya, S. (2011, October 12). Prostanoid receptors. *Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/cr200010h>

- Hoet, B., Arnout, J., Van Geet, C., Deckmyn, H., Verhaeghe, R., & Vermynen, J. (1990). Ridogrel, a combined thromboxane synthase inhibitor and receptor blocker, decreases elevated plasma beta-thromboglobulin levels in patients with documented peripheral arterial disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 64(1), 87–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2148849>
- Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., & Sugimoto, Y. (2014). Prostanoid receptors and acute inflammation in skin. *Biochimie*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.08.010>
- Jones, R. L., Giembycz, M. A., & Woodward, D. F. (2009). Prostanoid receptor antagonists: Development strategies and therapeutic applications. *British Journal of Pharmacology*, 158(1), 104–145. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00317.x>
- Katugampola, S. D., & Davenport, A. P. (2001a). Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT(1) receptor antagonist losartan. *British Journal of Pharmacology*, 134(7), 1385–1392. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704416>
- Katugampola, S. D., & Davenport, A. P. (2001b). Thromboxane receptor density is increased in human cardiovascular disease with evidence for inhibition at therapeutic concentrations by the AT1 receptor antagonist losartan. *British Journal of Pharmacology*, 134(7), 1385–1392. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704416>
- Katusic, Z. S., Shepherd, J. T., & Vanhoutte, P. M. (1987). Endothelium-dependent contraction to stretch in canine basilar arteries. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 252(3). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1987.252.3.h671>
- Kauskot, A., & Hoylaerts, M. F. (2012). Platelet Receptors BT - Antiplatelet Agents. In Paolo Gresele, G. V. R. Born, C. Patrono, & C. P. Page (Eds.) (pp. 23–57). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_2
- Kawka, D. W., Ouellet, M., Héту, P. O., Singer, I. I., & Riendeau, D. (2007). Double-label expression studies of prostacyclin synthase, thromboxane synthase and COX isoforms in normal aortic endothelium. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1771(1), 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2006.09.015>

- Kelly, R., Buth, K. J., & Légaré, J. F. (2012). Bilateral internal thoracic artery grafting is superior to other forms of multiple arterial grafting in providing survival benefit after coronary bypass surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 144(6), 1408–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.030>
- Khanapure, S., Garvey, D., Janero, D., & Gordon Letts, L. (2007). Eicosanoids in Inflammation: Biosynthesis, Pharmacology, and Therapeutic Frontiers. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 7(3), 311–340. <https://doi.org/10.2174/156802607779941314>
- Kirkby, N. S., Lundberg, M. H., Harrington, L. S., Leadbeater, P. D. M., Milne, G. L., Potter, C. M. F., ... Mitchell, J. A. (2012). Cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2, is responsible for physiological production of prostacyclin in the cardiovascular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(43), 17597–17602. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209192109>
- Knapp, H. R., Healy, C., Lawson, J., & Fitzgerald, G. A. (1988). Effects of low-dose aspirin on endogenous eicosanoid formation in normal and atherosclerotic men. *Thrombosis Research*, 50(3), 377–386. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(88\)90267-8](https://doi.org/10.1016/0049-3848(88)90267-8)
- Knight, D. A., Stewart, G. A., & Thompson, P. J. (1997). Histamine-induced contraction of human isolated bronchus is enhanced by endogenous prostaglandin F(2 α) and activation of TP receptors. *European Journal of Pharmacology*, 319(2–3), 261–267. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(96\)00870-9](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(96)00870-9)
- Kobayashi, T., Tahara, Y., Matsumoto, M., Iguchi, M., Sano, H., Murayama, T., ... Narumiya, S. (2004). Roles of thromboxane A₂ and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation*, 114(6), 784–794. <https://doi.org/10.1172/jci21446>
- Kontogiorgis, C., & Hadjipavlou-Litina, D. (2010). Thromboxane Synthase Inhibitors and Thromboxane A₂ Receptor Antagonists: A Quantitative Structure Activity Relationships (QSARs) Analysis. *Current Medicinal Chemistry*, 17(28), 3162–3214. <https://doi.org/10.2174/092986710792231978>
- Langenbach, R., Morham, S. G., Tiano, H. F., Loftin, C. D., Ghanayem, B. I., Chulada, P. C., ... Lee, C. A. (1997). Disruption of the mouse cyclooxygenase 1 gene.

- Characteristics of the mutant and areas of future study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 407, 87–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9321936>
- Lesault, P. F., Boyer, L., Pelle, G., Covali-Noroc, A., Rideau, D., Akakpo, S., ... Adnot, S. (2011). Daily administration of the TP receptor antagonist terutroban improved endothelial function in high-cardiovascular-risk patients with atherosclerosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(6), 844–851. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03858.x>
- Lewis, R. A., Soter, N. A., Diamond, P. T., Austen, K. F., Oates, J. A., & Roberts, L. J. (1982). Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 129(4), 1627–1631. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6809826>
- Li, J. Y., Huang, W. Q., Tu, R. H., Zhong, G. Q., Luo, B. B., & He, Y. (2017). Resveratrol rescues hyperglycemia-induced endothelial dysfunction via activation of Akt. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(2), 182–191. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.109>
- Liu, C. Q., Leung, F. P., Wong, S. L., Wong, W. T., Lau, C. W., Lu, L., ... Huang, Y. (2009). Thromboxane prostanoid receptor activation impairs endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxations: The role of Rho kinase. *Biochemical Pharmacology*, 78(4), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.04.022>
- Liu, C. Q., Wong, S. L., Leung, F. P., Tian, X. Y., Lau, C. W., Lu, L., ... Huang, Y. (2010). Prostanoid TP receptor-mediated impairment of cyclic AMP-dependent vasorelaxation is reversed by phosphodiesterase inhibitors. *European Journal of Pharmacology*, 632(1–3), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.008>
- Lumley, P., White, B. P., & Humphrey, P. P. A. (1989). GR32191, a highly potent and specific thromboxane A₂ receptor blocking drug on platelets and vascular and airways smooth muscle in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 97(3), 783–794. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb12017.x>
- Ma, H., Hara, A., Xiao, C. Y., Okada, Y., Takahata, O., Nakaya, K., ... Ushikubi, F. (2001). Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP₃. *Circulation*, 104(10), 1176–1180. <https://doi.org/10.1161/hc3601.094003>

- Madan, Z. M., & Sainani, G. S. (2000). Effects of cyclo-oxygenase and thromboxane synthetase inhibitors on right atrial prostaglandins. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 48(6), 581–583. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273534>
- Martínez-González, B., Reyes-Hernández, C. G., Quiroga-Garza, A., Rodríguez-Rodríguez, V. E., Esparza-Hernández, C. N., Elizondo-Omaña, R. E., & Guzmán-López, S. (2017). Conduits used in coronary artery bypass grafting: A review of morphological studies. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Japanese Association for Coronary Artery Surgery. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.16-00178>
- Matheis, G., Haak, T., Beyersdorf, F., Baretti, R., Polywka, C., & Winkelmann, B. R. (1995). Circulating endothelin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 9(5), 269–274. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(05\)80161-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(05)80161-7)
- McKenniff, M. G., Norman, P., Cuthbert, N. J., & Gardiner, P. J. (1991). BAY u3405, a potent and selective thromboxane A₂ receptor antagonist on airway smooth muscle in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 104(3), 585–590. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12473.x>
- Mehta, J. L., Lawson, D., Mehta, P., & Saldeen, T. (1988). Increased prostacyclin and thromboxane A₂ biosynthesis in atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(12), 4511–4515. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.12.4511>
- Mehta, J., & Roberts, A. (1983). Human vascular tissues produce thromboxane as well as prostacyclin. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 13(6). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1983.244.6.r839>
- Midgett, C., Stitham, J., Martin, K. A., & Hwa, J. (2012). Prostacyclin Receptor Regulation --- from Transcription to Trafficking. *Current Molecular Medicine*, 11(7), 517–527. <https://doi.org/10.2174/156652411800615144>
- Momin, A., Sharabiani, M. T. A., Wendler, O., Angelini, G. D., & Desai, J. (2015). Arterial blood pressure and vascular function in human saphenous vein. *Perfusion (United Kingdom)*, 30(3), 233–238. <https://doi.org/10.1177/0267659114540021>

- Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S., & Vane, J. R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263(5579), 663–665. <https://doi.org/10.1038/263663a0>
- Morinelli, T. A., Mais, D. E., Oatis, J. E., Crumbley, A. J., & Halushka, P. V. (1990). Characterization of thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptors in human vascular smooth muscle cells. *Life Sciences*, 46(24), 1765–1772. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90140-M](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90140-M)
- Motwani, J. G., & Topol, E. J. (1998, March 10). Aortocoronary saphenous vein graft disease: Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.9.916>
- Murakami, M., Nakatani, Y., Tanioka, T., & Kudo, I. (2002). Prostaglandin E synthase. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 68–69, 383–399. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00043-6](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00043-6)
- Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., Hirata, M., Yamasaki, A., Sugimoto, Y., ... Narumiya, S. (1997). Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*, 388(6643), 678–682. <https://doi.org/10.1038/41780>
- Narumiya, S., Sugimoto, Y., & Ushikubi, F. (1999). Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions. *Physiological Reviews*. American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1193>
- Norel, X., Labat, C., Gardiner, P. J., & Brink, C. (1991). Inhibitory effects of BAY u3405 on prostanoid-induced contractions in human isolated bronchial and pulmonary arterial muscle preparations. *British Journal of Pharmacology*, 104(3), 591–595. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12474.x>
- Norel, Xavier. (2007). Prostanoid receptors in the human vascular wall. *TheScientificWorldJournal*, 7, 1359–1374. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.184>
- Nowak, J., & FitzGerald, G. A. (1989). Redirection of prostaglandin endoperoxide metabolism at the platelet-vascular interface in man. *Journal of Clinical Investigation*, 83(2), 380–385. <https://doi.org/10.1172/JCI113895>

- Oelz, O., Oelz, R., Knapp, H. R., Sweetman, B. J., & Oates, J. A. (1977). Biosynthesis of prostaglandin D₂. 1. Formation of prostaglandin D₂ by human platelets. *Prostaglandins*, 13(2), 225–234. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(77\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0090-6980(77)90004-1)
- Okuno, T., Lindheimer, M. D., & Oparil, S. (1982). Central effects of prostaglandin E₂ on blood pressure and plasma renin activity in rats role of the sympathoadrenal system and vasopressin. *Hypertension*, 4(6), 809–816. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.4.6.809>
- Osikoya, O., Jaini, P. A., Nguyen, A., Valdes, M., & Goulopoulou, S. (2017). Effects of low-dose aspirin on maternal blood pressure and vascular function in an experimental model of gestational hypertension. *Pharmacological Research*, 120, 267–278. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.012>
- Ozen, G., & Norel, X. (2017). Prostanoids in the pathophysiology of human coronary artery. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 133, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.03.003>
- Ozen, Gulsev, Gomez, I., Daci, A., Deschildre, C., Boubaya, L., Teskin, O., ... Norel, X. (2017). Inhibition of microsomal PGE synthase-1 reduces human vascular tone by increasing PGI₂: a safer alternative to COX-2 inhibition. *British Journal of Pharmacology*, 174(22), 4087–4098. <https://doi.org/10.1111/bph.13939>
- Pannirselvam, M., Wiehler, W. B., Anderson, T., & Triggle, C. R. (2005). Enhanced vascular reactivity of small mesenteric arteries from diabetic mice is associated with enhanced oxidative stress and cyclooxygenase products. *British Journal of Pharmacology*, 144(7), 953–960. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706121>
- Patrono, C., & Baigent, C. (2014, February 25). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480>
- Patrono, C., García Rodríguez, L. A., Landolfi, R., & Baigent, C. (2005, December 1). Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052717>
- Patscheke, H. (1990). Thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor antagonists. A new therapeutic principle. *Stroke*, 21(12 Suppl), IV139-42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2148033>

- Paul, B. Z. S., Ashby, B., & Sheth, S. B. (1998). Distribution of prostaglandin IP and EP receptor subtypes and isoforms in platelets and human umbilical artery smooth muscle cells. *British Journal of Haematology*, 102(5), 1204–1211. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00910.x>
- Pfister, S. L., Schmitz, J. M., Willerson, J. T., & Campbell, W. B. (1988). Characterization of arachidonic acid metabolism in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) and New Zealand white (NZW) rabbit aortas. *Prostaglandins*, 36(4), 515–532. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(88\)90047-0](https://doi.org/10.1016/0090-6980(88)90047-0)
- Pietri, P., Vlachopoulos, C., Terentes-Printzios, D., Xaplanteris, P., Aznaouridis, K., Petrocheilou, K., & Stefanadis, C. (2014). Beneficial effects of low-dose aspirin on aortic stiffness in hypertensive patients. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, 19(6), 452–457. <https://doi.org/10.1177/1358863X14556695>
- Praticò, D., Tangirala, R. K., Rader, D. J., Rokach, J., & FitzGerald, G. A. (1998). Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nature Medicine*, 4(10), 1189–1192. <https://doi.org/10.1038/2685>
- Quertermous, T., & Ingelsson, E. (2016, January 8). Coronary Artery Disease and Its Risk Factors: Leveraging Shared Genetics to Discover Novel Biology. *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307937>
- Rahmani, M. A., Mangroo, T., Neves, M., Bienaime, M., Wiggins, S., & Williams, J. (1993). Effect of aspirin on the contractility of aortic rings in vitro from spontaneously hypertensive rats. *Artery*, 20(3), 135–146. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8240031>
- Rauzi, F., Kirkby, N. S., Edin, M. L., Whiteford, J., Zeldin, D. C., Mitchell, J. A., & Warner, T. D. (2016). Aspirin inhibits the production of proangiogenic 15(S)-HETE by platelet cyclooxygenase-1. *FASEB Journal*, 30(12), 4256–4266. <https://doi.org/10.1096/fj.201600530R>
- Reddy, S. M. (n.d.). Histomorphometric differences between the left and right internal thoracic arteries in humans. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular : Orgao Oficial Da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 24(3), 429–430.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050226>

- Reilly, M., & Fitzgerald, G. A. (1993). Cellular activation by thromboxane A₂ and other eicosanoids. *European Heart Journal*, 14 Suppl K, 88–93. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131796>
- Richardson, A., Sakariassen, K. S., Meyer, J. P., Alberts, P., & Sorensen, A. S. (2013). Single ascending oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics study of EV-077: The specific inhibitor of prostanoid- and isoprostane-induced cellular activation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 459–465. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1348-9>
- Romero, M., Leon-Gomez, E., Lobysheva, I., Rath, G., Dogné, J. M., Feron, O., & Dessy, C. (2016). Effects of BM-573 on Endothelial dependent relaxation and increased blood pressure at early stages of atherosclerosis. *PLoS ONE*, 11(3), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152579>
- Sachinidis, A., Flesch, M., Ko, Y., Schrör, K., Böhm, M., Düsing, R., & Vetter, H. (1995). Thromboxane A₂ and vascular smooth muscle cell proliferation. *Hypertension*, 26(5), 771–780. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.5.771>
- Saito, S., Tsuda, H., & Michimata, T. (2002). Prostaglandin D₂ and reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01113.x>
- Sakariassen, K. S., Femia, E. A., Daray, F. M., Podda, G. M., Razzari, C., Pugliano, M., ... Rothlin, R. P. (2012). EV-077 in vitro inhibits platelet aggregation in type-2 diabetics on aspirin. *Thrombosis Research*, 130(5), 746–752. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.309>
- Sanderson, S., Emery, J., Baglin, T., & Kinmonth, A. L. (2005, March 1). Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications. *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-5-200503010-00012>
- Sane, D. C., McKee, S. A., Malinin, A. I., & Serebruany, V. L. (2002). Frequency of Aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent Aspirin. *American Journal of Cardiology*, 90(8), 893–895. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02718-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02718-2)

- Serruys, P. W., Rutsch, W., Heyndrickx, G. R., Danchin, N., Mast, E. G., Wijns, W., ...
Stibbe, J. (1991). Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary
angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade. A randomized, double-blind,
placebo-controlled trial. *Circulation*, 84(4), 1568–1580.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.4.1568>
- Smith, J. B., & Willis, A. L. (1971). Aspirin selectively inhibits prostaglandin production
in human platelets. *Nature: New Biology*, 231(25), 235–237.
<https://doi.org/10.1038/newbio231235a0>
- Smith, W. L., Urade, Y., & Jakobsson, P. J. (2011, October 12). Enzymes of the
cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chemical Reviews*.
<https://doi.org/10.1021/cr2002992>
- Smyth, E. M., Grosser, T., Wang, M., Yu, Y., & FitzGerald, G. A. (2009, April).
Prostanoids in health and disease. *Journal of Lipid Research*.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R800094-JLR200>
- Subramanian, V. A., Hernandez, Y., Tack-Goldman, K., Grabowski, E. F., & Weksler,
B. B. (1986). Prostacyclin production by internal mammary artery as a factor in
coronary artery bypass grafts. *Surgery*, 100(2), 376–383. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3488598>
- Sun, H., & Wang, Y. (2012, June 12). Prostaglandin E₂ in remote control of myocardial
remodeling. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.110726>
- Sung, C. P., Arleth, A. J., & Berkowitz, B. A. (1989). Endothelial thromboxane receptors:
Biochemical characterization and functional implications. *Biochemical and
Biophysical Research Communications*, 158(1), 326–333.
[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(89\)80216-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(89)80216-5)
- Tanaka, K., Ogawa, K., Sugamura, K., Nakamura, M., Takano, S., & Nagata, K. (2000).
Cutting Edge: Differential Production of Prostaglandin D₂ by Human Helper T Cell
Subsets. *The Journal of Immunology*, 164(5), 2277–2280.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.5.2277>
- Tang, E. H. C., Jensen, B. L., Skott, O., Leung, G. P. H., Feletou, M., Man, R. Y. K., &
Vanhoutte, P. M. (2008). The role of prostaglandin E and thromboxane-prostanoid

- receptors in the response to prostaglandin E2 in the aorta of Wistar Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Research*, 78(1), 130–138. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvm112>
- Tassone, E. J., Perticone, M., Sciacqua, A., Mafrici, S. F., Settino, C., Malara, N., ... Perticone, F. (2014). Low dose of acetylsalicylic acid and oxidative stress-mediated endothelial dysfunction in diabetes: a short-term evaluation. *Acta Diabetologica*, 52(2), 249–256. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0629-4>
- Tello-Montoliu, A., Rollini, F., Desai, B., Pasqualino, G., Patel, R., Sorensen, A. S., ... Angiolillo, D. J. (2012). Pharmacodynamic effects of EV-077: Results of an in vitro pilot investigation in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34(3), 297–299. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0795-6>
- Templeton, A. G. B., McGrath, J. C., & Whittle, M. J. (1991). The role of endogenous thromboxane in contractions to U46619, oxygen, 5-HT and 5-CT in the human isolated umbilical artery. *British Journal of Pharmacology*, 103(1), 1079–1084. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb12303.x>
- Teoh, K. H., Fremes, S. E., Weisel, R. D., Christakis, G. T., Teasdale, S. J., Madonik, M. M., ... Wong, P. Y. (1987). Cardiac release of prostacyclin and thromboxane A2 during coronary revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 93(1), 120–126. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3540456>
- Tohgi, H., Konno, S., Tamura, K., Kimura, B., & Kawano, K. (1992). Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke*, 23(10), 1400–1403. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.10.1400>
- Underwood, M. J., More, R. S., de Bono, D. P., & Gershlick, A. H. (1994). Antiplatelet therapy following coronary artery surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 87(2), 63–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196029>
- Van Diest, M. J., Herman, A. G., & Verbeuren, T. J. (1996). Influence of hypercholesterolaemia on the reactivity of isolated rabbit arteries to 15-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid: Comparison with platelet-derived agents and vasodilators. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 54(2), 135–

145. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(96\)90071-X](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(96)90071-X)
- Vanhoutte, P. M. (2009, August). COX-1 and vascular disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.108>
- Vanhoutte, Paul M., Feletou, M., & Taddei, S. (2005, February). Endothelium-dependent contractions in hypertension. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706042>
- Vermyn, J., & Deckmyn, H. (1992). Thromboxane synthase inhibitors and receptor antagonists. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 6(1), 29–33. <https://doi.org/10.1007/BF00050914>
- Vila, J. M., Martínez-León, J. B., Medina, P., Segarra, G., Ballester, R. M., Otero, E., & Lluch, S. (2001). U-46619-induced potentiation of noradrenergic constriction in the human saphenous vein: Antagonism by thromboxane receptor blockade. *Cardiovascular Research*, 52(3), 462–467. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(01\)00390-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00390-X)
- Vineberg, A. M. (1946). Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Canadian Medical Association Journal*, 55(2), 117–119.
- Wang, M., Zukas, A. M., Hui, Y., Ricciotti, E., Puré, E., & FitzGerald, G. A. (2006). Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14507–14512. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606586103>
- Wang, N., Vendrov, K. C., Simmons, B. P., Schuck, R. N., Stouffer, G. A., & Lee, C. R. (2018). Urinary 11-dehydro-thromboxane B2 levels are associated with vascular inflammation and prognosis in atherosclerotic cardiovascular disease. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 134(November 2017), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2017.11.003>
- Watts, I. S., Wharton, K. A., White, B. P., & Lumley, P. (1991). Thromboxane (Tx) A2 receptor blockade and TxA2 synthase inhibition alone and in combination: Comparison of anti-aggregatory efficacy in human platelets. *British Journal of Pharmacology*, 102(2), 497–505. <https://doi.org/10.1111/j.1476->

5381.1991.tb12200.x

- Watts, I. S., White, B. P., Wharton, K. A., & Lumley, P. (1989). Comparison of GR32191, R68070 and CV-4151 upon U-46619- and collagen-induced platelet aggregation in vitro and ex vivo. *British Journal of Pharmacology*, 98 Suppl, 842P. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2611538>
- Weber, A. A., Przytulski, B., Schanz, A., Hohlfeld, T., & Schrör, K. (2002). Towards a definition of aspirin resistance: A typological approach. *Platelets*, 13(1), 37–40. <https://doi.org/10.1080/09537100120104890>
- Whittle, B. J. R., Moncada, S., & Vane, J. R. (1978). Comparison of the effects of prostacyclin (PGI₂), prostaglandin E₁ and D₂ on platelet aggregation in different species. *Prostaglandins*, 16(3), 373–388. [https://doi.org/10.1016/0090-6980\(78\)90216-2](https://doi.org/10.1016/0090-6980(78)90216-2)
- Whittle, B. J., Silverstein, A. M., Mottola, D. M., & Clapp, L. H. (2012). Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: Treprostinil is a potent DP₁ and EP₂ agonist. *Biochemical Pharmacology*, 84(1), 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.03.012>
- Wu, K. K., & Liou, J.-Y. (2005). Cellular and molecular biology of prostacyclin synthase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 338(1), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.021>
- Xie, X., Sun, W., Wang, J., Li, X., Liu, X., & Liu, N. (2017). Activation of thromboxane A₂ receptors mediates endothelial dysfunction in diabetic mice. *Clinical and Experimental Hypertension*, 39(4), 312–318. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246558>
- Yamada, T., Fujino, T., Yuhki, K. I., Hara, A., Karibe, H., Takahata, O., ... Ushikubi, F. (2003). Thromboxane A₂ Regulates Vascular Tone via Its Inhibitory Effect on the Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase. *Circulation*, 108(19), 2381–2386. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000093194.21109.EC>
- Yang, J., Wu, J., Jiang, H., Mortensen, R., Austin, S., Manning, D. R., ... Brass, L. F. (2002). Signaling through G_i family members in platelets: Redundancy and specificity in the regulation of adenylyl cyclase and other effectors. *Journal of Biological Chemistry*, 277(48), 46035–46042.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M208519200>

- Yokoyama, U., Iwatsubo, K., Umemura, M., Fujita, T., & Ishikawa, Y. (2013). The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacological Reviews*, 65(3), 1010–1052. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007195>
- Yousufzai, S. Y. K., Ye, Z., & Abdel-Latif, A. A. (1996). Prostaglandin F(2 α) and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Experimental Eye Research*, 63(3), 305–310. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0119>
- Yu, Y., Lucitt, M. B., Stubbe, J., Cheng, Y., Friis, U. G., Hansen, P. B., ... FitzGerald, G. A. (2009). Prostaglandin F2 α elevates blood pressure and promotes atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(19), 7985–7990. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811834106>
- Yuhki, K. I., Kojima, F., Kashiwagi, H., Kawabe, J. I., Fujino, T., Narumiya, S., & Ushikubi, F. (2011). Roles of prostanoids in the pathogenesis of cardiovascular diseases: Novel insights from knockout mouse studies. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.09.004>
- Zimmermann, N., Gams, E., & Hohlfield, T. (2008). Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 34(1), 93–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.03.023>

ETİK KURUL KARARI

Sayı: B 08.06 YÖK 2.İ.Ü.E.50.0.05.00/ 8

Tarih: 03/10/2018

Sayın: Khadija ALJESRI

03/10/2018 tarihinde İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Etik Kuruluna "Koroner arter bypass greft materyellerinde vasküler tonusun kontrolünde tromboksan reseptörünün etkisinin incelenmesi " konulu çalışma ile yapılmış olduğunuz başvuru değerlendirilmiş olup 03/10/2018 tarihinde toplanan Etik Komisyonumuzca müzakere edilmiş, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Eki

1 Dosya

Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı

Doc.Dr.Ayşem KAYA

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KORONER ARTER BYPASS GREFT MATERYALLERİNDE VASKÜLER TONUSUN KONTROLÜNDE TROMBOKSAN RESEPTÖRÜNÜN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%5	%1	%1	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%3
2	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
3	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
4	Nilgün TEKKEŞİN, Hasan ARDAL, Şermin TETİK. "The Frequency of Aspirin Resistance and Its Relationship with Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Stable Coronary Artery Disease", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2014 Yayın	<%1
5	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<%1
6	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Khadija	Soyadı	ALJESRI
Doğ.Yeri	Mekke/Suudi Arabistan	Doğ.Tar.	11.06.1992
Email	kjesry@gmail.com	Uyruğu	SURİYE

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Yüksek lisans öğrencisi	2017-
Lisans	Aleppo Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (Suriye). Al-AHLIYYA AMMAN Üniversitesi,Eczacılık Fakültesi (Ürdün).	2011-2013 2013-2016
Lise	Al-basel high school for superiors-Halep	2007-2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
.	Staj	AL-Ahliyya Amman University	2 ay 2016
.	Staj	KAMC Suudi Arabistan	(135 saat) 2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Arapça	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		ILETS sertifikası
Fransızca	Orta	Orta	İyi		
Türkçe	iyi	iyi	iyi	C1 seviyesi	TÖMER sertifikası

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Aljesri K, Turkyılmaz G, Turkyılmaz S, Uydes Dogan S, Norel X, Topal G, **Ozen G.** The effects of TxA₂ pathway on vascular tone regulation in human coronary bypass grafts. 16th International Conference, Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases; 20-23 October 2019, St Petersburg, Florida (Poster Sunumu).

Perakende Eczacılık Yönetiminde profesyonel diploma

“Basic Life Support” sertifikası (BLS kursu)

İlaç düzenleme işleri sertifikası

GMP'de pratik diploma ve kalite güvencesi

ILETS sertifikası

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Masa tenisi, kitap okumak, fotoğraf çekmek



