


Tez No	İndirme	Tez Künye	Durumu
431727		<p>Ratlarda isoproterenol ile oluşturulan kalp krizi modelinde kronik alkol kullanımının miyokardiyal apoptoz üzerine etkisi ve kalpain inhibitörü 1'in (N-asetil-lösin-lösin-norlösin) kardiyoprotektif rolünün araştırılması / Effect of chronic alcohol consumption on myocardial apoptosis in the rat model of isoproterenol induced heart attack and investigation on the cardioprotective role of calpain inhibitor 1 (N-acetyl-leucine-leucine-norlösin)</p> <p>Yazar: AYŞEGÜL OĞLAÇKI İLHAN Danışman: PROF. DR. GÜNGÖR KANBAK Yer Bilgisi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Biyokimya Ana Bilim Dalı Konu: Biyokimya = Biochemistry Dizin: Alkolizm = Alcoholism ; Apoptozis = Apoptosis ; Elektron nakil kompleksi IV = Electron transport complex IV ; Kalp = Heart ; Kalp hızı = Heart rate ; Kalpain = Calpain ; Kardiyolipinler = Cardiolipins ; Kaspazlar = Caspases ; Miyokard enfarktüsü = Myocardial infarction ; İsoptererenol = Isoproterenol</p>	<p>Onaylandı Doktora Türkçe 2016 119 s.</p>

Alkol tüketimi ve alkolizm yüksek bir mortalite ve morbiditeye sahip sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Aşırı dozda alkol tüketimi önemli bir kalp dokusu hasarı oluşturarak ani ölümlere neden olmaktadır. Alkolün oluşturduğu kalp dokusu hasarının mekanizması tam olarak bilinmese de reaktif oksijen türlerinin oluşumu, asetaldehidin protein adduktleri oluşturması, mitokondri fonksiyonlarının değişmesi gibi sebeplerin kalp dokusuna zarar verdiği düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen ölümlerin başlıca sebeplerinden birisidir. Kardiyovasküler hastalıklar içinde en sık görüleni de miyokart infarktüsü (MI)'dür. MI, yetersiz doku perfüzyonundan kaynaklanan uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz miyokart hücre hasarı ve nekrozudur. Çalışmada MI'a bağlı apoptotik hücre ölümü üzerine kronik alkol kullanımının etkisi ve kalpain inhibitörü-1 kullanımının rat kalp dokusu üzerindeki koruyucu rolü biyokimyasal, histolojik ve morfometrik olarak ortaya konulmaya çalışıldı. Çalışmamızda erkek Wistar Albino cinsi ratlar kullanıldı. Ratlar kontrol, çözücü, alkol, miyokart infarktüsü, alkol+miyokart infarktüsü ve alkol+miyokart infarktüsü+inhibitör grubu olmak üzere 18'er rattan oluşan 6 gruba ayrıldı. Rat kalplerinde miyokartiyal hasarın yol açtığı apoptozun göstergesi olarak sitokrom c düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında alkol, MI ve alkol+MI gruplarında ($p < 0,001$) ve kaspaz 3 düzeylerinin alkol ($p > 0,05$), MI ($p < 0,001$) ve alkol+MI ($p < 0,001$) gruplarında istatistiksel olarak artmış olduğu, sitokrom c salınımlarında rol oynayan mitokondriyal kardiyolipin içeriğinin alkol, MI ve alkol+MI gruplarında azalmış olduğu ($p < 0,001$) ve apoptozun tetiklenmesinde rol aldığı bilinen sistein proteazlardan kalpain düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p > 0,05$) bulundu. Alkol+MI grubu ile karşılaştırıldığında inhibitör grubunda kalpain düzeyleri ($p < 0,05$), kaspaz düzeyleri ($p < 0,001$) ve sitokrom c düzeylerinin ($p < 0,001$) azaldığı, kardiyolipin içeriğinin ($p < 0,001$) arttığı görülmüştür. MI göstergesi olarak EKG (elektrokardiyogram) ölçümleri yapıldı ve kan serumlarında kreatin kinaz MB (CK-MB) düzeyleri ölçüldü. Serum CK-MB enziminin kontrol grubuna göre MI ($p < 0,001$), alkol ($p < 0,001$) ve alkol+MI gruplarında ($p < 0,05$) arttığı ve inhibitör grubunda MI grubuna göre düşme ($p < 0,05$) olduğu gözlemlendi. Histolojik özellikler ve doku hasarının incelenmesi sonucu, alkolün tek başına sadece hemoraji ve ödem bulgularında arttırıcı etkisi gözlemlendi. MI ise tüm histopatolojik kriterler açısından ciddi hasar yaratmıştı. Alkolün MI ile birlikte bu hasarları biraz daha arttırdığı gözlemlendi. Alkol+MI grubuna kalpain inhibitörü ile tedavi uygulandığında, kalpain inhibitörünün istatistiksel olarak sadece miyokartiyal fragmentasyon ve çizgilenme kaybında azalmaya yardımcı olduğu, diğer histopatolojik kriterler açısından ise anlamlı olmayan, ancak iyileşmeye yardımcı olabilecek bir ajan olduğu izlendi. Morfometrik inceleme sonucu, alkol ve MI ile artan infarkt alanı yüzdesi alkol+MI grubunda çok daha fazlayken, alkol+MI+kalpain inhibitör grubunda azalmıştır. Sonuç olarak MI'a bağlı apoptotik hücre ölümü üzerine kronik alkol kullanımının etkisinin hücre ölümünü tetikleme kapasitesine sahip olduğu, biyokimyasal, histolojik ve morfometrik incelemeler sonucu kalpain inhibitörünün apoptozu azaltabileceği bulundu. Kalpain inhibitörü 1'in alkol ve MI nedeniyle oluşan miyokartiyal apoptozu ortadan kaldıracak terapötik yaklaşımlara katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Excessive alcohol consumption and alcoholism causes health disorders with high mortality and morbidity. Excessive acute alcohol consumption causes sudden deaths due to serious injuries in cardiac tissues. Although exact mechanism of cardiac tissue damage caused by alcohol is unknown reactive oxygen species, protein adducts formed by acetaldehyde and mitochondrial dysfunction are proposed as possible mechanisms. Cardiovascular disease is one of the main reasons for deaths in the developed and developing countries. Myocardial infarction (MI) is the most common form of cardiovascular diseases. MI is irreversible myocardial cell damage and necrosis caused by prolonged ischemia due to inadequate tissue perfusion. In this study, the effect of chronic alcohol abuse on apoptotic cell death due to MI and the protective role of calpain inhibitor 1 on the heart tissue of rats were determined by biochemical, histological and morphometric methods. Male Wistar Albino rats were used and six groups with eighteen rats in each (control, vehicle, alcohol, myocard infarction, alcohol+myocard infarction and alcohol+inhibitor +myocard infarction) were included in our study. As an indicator of myocardial damage result of chronic alcohol consumption and MI caused apoptosis in the heart tissue of rats, compared with control group cytochrome c levels ($p < 0,001$) were found to be high significantly in alcohol, MI and alcohol+MI groups and caspase 3 levels were found to be high significantly in alcohol ($p > 0,05$), MI ($p < 0,001$) and alcohol+MI ($p < 0,001$) groups, the levels of mitochondrial cardiolipin contents that play role in release of cytochrome c were found to be low significantly in alcohol, MI and alcohol+MI groups ($p < 0,001$) and the levels of the proteases that play role in triggering apoptosis, such as calpain, were found to be high and not statistically significant ($p > 0,05$). Increased calpain ($p < 0,05$), caspase ($p < 0,001$) and cytochrome c ($p < 0,001$) levels in alcohol+MI group were decreased compared with alcohol+MI+calpain inhibitory group. ECG (electrocardiogram) measurement was made and blood serum of creatine kinase MB (CK-MB) levels were measured as a marker of MI. Serum CK-MB levels were increased significantly in MI ($p < 0,001$), alcohol ($p < 0,001$) and alcohol+MI ($p < 0,05$) groups compared with control group and decreased inhibitory group significantly ($p < 0,05$) compared with MI group. As a result of histological features and examination of tissue damage, only alcohol was increased hemoragy and edema. MI was created serious damage for the purposes of histopathological criteria. This damage was slightly increased together with alcohol+MI. When alcohol + MI group treated with calpain inhibitor, the calpain inhibitor a statistically significant reduction in myocardial fragmentation and loss streak to help, other histopathological criteria are not significant, however, was found to be an agent that can help you improve. Result of morphometric examination, percentage of infarct size increased with alcohol and MI group but this increment was higher too in alcohol+MI group and percentage of infarct size decreased alcohol + MI + calpain inhibitor group. As a result of, we found that chronic alcohol abuse is capable of triggering apoptotic cell death due to MI, calpain inhibitory with biochemical, histological and morphometric experiment may reduce apoptosis. We think that calpain inhibitor 1 may contribute to eliminate therapeutic approaches myocardial apoptosis due to alcohol and MI.