T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Eray ÖZGÜN

KUMİNALDEHİTİN DENEYSEL MİYOKART İNFARKTÜSÜ ÜZERİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mervenur BARAKLI KOCABAŞ

EDİRNE – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'e, Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyeleri Prof. Dr. Hakan ERBAŞ'a, Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Prof. Dr. İlker DIBIRDIK'a ve Doç. Dr. Gülben SAYILAN ÖZGÜN'e, Histoloji ve Embriyoloji AD öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Özlem DELEN'e, Yüksek Biyolog Ebru GÖNCÜ'ye ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: TÜBAP 2024/170).

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

MİYOKART İNFARKTÜSÜ.....3

İSOPROTERENOL.....4

PARAOKSONAZ ENZİMLERİ.....5

KUMİNALDEHİT.....7

GEREÇ VE YÖNTEMLER.....10

BULGULAR.....15

TARTIŞMA.....20

SONUÇLAR.....23

ÖZET.....25

SUMMARY.....27

KAYNAKLAR.....29

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

EKG : Elektrokardiyogram

ISO : İsoproterenol

MI : Miyokart infarktüsü

PON : Paraoksonaz

TnT : Troponin T

GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokart İnfarktüsü (MI), uzamış iskemiye bağlı olarak gelişen, miyokardiyal hücre hasarı ve nekrozudur (1,2). En sık nedeni koroner kalp hastalıkları olup dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir (3,4). Çoğunlukla koroner arter trombozu sonucu oluşan MI'nın patogenezinde ateroskleroz önemli bir rol oynamaktadır (2). MI tanısı; hasta semptomlarına, elektrokardiyogram (EKG) değişikliklerine ve hassas biyokimyasal kardiyak belirteçlerin yanı sıra çeşitli görüntüleme tekniklerinden edinilen bilgilere dayanan klinik bir tanıdır (5). Miyokardiyal kasılma aparatının düzenleyici proteinleri olan kardiyak troponinler, miyokart hasarı sırasında kana salıverilir (6). Kardiyak troponin I ve Troponin T (TnT), miyokart hasarının oldukça hassas ve spesifik biyokimyasal belirteçleridir (7,8).

Seçici olmayan bir beta agonist olan ISO, deney hayvanlarında MI modeli oluşturmak amacıyla yüksek dozlarda kullanılmaktadır. ISO enjeksiyonu ile miyokartta nekroz ve fibrozis oluşabilmekte ve tekrarlanan dozlarda miyokardiyal hasarın boyutu artmaktadır (9). Hayvanlara ISO uygulanması sonucu kalpte görülen morfolojik değişiklikler insanlarda MI sonrası görülene benzer miyokardiyal hasar oluşturmaktadır (10,11).

Paraoksonaz (PON) enzimleri, PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç tiptedir (12). PON2 hücre içi bir enzimken, PON1 ve PON3 yüksek dansiteli lipoproteinin yapısında dolaşımda yer alır (13). PON enzimleri antioksidan özellik göstermekte ve ateroskleroz gelişimini önlemektedir (14). PON enzimlerinin farklı substrat özgüllükleri de bulunmaktadır (15). Esas olarak PON1 enzimine ait olmakla birlikte PON3 enzimi de çok az miktarda arilesteraz aktivitesi göstermektedir (16,17).

Kuminaldehit, monoterpen yapıda doğal aldehit ve aromatik organik bir bileşiktir (18). Kimyon uçucu yağlarındaki en biyoaktif etkilere sahip olan kuminaldehitin iyi bilinen özelliklerinden biri de antioksidan etkisidir (19). Farklı çalışmalarda kuminaldehitin, lipid oksidasyonunu azaltabildiği, serbest radikalleri inhibe edebildiği ve aterosklerozda anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (20,21).

Bu çalışmanın amacı, ISO ile deneysel MI oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasara ve serum arilesteraz aktivitesine olan etkisinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

MİYOKART İNFARKTÜSÜ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında ve ülkemizde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir (3,22). MI, uzun süreli iskemiye bağlı miyokardiyal hücre hasarı ve ölümü olarak tanımlanmakta olup miyokardiyal perfüzyonda hücre nekrozuna neden olmaya yetecek kadar bir azalma olduğunda meydana gelir (1,2).

Miyokart infaktüsü, akut koroner sendromun en sık görülen şeklidir (23). MI, en sık koroner arter hastalığına bağlı olan, iskemik bir komplikasyondur (24). MI'nın en yaygın nedeni koroner arterde trombüs oluşumudur (2). Olayı başlatan, kanı trombojenik lipidlere maruz bırakan ve trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonuna yol açan aterosklerotik bir plağın yırtılması veya fissürleşmesidir (2,4). Gelişen trombüs koroner arteri kısmen veya tamamen tıkayarak kalbe kan erişimini kısıtlar (2). Koroner arter akışının azalmasına bağlı iskemi, ventriküler fonksiyonun bozulmasına ve miyokardiyal nekroza neden olur (1).

Patofizyolojik, klinik ve prognostik farklılıklara dayalı olarak beş tip MI tanımlanmaktadır (25). MI tiplerinin tümünde miyokart iskemisinin varlığı ortak olup yönetimlerinde farklılıklar görülebilmektedir. Akut MI tanısı; hasta semptomlarına, EKG değişikliklerine ve hassas biyokimyasal kardiyak belirteçlerin yanı sıra çeşitli görüntüleme tekniklerinden edinilen bilgilere dayanan klinik bir tanıdır (5). Tipik iskemik semptomlar, egzersiz veya dinlenme sırasında görülebilen sıkıştırıcı, yakıcı veya ezici olarak ifade edilen göğüs ağrısıdır. Tipik olarak substernal yerleşimlidir ve C7-T4 dermatomlarına yayılabilir. Bu yüzden ağrı epigastriyum, omuzlar, kollar, sırt (interskapular bölge), alt çene ve boyunda

hissedilebilir. Dispne, çarpıntı, yorgunluk da görülebilecek diğer semptomlardandır (1). Hastaların yaklaşık %20'sinde (diyabet hastaları, yaşlılar, ameliyat sonrası veya kadın hasta) göğüs ağrısı olmayabilir. Bu hastalarda, yalnızca ilgili dermatomlara karşılık gelen atipik semptomlar olabilir (2). MI gelişimi sırasında EKG'de görülebilecek değişikliklerden bazıları; yeni gelişen ST segment yükselmesi veya çökmesi, T dalgası negatifliği, Q dalgası oluşumu, sol dal bloğu varlığında QRS kompleksi genişlemesidir (26). EKG, özellikle ST segment yükselmeli olmayan MI ile ST segment yükselmeli MI arasında ayrım yapmak için faydalıdır (1,5). Serum kardiyak biyobelirteçleri, miyokartta nekroz nedeniyle yükselir. Bu nedenle, kalp dokusu kaynaklı birçok biyokimyasal parametre MI tanısında kullanılmıştır. Bunlardan bazıları aspartat aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, kreatin kinaz, miyoglobin, kreatin kinaz-MB ve kardiyak troponinlerdir (1,2). Troponinler kas kasılmasında görev alan düzenleyici proteinleridir ve üç alt tipten (T, I ve C) oluşur. Bu proteinler kalp kasında yer almakta olup tropomiyozin ile etkileşime girerler (5,25). Troponin C'nin kardiyak özgüllüğü yoktur (1,25). Kardiyak TnT ve troponin I'nın ekspresyonu yalnızca kardiyomiyositlerde gerçekleştiğinden, dolaşımdaki yüksek seviyeleri miyokart hasarını gösterir (5,7,25). Troponinler, MI semptomlarının başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar. 18-24 saat sonra seviyeleri pik yapar ve kanda 7-10 gün boyunca yüksek kalabilirler. Bunlar daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve prognostik değer nedeniyle diğer serum biyobelirteçlerinin yerini almıştır (2). MI tanısında kardiyak görüntüleme kapsamında ise, ekokardiyografide yeni bölgesel duvar hareketi anormalliklerinin varlığı, manyetik rezonans görüntülemede ve nükleer testlerde miyokardiyal skarlar veya koroner anjiyografi sırasında intrakoroner trombüs görülmesi yer alır (5,25).

Miyokart infarktüsü tedavisinin hedefleri; ağrının giderilmesi, 12 derivasyonlu EKG ile ST segment değişikliklerinin belirlenmesi, reperfüzyonun başlatılması (eğer hasta aday ise) ve hemodinamik anormalliklerin değerlendirilmesi ve tedavisidir. EKG'de anlamlı ST segment yükselmesi olan veya yeni sol dal bloğu olduğu düşünülen hastalara acil koroner anjiyografi yapılmalıdır. Diğer tüm hastalara risk sınıflandırması ve riske dayalı bir tanı ve tedavi algoritması uygulanmalıdır (2,25).

İSOPROTERENOL

İsoproterenol (dihidroksifeniletanol izopropilamin, N-izopropil noradrenalin, epinefrin izopropil, isoprenalin, 4-(1-hidroksi-2-[(metiletil) amino] etil)-1,2-benzendiol hidroklorit), sentetik bir katekolamindir ve non-selektif bir beta-agonisttir (27). Epinefrine yapı olarak

oldukça benzeyen ISO, ilave N-alkil grubu sayesinde beta adrenerjik reseptörleri en güçlü etkileyen sempatomimetik ilaç olup epinefrinden farklı olarak alfa reseptör aktivitesi oldukça düşüktür (28). ISO'nun beta-2 agonist özelliği nedeniyle bronkodilatasyon, gastrointestinal ve uterus düz kaslarında gevşeme, periferik vazodilatasyon etkileri bulunmaktadır. Özellikle çizgili kas damarlarının düz kaslarının gevşemesi, bu bölgeye kan akımını artırır (29). Diğer etkileri ise adiposit dokuda lipoliz ile karaciğer hücrelerinde glikojenolizdir (28,29). İnsan vücudunda beta-1 adrenerjik reseptörler, kalp dokusunda yoğunlaşmıştır. ISO'nun beta-1 agonist özelliğinin kalpteki etkileri sonucunda kalbin kontraktilitesi ve kalp atış hızı önemli düzeyde artar, böbrekte ise renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive eder (28).

İsoproterenol; kalp bloğu, kardiyojenik şok, Torsades de Pointes ve Brugada sendromunda endikedir. Kalp hızını ve kasılabilirliğini artırmasından dolayı başlıca bradiaritmilerde kullanılmaktadır. Kan serum glukozunu artırdığı için diyabetli hastalarda, bilinen hipertansiyonu ve taşiaritmisi olanlarda ve astım varlığında kullanımına dikkat edilmelidir (29). ISO parenteral veya aerosol olarak verildiğinde kolaylıkla emilir, mideden emilimi ise azdır. Başlıca karaciğerde katekol-O-metiltransferaz enzimi ile metabolize olur (30).

İsoproterenol, deneysel MI oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10). Hayvanlara ISO uygulanması, insanlarda akut MI'da görülene benzer miyokardiyal hasar oluşturur (9-11). ISO uygulaması, sol ventrikül subendokardiyal tabakada miyokardiyal hasara neden olur ve yaygın akut miyofibriler dejenerasyon gözlenir (31). Tek doz subkutan ISO enjeksiyonu (85 mg/kg) sıçanlarda miyokardiyal nekroz ve fibrozis oluşturabilir ve tekrarlanan uygulama miyokardiyal hasarın boyutunu artırabilir (9). Miyokardiyal hasar belirteçlerinin düzeyleri, pro-inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ISO'ya yanıt olarak nekrozun ilerlemesiyle orantılı olarak artar (10,27). Oksijen ve glukoz eksikliği, hücre zarının bütünlüğünün bozulmasına ve geçirgenliğinin artmasına neden olur. Ca^{+2} birikimi reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin oluşumunu indükleyerek DNA hasarına neden olur, sonuçta iskemik hasara ve apoptoza yol açar (27). MI'nın diğer hayvan modellerine kıyasla düşük mortalite ve yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, kardiyoprotektif ajanların değerlendirilmesi için daha çok tercih edilmesine sebep olmuştur (10,11).

PARAOKSONAZ ENZİMLERİ

Paraoksonaz enzim ailesi, PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyeden oluşur (12). İnsanlarda bu proteinleri kodlayan genler yüksek oranda yapısal homoloji taşımakla birlikte 7.

kromozomun q21.3-q22.1 pozisyonlarında bulunur (32). Bu gen ailesi memelilerde iyi korunmuştur ve insan, fare, sıçan ve tavşanlarda PON1 proteinlerinin aminoasit kalıntısı dizisi en az %80 benzerlik göstermektedir (33). PON enzimleri en fazla miktarda karaciğerde sentez edilir ve kalsiyum bağımlı enzimlerdir (12,13). PON1 ve PON3, yapısal ve işlevsel olarak yüksek dansiteli lipoprotein ile ilişkili olarak serumda bulunur iken, PON2 ise hücre içi bir enzimdir (13). PON adı, bir organofosfat olan paraoksonu hidrolize etme yeteneğinden dolayı verilmiştir. (14,34). PON aynı zamanda fenil asetatı hidrolize edebilir ve bu, arilesteraz enzim aktivitesi olarak adlandırılır. Enzimlerin PON ve arilesteraz aktiviteleri uzun süredir bilinmektedir (17). Bununla birlikte daha sonraları, enzim ailesinin lakton bileşikleri, aromatik karboksilik asit esteri ve doymamış alifatik esterler, sarin ve soman gibi sinir gazları, siklik karbonat esterleri gibi farklı substratları olduğu da bulunmuştur (14,32,34).

Paraoksonazlar, oksitlenmiş fosfolipidlerin hidrolizini artıran ve oksidatif hasarı, lipid peroksidasyonunu, bağışıklık sistemini, ksenobiyotik metabolizmasını ve hücre proliferasyonunu düzenleyen antioksidan enzimlerdir (15). Üç enzim de oksidatif dengenin korunmasında önemli rol oynamakta ve ateroskleroz gelişimini önlemektedir (14). Hem PON1 hem de PON3, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün peroksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı koruyucu etkiler sağlar (35).

Hem yüksek dansiteli lipoprotein ile ilişkili PON1 hem de saflaştırılmış PON enzimleri hidrojen peroksiti önemli ölçüde hidrolize edebilmiştir (36). Ayrıca her üç PON enzimi lakton bileşiklerini hidrolize edebilmektedir. Bununla birlikte farklı substrat özgüllükleri de bulunmaktadır (15). Bunların yanında, lakton yapısı içeren bazı ilaçlar da PON enzimleri tarafından metabolize edilebilir. Örneğin PON3, bazı statin lakton ilaçlarını (lovastatin) ve diüretik spironolakton ve kanrenonu hidrolize edebilir (37). PON1 PON, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahiptir (12,38). PON1'in arilesteraz ve laktonaz aktiviteleri, yüksek dansiteli lipoproteinin oksidasyonunu önler ve fizyolojik fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur (39). PON3'ün arilesteraz aktivitesi ise PON1 ile karşılaştırıldığında oldukça azdır (16). PON3 çok sınırlı PON aktivitesine sahiptir ve PON1'den farklı olarak klorpirifos okson ve diazokson gibi bazı organofosfat türlerine karşı hiçbir aktivite göstermez (38).

PON1 aktivitelerindeki değişiklikler, yaşlanma ve gebelik gibi fizyolojik süreçlerin yanında koroner kalp hastalıkları, diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, karaciğer hastalıkları ve ilaç metabolizması bozuklukları gibi patofizyolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (36). PON3 enziminin antioksidatif özelliklerinin yanında monosit

kemotaksisini inhibe etmesi gibi anti-inflamatuvar özellikleri de aterosklerozdan korumada yardımcı olur. Monositlerin makrofajlara farklılaşmasını ve aktivasyonunu baskılar (12,37). PON3'ün anti-inflamatuvar potansiyeli, bir fare karaciğer toksisite modelinde de gösterilmiştir. PON3'ün aşırı ekspresyonu azalmış malondialdehit seviyelerine, artmış glutatyon içeriğine ve azalmış tümör nekroz faktör alfa ve interlökin 1 seviyelerine neden olmuştur (37).

KUMİNALDEHİT

Kuminaldehit (4-izopropilbenzaldehit, 4-(propan-2-il) benzaldehit), $C_{10}H_{12}O$ moleküler formüle sahip doğal aldehit bir organik bileşiktir (40). Molekül Ağırlığı 148,2 gr/mol olup özgül ağırlığı 0,978 g/mL'dir (41). Yüksek derecede uçucudur ve zayıf hidrofilik karakterdedir (42). Oda koşullarında sıvı halde olup renksiz, spesifik bir kokuya sahiptir (41). Kuminaldehit; Cuminum cyminum, Carum caraway, Cinnamomum cassia, Cinnamomum verum ve Artemisia salsoloides gibi bitkilerden elde edilebilir (40). Bunlardan Cuminum cyminum L. türü Apiaceae familyasına ait olan, binlerce yıldır bilinen ve kullanılan, aromatik tada sahip kimyon baharatının bitkisidir (43). Başlıca Güneybatı Asya ve Akdeniz kıyısındaki ülkeler olmak üzere en fazla Çin'de yetiştirilen kimyon, kendine has aroması nedeniyle tüm dünyada oldukça yaygın tüketilir (44). Yiyecekleri tatlandırma ve korumada, diş ağrısında, iştahsızlıkta, hazımsızlıkta, ishalde, sarılıkta ve idrar sökücü olarak binlerce yıldır kullanılmıştır (44,45). Kimyonun karakteristik özelliklerinin ve aromasının, içeriğindeki biyoaktif bileşiklerden kaynaklandığı, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (46). Kimyon uçucu yağları, kimyon tohumlarının %3-4'ini oluşturur ve biyoaktif bileşiklerin ihtiva edildiği kısımdır (47). Kimyonun bileşimi yetiştirildiği bölgeye ve iklime göre değişmekle birlikte, farklı bölgelerdeki kimyon bitkilerinin analizinin yapıldığı çalışmalarda en yüksek düzeyde bulunan ve en biyoaktif olan molekülün kuminaldehit olduğu anlaşılmıştır (48-50). Kimyonun farmakolojik özelliklerinin çoğu, kuminaldehitten kaynaklanmaktadır (50)**.**

Kuminaldehit, monosiklik monoterpen yapıda bir bileşiktir (51). Yapısındaki karbonil grubu, moleküle hidrofobik ve polar özellik katar. İnsan serum albüminine kendiliğinden bağlanabilir ve bu etkileşimde hidrofobik bağlar ile hidrojen bağları etkilidir. Kuminaldehitin insan serum albüminine bağlanması rekabetçi bağlanma şeklindedir ve ilaç bağlanma bölgesi 1'e bağlanır (18). Tavşanlarla yapılan deneylerde kuminaldehitin memelilerdeki metabolitleri birincil alkoller ve/veya karboksilik asitler olmuştur (52,53)**.** Kuminaldehitin p-izomeri ile oksidasyon meydana gelir ve o-izomeri ile indirgeme meydana gelmektedir. Ek olarak, p-kuminaldehitin aromatik izopropil grubunda stereoselektif oksidasyon bulunmuştur (53).

Son yıllarda artan çalışmalar kuminaldehitin antiseptik, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-diyabetik ve anti-kanser özelliklerinin olduğunu ortaya koymuştur (48,54). Kuminaldehitin, patojen mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek gıdaların bozulmasını önlediği görülmüştür (47). Farklı mikroorganizma türlerinde çalışmalar yapılmış ve gram pozitif ve negatif bakteriler, mantarlar ve parazitlere karşı mikrobisidal özellik göstermiştir (44,55). Kuminaldehitin anti-mikrobiyal rolünün mekanizmasında, antiquorum algılama özelliği ve hidrofobik bir molekül olması büyük önem taşımaktadır (49,56). Mikroorganizmaların membran bütünlüğünü bozarak hücre içeriğinin dışarı sızmasına neden olur ve hücre büyümesini engelleyerek hücre ölümünü hızlandırır (57). Kuminaldehit ayrıca, iyi bir 15-lipooksijenaz inhibitörü olarak tanımlanmış ve farklı dozlar kullanılarak yapılan çalışmalarda serum pro-inflamatuvar belirteçlerde azalmaya yol açarak anti-inflamatuvar rolü vurgulanmıştır (20). Kuminaldehit ayrıca anti-kanser etkiye sahiptir (54). Kuminaldehit hücre proliferatif belirteçleri olan topoizomeraz I ve II'yi baskılar ve pro-apoptotik kaspazların artışı ile apoptozu indükler (19,50). Farklı kanser türlerinde yapılan çalışmalar, tümör yükünün azaldığını göstermiştir. Kuminaldehitin anti-diyabetik etkisi, büyük oranda pankreas beta hücresi koruyucu etki ve güçlü insülinotropik özelliğinden ileri gelmektedir (19,21). Aynı zamanda aldoz redüktaz ve alfa-glikosidaz inhibitörü özelliğine sahiptir (19). Kuminaldehit, kan glukozunu regüle etmiş ve diyabet kaynaklı böbrek hasarını azaltmıştır (58). Kuminaldehit aynı zamanda anti-obezite etkisine sahiptir (59). Serum lipid ve leptin seviyelerini azaltır, obezite modeli oluşturulan hayvanlarda serum karaciğer enzim seviyelerini düşürmüştür (59,60).

Kimyonda en yüksek biyolojik etkilere sahip olan kuminaldehitin iyi bilinen özelliklerinden biri de antioksidan etkisidir (60,61). Kuminaldehitin serbest radikal temizleme aktivitesi ve lipid oksidasyonunu stabilize edici etkisi bulunmaktadır. Serbest radikallerle hidrojen donörleri olarak reaksiyona girip, güçlü şekilde inhibe eder (42). Ayrıca kuminaldehitin süperoksit anyonunu temizlediği gösterilmiştir (51). MI patofizyolojisinde süperoksit patlaması önemli rol oynamaktadır (23). Ayrıca antioksidan enzimlerin yukarı doğru düzenlenmesini sağlamaktadır. Serum süperoksit dismutaz ve katalaz enzim düzeyleri ile glutatyon düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (61). Bunların yanında kuminaldehitin, oksidatif stresle ilişkili bazı hastalıklarda prognozu ve hastalık ilerleyişini de azalttığı raporlanmıştır (60). Oksidatif stres birikimi ile ilişkili diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve obezite hayvan modellerinde kuminaldehit uygulanması serumda oksidatif stres, hiperglisemi, lipid düzeyleri, malondialdehit ve karaciğer enzim düzeylerini; organ düzeyinde de lipojenez ve

oksidatif stresi azaltmıştır (58-60). Serum lipid ve lipid oksidasyon ürünü düzeylerinde düşme olması ve antioksidan etkileri, kardiyovasküler alanda koruyucu olan etkileridir (42). Ayrıca kanser gelişimini yavaşlatmada kuminaldehitin antioksidan etkisi önemli rol oynamaktadır (62)**.** Bu çalışmanın amacı, birçok faydalı özellikleriyle birlikte antioksidan yönü de farklı çalışmalarda gösterilen kuminaldehitin ISO ile deneysel MI oluşturulan sıçanlarda kardiyak hasara ve serum arilesteraz aktivitesine olan etkisinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nden sağlanan toplam 38 adet sağlıklı yetişkin erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Standart diyet ile beslenen sıçanlar, %60 nem oranına sahip, 22±2 ºC oda ısısında ve 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritminde barındırıldı. Serum TnT düzeyi ve arilesteraz aktivitesi ölçümleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Kalp dokularının histopatolojik incelemesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 27.10.2023 tarihinde 10 sayılı oturumda TÜHADYEK -2023/17 protokol ile onaylandı (Ek 1).

DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI, KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

İsoproterenolün deneysel MI modeli oluşturduğu, farklı araştırıcılar tarafından gösterilmiştir (63-65). Çalışmada Sprague-Dawley sıçanlar; kontrol (n=8), ISO (n=10), ISO+C1 (n=10) ve ISO+C2 (n=10) grubu olmak üzere dört gruba rastgele olarak ayrıldı. Sıçanların başlangıç ağırlıkları ölçüldü. Kuminaldehit %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl çözeltisinde hazırlandı. ISO ise %0,9 NaCl çözeltisinde hazırlandı.

Kontrol grubuna, yedi gün boyunca her gün intraperitoneal olarak kuminaldehitin çözücüsü olarak kullanılan %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl çözeltisi uygulandı. Altıncı ve yedinci günlerde de kuminaldehit çözücüsü uygulamasından 1 saat sonra ISO çözücüsü %0,9 NaCl çözeltisi intraperitoneal olarak uygulandı.

ISO grubuna, yedi gün boyunca her gün intraperitoneal olarak kuminaldehitin çözücüsü olarak kullanılan %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl çözeltisi uygulandı. Altıncı ve yedinci günlerde de kuminaldehit çözücüsü uygulamasından 1 saat sonra %0,9 NaCl çözeltisi içinde çözünmüş ISO (85 mg/kg/gün) intraperitoneal olarak uygulandı.

ISO+C1 grubuna, yedi gün boyunca her gün intraperitoneal olarak %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl çözeltisi içinde çözünmüş kuminaldehit (12,5 mg/kg/gün) uygulandı. Altıncı ve yedinci günlerde de kuminaldehit uygulamasından 1 saat sonra %0,9 NaCl çözeltisi içinde çözünmüş ISO (85 mg/kg/gün) intraperitoneal olarak uygulandı.

ISO+C2 grubuna, yedi gün boyunca her gün intraperitoneal olarak %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl çözeltisi içinde çözünmüş kuminaldehit (50 mg/kg/gün) uygulandı. Altıncı ve yedinci günlerde de kuminaldehit uygulamasından 1 saat sonra %0,9 NaCl çözeltisi içinde çözünmüş ISO (85 mg/kg/gün) intraperitoneal olarak uygulandı.

Sıçanlara yedinci gün yapılan ikinci intraperitoneal enjeksiyondan 24 saat sonra anestezi altında kardiyak kan örneği alındı. Anestezik ilaç olarak Rompun (Ksilazin) (5 mg/kg) ve Ketalar (Ketamin) (50 mg/kg) kullanıldı. Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak analiz gününe kadar -80 ^{0}C'de saklandı. Kalp dokusundaki histopatolojik değişiklikleri incelemek için, sakrifikasyon sırasında alınan sıçan kalp dokuları %10'luk formaldehit ile tespit edilip Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

ANALİZLERDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Kuminaldehit (Sigma)
İsoproterenol (Sigma)
Tween-80 (Sigma)
Tris (Sigma)
Hidroklorik asit (Merck)
Kalsiyum klorür (Merck)
Fenil asetat (Sigma)

ANALİZLERDE KULLANILAN CAM VE LABORATUAR MALZEMELERİ

Santrifüj (Rotofix-32, Hettich)
Otomatik pipetler (Eppendorf)
Hassas terazi (KERN ALT 100-5AM)

Vorteks (VELP SCIENTIFICA 2x3)

Manyetik karıştırıcı (IKA Yellow line MSH basic)

İnkübatör (Thermo Scientific Heratherm IMC-18)

Mikroplaka okuyucu spektrofotometre (Biotek μquant)

96 kuyucuklu mikroplakalar (ultraviyole uyumlu)

Işık Mikroskobu (Olympus BX51)

Mikroskobik dijital kamera (Olympus DP20)

Mikrosantrifüj tüpleri

Balon jojeler

Beherler

Puar

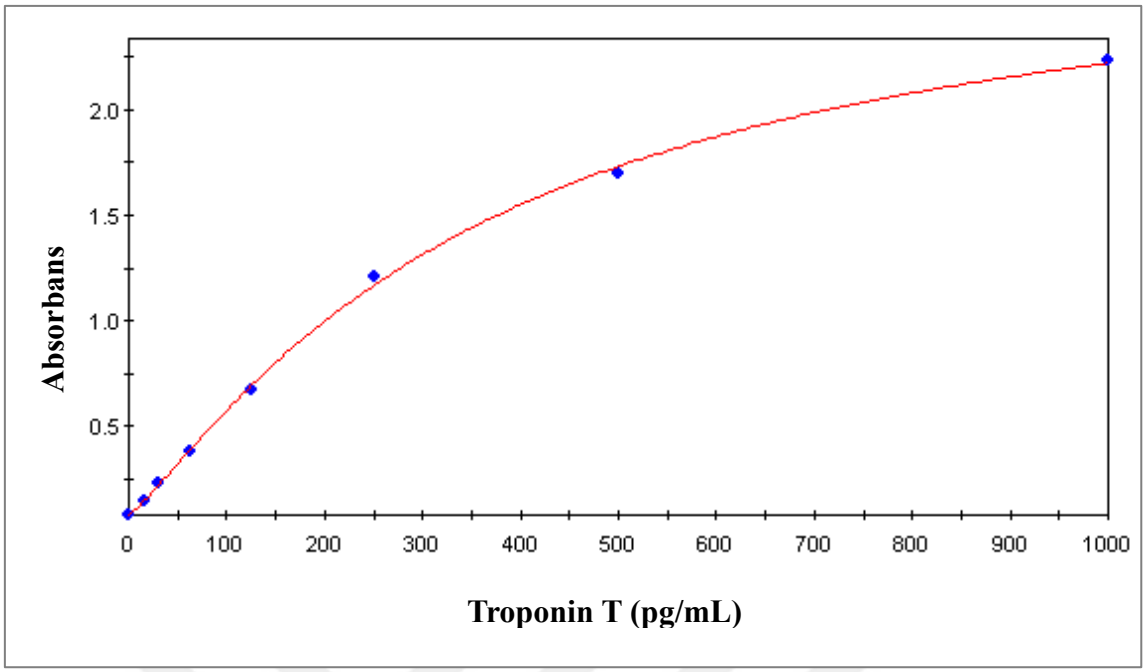
Porttüp

Sıvı aktarım kabı

Pipet uçları

SERUM TROPONİN T DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Serum TnT düzeyleri, Elabscience® High Sensitivity Rat Cardiac TnT ELISA Kit (Katalog numarası E-EL-R0151, Lot: PA10RH4L3583 Elabscience, ABD) kullanılarak kitin prospektüsüne göre yapıldı. Sonuçlar, 15.625, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 pg/mL'lik konsantrasyonlarda TnT içeren standartlar kullanılarak çizilen standart grafiğinden hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.



Şekil 1. Troponin T Standart Grafiği.

SERUM ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ

Serum arilesteraz aktivitesi, 20 µL 1/40 dilüe serum üzerine, 180 µL 6.52 mM fenil asetat ve 1 mM $CaCl_2$ içeren 20 mM pH:8 Tris-HCl tamponu eklenerek 25 °C'de 270 nm dalga boyunda dakikadaki absorbans değişimi kinetik olarak ölçüldü. Arilesteraz enzim aktivitelerinin hesaplanmasında oluşan ürün olan fenolün molar ekstinksiyon katsayısı ($1{,}3\times10^{-3}$ μM^{-1} cm^{-1}) kullanıldı. Enzim ünitesi (U), 1 dakikada 1 µmol ürün oluşturan enzim miktarı olarak kabul edildi. Sonuçlar U/mL olarak verildi (66).

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kalp dokuları %10 formalinde sabitlendi, daha sonra rutin doku takip aşamalarından geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen ve eozin ile boyandı. Histolojik incelemeler ışık mikroskobu (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) altında, ödem, miyokardiyal nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu kategorileri için 0-3 puan dikkate alınarak semikantitatif olarak değerlendirildi. 0-3 arası puanlamada; 0 - hasar yok, 1 - hafif hasar, 2 - orta hasar ve 3 - şiddetli hasar olarak belirlendi (67). Bulgular değişik büyütmelerde (x100, x200 ve x400) fotoğraflandı (Olympus DP20 mikroskobik dijital kamera sistemi).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 programı (Lisans no: 10240642) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Her grupta verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini inceleyebilmek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testleri yapıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesinde Tek yönlü varyans analizi ve anlamlı fark varlığında gruplar arası karşılaştırma için Tukey testi kullanıldı. Kardiyak histopatolojik skorların analizinde Kruskal-Wallis ve anlamlı fark varlığında gruplar arası karşılaştırma için Bonferroni düzeltmeli Dunn testleri kullanıldı. $P<0,05$'in altındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların başlangıç ağırlıkları Tablo 1'de görülmektedir. Sıçanların başlangıç ağırlıkları; kontrol grubunda 275,75±23,33 g, ISO grubunda 272,30±21,27 g, ISO+C1 grubunda 273,80±25,41 g ve ISO+C2 grubunda 272,80±14,07 g idi. Gruplar arasında başlangıç ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 1. Grupların başlangıç ağırlıkları

GRUP	Sıçan sayısı	Başlangıç ağırlığı (g)
Kontrol	8	275,75±23,33
ISO	10	272,30±21,27
ISO+C1	10	273,80±25,41
ISO+C2	10	272,80±14,07
p		>0,05

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı.

Grupların kardiyak histopatolojik skorları Tablo 2'de görülmektedir. Sıçanların kardiyak histolojik skorlarının ortanca [minimum-maksimum] değerleri; kontrol grubunda 0 [0-0], ISO grubunda 3 [2-3], ISO+C1 grubunda 3 [2-3] ve ISO+C2 grubunda 1 [1-2] idi. Kontrol grubunda sıçanların miyokardiyal kesitleri histopatolojik olarak incelendiğinde, birbiri ile anastomozlaşan, uzun, silindirik ve enine çizgilenme gösteren kalp kası liflerinin normal organizasyonda olduğu görüldü (Şekil 2A). ISO grubuna ait kesitlerde, kardiyak miyofibrillerin dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon ve interstisyel ödem gözlendi

(Şekil 2B). ISO+C1 grubu kesitlerinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalmaya rağmen ISO grubu ile benzer şekilde miyokardiyal hasar gözlemlendi (Şekil 2C). ISO ve ISO+C1 gruplarının kardiyak histolojik skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisi için $p<0,001$). ISO+C2 grubuna ait miyokardiyal kesitler değerlendirildiğinde, miyofibriller yapıda anlamlı derecede iyileşme ile nekroz, konjesyon, interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulgularında anlamlı derecede azalma gözlendi (Şekil 2D). ISO+C2 grubunun kardiyak histolojik skorları, ISO ve ISO+C1 gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (her ikisi için $p<0,05$).

Tablo 2. Grupların kardiyak histopatolojik skorları

GRUP	Sıçan sayısı	Kardiyak histopatolojik skor
Kontrol	8	0 [0-0]
ISO	10	3 [2-3] ^{a**}
ISO+C1	10	3 [2-3] ^{a**}
ISO+C2	10	1 [1-2] $^{b* c*}$
p		<0,001

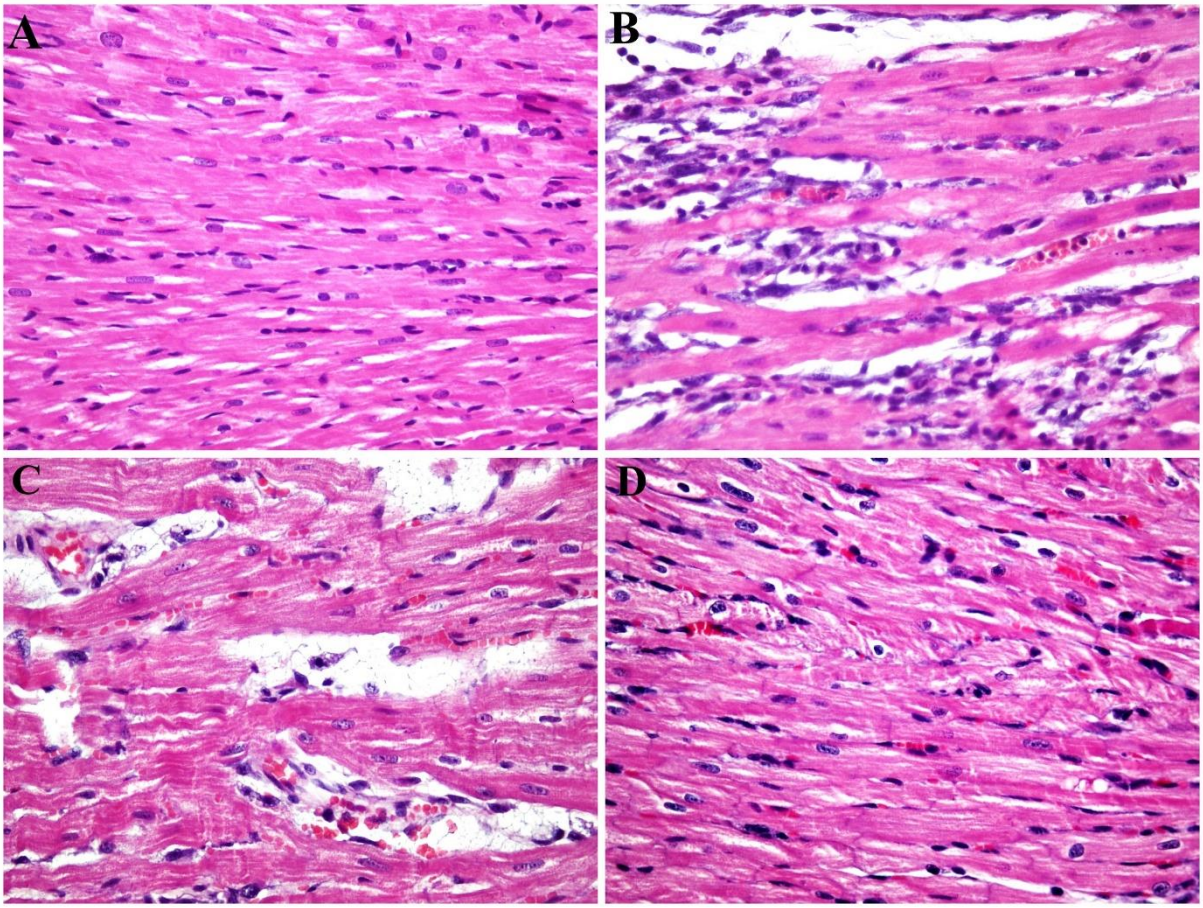
Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. İstatiksel analiz için Kruskal Wallis testi ve Bonferroni düzeltmeli Dunn testi kullanıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

b: ISO grubu ile karşılaştırıldı.

c: ISO+C1 grubu ile karşılaştırıldı.

*: $p<0,05$, **: $p<0,001$.



Şekil 2. Kalp dokularının ışık mikroskobik incelemeleri.

(A) Kontrol, (B) ISO, (C) ISO+C1 ve (D) ISO+C2 grubuna aittir (hematoksilen-eozin boyama, x400).

Grupların serum TnT düzeyleri Tablo 3'de görülmektedir. Sıçanların serum TnT düzeyleri; kontrol grubunda 36,72±9,93 pg/mL, ISO grubunda 70,77±19,64 pg/mL, ISO+C1 grubunda 83,97±10,64 pg/mL ve ISO+C2 grubunda 52,82±15,19 pg/mL olarak bulundu. ISO ve ISO+C1 gruplarının serum TnT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her ikisi için $p<0,001$). ISO+C2 grubunun serum TnT düzeyi, ISO ve ISO+C1 gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$).

Tablo 3. Grupların serum troponin T düzeyleri

GRUP	Sıçan sayısı	Troponin T (pg/mL)
Kontrol	8	36,72±9,93
ISO	10	70,77±19,64 a**
ISO+C1	10	83,97±10,64 a**
ISO+C2	10	52,82±15,19 b* c**
p		<0,001

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

b: ISO grubu ile karşılaştırıldı.

c: ISO+C1 grubu ile karşılaştırıldı.

*: p<0,05, **: p<0,001.

Grupların serum arilesteraz aktiviteleri Tablo 4'de görülmektedir. Sıçanların serum arilesteraz aktiviteleri; kontrol grubunda 156,00±32,94 U/mL, ISO grubunda 100,69±13,18 U/mL, ISO+C1 grubunda 93,00±19,47 U/mL ve ISO+C2 grubunda 83,89±19,58 U/mL olarak bulundu. ISO, ISO+C1 ve ISO+C2 gruplarının serum arilesteraz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (tümü için p<0,001).

Tablo 4. Grupların serum arilesteraz aktiviteleri

GRUP	Sıçan sayısı	Arilesteraz aktivitesi (U/mL)
Kontrol	8	156,00±32,94
ISO	10	100,69±13,18 a*
ISO+C1	10	93,00±19,46 a*
ISO+C2	10	83,89±19,57 a*
p		<0,001

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatiksel analiz için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı.

a: Kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

*: p<0,001.

Çalışmaya ait tüm veriler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Gruplara ait tüm veriler

GRUP	Başlangıç ağırlığı (g)	Kardiyak histolojik skor	Troponin T (pg/mL)	Arilesteraz aktivitesi (U/mL)
Kontrol				
1	256	0	32,79	158,75
2	298	0	48,26	188,28
3	255	0	24,64	164,08
4	283	0	40,25	148,61
5	320	0	51,12	102,58
6	270	0	33,56	165,15
7	256	0	39,11	201,80
8	268	0	24,06	118,73
ISO				
1	303	2	102,82	92,24
2	296	3	58,78	84,60
3	271	3	51,12	97,92
4	260	3	51,12	92,05
5	255	2	101,99	109,92
6	274	3	54,37	91,97
7	249	3	63,21	99,93
8	255	3	70,00	129,67
9	256	3	85,63	96,45
10	304	3	68,64	112,10
ISO+C1				
1	277	3	88,05	105,39
2	251	3	88,25	78,13
3	261	2	98,87	112,12
4	273	3	75,49	92,24
5	238	3	84,43	121,51
6	308	3	74,11	87,34
7	248	3	76,48	86,84
8	312	2	84,83	51,94
9	273	3	68,25	102,92
10	297	2	100,95	91,60
ISO+C2				
1	271	2	65,53	105,25
2	258	1	70,98	63,94
3	294	1	59,93	104,75
4	275	1	41,01	103,12
5	257	1	42,73	89,79
6	258	2	67,28	83,80
7	260	2	47,88	100,58
8	284	2	63,98	58,53
9	282	1	45,78	57,98
10	289	1	23,07	71,18

TARTIŞMA

Miyokart infarktüsü, uzamış iskemi sonucu oluşan geri dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarı ve nekrozudur (1). Hem dünyada hem de ülkemizde önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (3,22). ISO, non-selektif β reseptör agonistidir (27). ISO, ratlarda deneysel MI modeli oluşturmak için yüksek dozlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Hayvanlara ISO uygulanması ile oluşturulan deneysel MI modelinde kalpte oluşan patofizyolojik ve morfolojik değişiklikler, MI geçiren insanlarda görülene benzer miyokardiyal hasar oluşturur (11,68). Kuminaldehit, kimyon bitkisinden elde edilen uçucu kimyon yağlarında en yüksek oranda bulunan ve biyoaktivitesi en yüksek olan bir aldehit organik bileşiğidir (48-50). Çalışmalar kuminaldehitin antiseptik, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-diyabetik ve anti-kanser özelliklerinin olduğunu ortaya koymuştur (48,54,58). Kuminaldehitin birçok faydalı özellikleri bulunmasına rağmen literatürde MI üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada, ISO ile deneysel MI oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasara ve serum arilesteraz aktivitesine olan etkisini incelemeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmamızda ISO ile deneysel MI oluşturulan Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda kuminaldehitin kalpteki histolojik değişikliklere, serum TnT düzeylerine ve arilesteraz aktivitelerine olan etkilerini inceledik.

ISO ile deneysel MI oluşturulmuş sıçanların kalp dokusunda ISO'nun hasar oluşturduğu gösterilmiştir (67,69,70). Çalışmamızda da kalp dokularının ışık mikroskobik incelemelerinde kontrol grubunda normal organizasyondaki miyokardiyum izlenirken ISO grubuna ait kesitte, miyofibriler lif organizasyonunda bozulma, inflamatuvar hücre artışı, konjesyon, interstisyel ödem gözlendi. ISO grubunun kardiyak histopatolojik skoru kontrol grubuna göre anlamlı

olarak yüksekti. 7 gün boyunca 12,5 mg/kg/gün kuminaldehit ve ISO uygulanan grupta inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma dikkat çekmesine rağmen miyokardiyal hasarın devam ettiği görüldü. Bununla birlikte tek başına ISO uygulanan grup ile arasında kardiyak histopatolojik skor açısından anlamlı fark yoktu. 7 gün boyunca 50 mg/kg/gün kuminaldehit ve ISO uygulanan grupta normale yakın düzenlenme gösteren kalp kası lifleri ile birlikte histopatolojik bulgularda iyileşme olduğu gözlendi ve bu grubun kardiyak histopatolojik skorları tek başına ISO uygulanan gruba göre anlamlı olarak düşüktü.

Miyokart infarktüsünde miyokartta görülen iskemi ve membran hasarı, hücre içeriğinin dolaşıma sızmasına neden olur (6). Hücre hasarına bağlı kan dolaşımına salıverilen bazı enzim ve proteinler MI'ın tanı ve takibinde önemlidir. Elektrokardiyografi, MI tanısında ilk ve en hızlı araç olmakla birlikte biyokimyasal belirteçler özellikle EKG ile tanı koyulamayan durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır (1). Troponin I ve TnT, miyokart hasarını saptamak için kullanılan oldukça duyarlı ve özgül biyokimyasal belirteçlerdir (7,8). Literatürde ISO ile oluşturulan deneysel MI modelinde, serum TnT düzeylerinin arttığı bildirilmiş (70-72) ve serum TnT ölçümlerinin laboratuvar hayvanlarında kardiyak hasarın saptanmasında iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (73). Çalışmamızda ISO verilişi, kontrol grubuna göre serum TnT düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açtı. 7 gün boyunca 12,5 mg/kg/gün kuminaldehit ve ISO uygulanan grupta, tek başına ISO uygulanan gruba göre serum TnT düzeyleri bakımından anlamlı bir değişiklik yoktu. Bu bulgumuz, 7 gün boyunca 12,5 mg/kg/gün kuminaldehit dozunun kardiyak hasar üzerine etkisi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, 7 gün boyunca 50 mg/kg/gün kuminaldehit ve ISO uygulanan grubun serum TnT düzeyleri tek başına ISO uygulanan gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Serum TnT düzeyi sonuçlarımız, kardiyak histopatolojik değerlendirme ile uyumlu olup, bu çalışma ile ISO ile oluşturulan deneysel MI modelinde kuminaldehit tedavisinin kardiyak hasarı azalttığı ilk kez gösterilmiştir.

Bu çalışmada PON enzim aktivitelerinden serum arilesteraz aktivitesini de ölçtük. Serum arilesteraz aktivitesi esas olarak PON1 enzimine ait olmakla birlikte PON3 enziminin de çok az arilesteraz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (16,17). Literatürde MI geçiren hastalarda PON1 düzeyinin, PON ve arilesteraz enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (74). Aynı zamanda ISO ile oluşturulan deneysel MI modelinde PON ve laktonaz aktivelerinin azaldığı gösterilmiş olmakla birlikte (63,75) bu modelde arilesteraz aktivitesini araştıran bir çalışmaya ise rastlamadık. Çalışmamızda literatürdeki PON enzim aktiviteleri sonuçları (63,75) ile uyumlu olarak ISO ile oluşturulan deneysel MI modelinde arilesteraz aktivitelerinin azaldığını ilk kez gösterdik.

Kuminaldehit, birçok faydalı özelliğinin yanında antioksidan etkisi de bulunan biyoaktif bir moleküldür. Antioksidan etkisini, hem serbest radikal temizleyici olarak direkt etkisiyle hem de bazı antioksidan enzimleri uyararak indirekt etkisiyle gösterir (42,61). Literatürde kuminaldehitin PON enzimleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda her iki doz kuminaldehit uygulaması da ISO uygulaması sonucu azalan serum arilesteraz aktivitelerinde anlamlı bir değişime yol açmadı. Bu bulgumuz, kuminaldehitin etkisinin PON1 enzimi üzerinden olmayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız, sıçanlarda ISO ile deneysel olarak oluşturulan MI öncesinde koruyucu olarak kullanılan kuminaldehitin kardiyak hasarı azalttığını ancak azalan serum arilesteraz aktivitesi üzerine etkisinin olmadığını gösterdi. Bulgularımız ışığında kuminaldehitin MI sırasında gelişen kardiyak hasara karşı koruyucu etkilerinin olabileceğini söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı, ISO ile deneysel MI oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasara ve serum arilesteraz aktivitesine olan etkisini araştırmaktır. Bu amaçla çalışmamızda ISO ile deneysel MI oluşturulan Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda kuminaldehitin kalpteki histolojik değişikliklere, serum TnT düzeylerine ve arilesteraz aktivitelerine olan etkilerini inceledik. Çalışmamızda;

1. Grupların başlangıç ağırlıkları arasında fark olmadığı;

2. Kontrol grubunda sıçanlarının miyokardiyal kesitleri histopatolojik olarak incelendiğinde, birbiri ile anastomozlaşan, uzun, silindirik ve enine çizgilenme gösteren kalp kası liflerinin normal organizasyonda olduğu; ISO grubuna ait kesitlerde, kardiyak miyofibrillerin dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, konjesyon ve interstisyel ödem olduğu; ISO+C1 grubu kesitlerinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalmaya rağmen ISO grubu ile benzer şekilde miyokardiyal hasar olduğu; ISO ve ISO+C1 gruplarının kardiyak histolojik skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu; ISO+C1 grubu ile ISO grubu arasında kardiyak histolojik skorlar açısından anlamlı fark olmadığı; ISO+C2 grubuna ait miyokardiyal kesitler değerlendirildiğinde, miyofibriler yapıda anlamlı derecede iyileşme ile nekroz, konjesyon, interstisyel ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulgularında anlamlı derecede azalma olduğu; ISO+C2 grubunun kardiyak histolojik skorlarının, ISO ve ISO+C1 gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu;

3. ISO ve ISO+C1 gruplarının serum TnT düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu; ISO+C1 grubu ile ISO grubu arasında serum TnT düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı; ISO+C2 grubunun serum TnT düzeyinin, ISO ve ISO+C1 gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu;

4. ISO, ISO+C1 ve ISO+C2 gruplarının serum arilesteraz aktivitelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu; ISO+C1 ve ISO+C2 grupları ile ISO grubu arasında serum arilesteraz aktiviteleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmamız, ISO ile deneysel MI oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasarı azalttığını ancak azalan serum arilesteraz aktivitesi üzerine etkisinin olmadığını gösterdi.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, isoproterenol ile deneysel miyokart infarktüsü oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasara ve serum arilesteraz aktivitesine olan etkisinin incelenmesidir.

Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlara tedavi olarak %0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl'de hazırlanan kuminaldehit (12,5 ve 50 mg/kg/gün) yedi gün boyunca verilirken kontrol ve tek başına isoproterenol uygulanan gruplara yedi gün boyunca % 0,4 Tween-80 içeren %0,9 NaCl intraperitoneal olarak uygulandı. Tedavinin altıncı ve yedinci günlerinde deneysel miyokart infarktüsü oluşturmak için isoproterenol (85 mg/kg/gün), kontrol grubuna ise çözücü olarak kullanılan %0,9 NaCl intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanlardan serum ve kalp dokuları alındı. Serumda troponin T düzeyi ticari kit kullanılarak, arilesteraz aktivitesi ise spektrofotometrik olarak ölçüldü. Kalp dokuları ise histopatolojik olarak incelenerek skorlandı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tek başına isoproterenol uygulanan grubun kardiyak histolojik skorları ve serum troponin T düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken serum arilesteraz aktiviteleri ise anlamlı olarak düşüktü. 12,5 mg/kg/gün kuminaldehit uygulaması isoproterenol uygulanan sıçanlarda kardiyak histolojik skorları, serum troponin T düzeylerini ve arilesteraz aktivitelerini anlamlı olarak değiştirmedi. 50 mg/kg/gün kuminaldehit uygulaması ise isoproterenol uygulanan sıçanlarda kardiyak histolojik skorları ve serum troponin T düzeylerini anlamlı olarak azaltırken, serum arilesteraz aktivitelerini ise anlamlı olarak değiştirmedi.

Sonuç olarak, çalışmamız, isoproterenol ile deneysel miyokart infarktüsü oluşturulan sıçanlarda kuminaldehitin kardiyak hasarı azalttığını ancak azalan serum arilesteraz aktivitesi üzerine etkisinin olmadığını gösterdi.

Anahtar kelimeler: İsoproterenol, miyokart infarktüsü, kuminaldehit, arilesteraz aktivitesi.

THE EFFECT OF CUMINALDEHYDE ON EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

SUMMARY

This study aims to investigate the effect of cuminaldehyde on cardiac damage and serum arylesterase activity in isoproterenol-induced experimental myocardial infarcted rats.

Cuminaldehyde (12.5 and 50 mg/kg/day) prepared in 0.9% NaCl containing 0.4% Tween-80 was administered to male Sprague-Dawley rats as a treatment for seven days, while 0.9% NaCl containing 0.4% Tween-80 was administered intraperitoneally to the control and only isoproterenol-treated groups for seven days. On the sixth and seventh days of treatment, isoproterenol (85 mg/kg/day) was administered intraperitoneally to induce experimental myocardial infarction, and 0.9% NaCl used as a solvent was administered to the control group. Serum and heart tissues were collected from the rats. Troponin T levels were measured using a commercial kit, and arylesterase activity was measured spectrophotometrically in serum. The heart tissues were histopathologically examined and scored.

Compared with the control group, the cardiac histological scores and serum troponin T levels of the group administered isoproterenol alone were significantly higher, while serum arylesterase activities were significantly lower. 12.5 mg/kg/day cuminaldehyde administration did not significantly change cardiac histological scores, serum troponin T levels, and arylesterase activities in isoproterenol-administered rats. 50 mg/kg/day cuminaldehyde administration significantly decreased cardiac histological scores and serum troponin T levels in isoproterenol-administered rats but did not significantly change serum arylesterase activities.

In conclusion, our study showed that cuminaldehyde reduced cardiac damage but did not affect the decreased serum arylesterase activity in isoproterenol-induced experimental myocardial infarction in rats.

Key words: Isoproterenol, myocardial infarction, cuminaldehyde, arylesterase activity.

KAYNAKLAR

1. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction:current perspectives. Vasc Health Risk Manag 2019;15:1-10.
2. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. Dis Mon 2013;59(3):83-96.
3. World Health Organization (WHO). (2021). The top 10 causes of death. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (Erişim Tarihi: 07.08.2024)
4. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature 2021;592(7855):524-33.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Circulation 2018;138(20):e618-51.
6. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome. Clin Chim Acta 2011;412(15-16):1279-96.
7. Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. Clin Chem 2021;67(1):124-30.
8. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. Cardiovasc Res 2017;113(14):1708-18.
9. Brooks WW, Conrad CH. Isoproterenol-induced myocardial injury and diastolic dysfunction in mice: structural and functional correlates. Comp Med 2009;59(4):339-43.
10. Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RB, Carvalho ER, Lobo PL, Lobo Filho JG. Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011;26(3):469-76.
11. Nagoor Meeran MF, Laham F, Azimullah S, Tariq S, Ojha S. α-Bisabolol abrogates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting mitochondrial dysfunction and intrinsic pathway of apoptosis in rats. Mol Cell Biochem 2019;453(1-2):89-102.

12. Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H. Review: The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. Ann Clin Lab Sci. 2015;45(2):226-33.

13. Al-Naimi MS, Hussien NR, Rasheed HA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Levothyroxine improves Paraoxonase (PON-1) serum levels in patients with primary hypothyroidism: Case-control study. J Adv Pharm Technol Res 2018;9(3):113-8.

14. Costa LG, Cole TB, Garrick JM, Marsillach J, Furlong CE. Metals and Paraoxonases. Adv Neurobiol 2017;18:85-111.

15. Bedir F, Kocatürk H, Altay MS, Şebin E, Bedir B. Serum paraoxonase 1 and 3 activities in benign and malignant diseases of the prostate and changes in levels following robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Turk J Med Sci 2020;50(8):1872-8.

16. Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. Antioxidants (Basel). 2020;10(1):11.

17. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. J Lipid Res 2005;46(6):1239-47.

18. Ali MS, Rehman MT, Al-Lohedan H, AlAjmi MF. Spectroscopic and molecular docking investigation on the interaction of cumin components with plasma protein: assessment of the comparative interactions of aldehyde and alcohol with human serum albumin. Int J Mol Sci 2022;23(8):4078.

19. Tsai KD, Liu YH, Chen TW, Yang SM, Wong HY, Cherng J, et al. Cuminaldehyde from Cinnamomum verum induces cell death through targeting topoisomerase 1 and 2 in human colorectal adenocarcinoma COLO 205 cells. Nutrients 2016;8(6):318.

20. Tomy MJ, Dileep KV, Prasanth S, Preethidan DS, Sabu A, Sadasivan C, et al. Cuminaldehyde as a lipoxygenase inhibitor: in vitro and in silico validation. Appl Biochem Biotechnol 2014;174(1):388-97.

21. Patil SB, Takalikar SS, Joglekar MM, Haldavnekar VS, Arvindekar AU. Insulinotropic and β-cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from Cuminum cyminum in streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Nutr 2013;110(8):1434-43.

22. Akman M, Civek S. Dünyada ve Türkiye'de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. Jour Turk Fam Phy 2022;13(1):21-8.

23. Chen QM. Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury. Free Radic Biol Med 2022;179:133-43.

24. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers 2019;5(1):56.

25. Vafaie M. State-of-the-art diagnosis of myocardial infarction. Diagnosis (Berl). 2016;3(4):137-42.

26. Moore A, Goerne H, Rajiah P, Tanabe Y, Saboo S, Abbara S. Acute Myocardial Infarct. Radiol Clin North Am 2019;57(1):45-55.

27. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. β-Adrenoreceptor agonist isoproterenol alters oxidative status, inflammatory signaling, injury markers and apoptotic cell death in myocardium of rats. Indian J Clin Biochem 2015;30(1):27-34.

28. Alhayek S, Preuss CV. Beta 1 Receptors. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [updated: 2023 Aug 14; cited 2024 Oct 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532904/

29. Szymanski MW, Singh DP. Isoproterenol. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [updated: 2023 May 1; cited 2024 Sept 12]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526042/

30. Brunton LL (Çeviri: E. Sağlam). Sinaps ve nöroeffektör aralıklarda etki eden ilaçlar. Süzer Ö (Editör). Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. İstanbul: Nobel Tip Kitabevi; 2009:237-97.

31. Acikel M, Buyukokuroglu ME, Erdogan F, Aksoy H, Bozkurt E, Senocak H. Protective effects of dantrolene against myocardial injury induced by isoproterenol in rats: biochemical and histological findings. Int J Cardiol 2005;98(3):389-94.

32. Moya C, Máñez S. Paraoxonases: metabolic role and pharmacological projection. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2018;391(4):349-59.

33. Uehara S, Uno Y, Shimizu M, Yamazaki H. Cloning, sequence analysis, and tissue expression of marmoset paraoxonase 1. Drug Metab Pharmacokinet 2021;39:100398.

34. Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. Antioxid Redox Signal 2021;34(3):191-200.

35. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. Biochimie. 2017;132:19-27.

36. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. Antioxid Redox Signal. 2012;16(6):597-632.

37. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. Atherosclerosis. 2011;214(1):20-36.

38. Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A. The structure and function of paraoxonase-1 and its comparison to paraoxonase-2 and-3. Molecules 2020;25(24):5980.

39. Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function. J Clin Lipidol 2017;11(6):1347-53.

40. Haque MR, Ansari SH. Aromatic aldehyde compound cuminaldehyde protects nonalcoholic fatty liver disease in rats feeding high fat diet. Hum Exp Toxicol 2019;38(7):823-32.

41. Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, et al. RIFM fragrance ingredient safety assessment, cuminic aldehyde, CAS Registry Number 122-03-2. Food Chem Toxicol 2020;144 Suppl 1:111498.

42. Ghiasi F, Eskandari MH, Golmakani MT, Gahruie HH, Zarei R, Naghibalhossaini F, et al. A novel promising delivery system for cuminaldehyde using gelled lipid

nanoparticles: Characterization and anticancer, antioxidant, and antibacterial activities. Int J Pharm 2021;610:121274.

43. Singh S, Das SS, Singh G, Schuff C, de Lampasona MP, Catalán CA. Composition, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from black cumin seeds (Nigella sativa L.). Biomed Res Int 2014;2014:918209.

44. Fang L, Wang X, Guo L, Liu Q. Antioxidant, anti-microbial properties and chemical composition of cumin essential oils extracted by three methods. Open Chemistry 2018;16(1):291-7.

45. Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Abedi F, Sharifi N, Karamali F, Fakhrieh Kashan Z, et al. The effect of Cumin cyminum L. plus lime administration on weight loss and metabolic status in overweight subjects: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(8):e34212.

46. Goodarzi S, Tabatabaei MJ, Mohammad Jafari R, Shemirani F, Tavakoli S, Mofasseri M, et al. Cuminum cyminum fruits as source of luteolin-7-O-glucoside, potent cytotoxic flavonoid against breast cancer cell lines. Nat Prod Res 2020;34(11):1602-6.

47. De La Torre Torres JE, Gassara F, Kouassi AP, Brar SK, Belkacemi K. Spice use in food: properties and benefits. Crit Rev Food Sci Nutr 2017;57(6):1078-88.

48. Koohsari S, Sheikholeslami MA, Parvardeh S, Ghafghazi S, Samadi S, Poul YK, et al. Antinociceptive and antineuropathic effects of cuminaldehyde, the major constituent of Cuminum cyminum seeds: Possible mechanisms of action. J Ethnopharmacol 2020;255:112786.

49. Nirmala MJ, Durai L, Rao KA, Nagarajan R. Ultrasonic nanoemulsification of Cuminum cyminum essential oil and its applications in medicine. Int J Nanomedicine 2020;15:795-807.

50. Ebada ME. Cuminaldehyde: A potential drug candidate. J Pharmacol Clin Res 2017;2(2):1-4.

51. Sowbhagya HB. Chemistry, technology, and nutraceutical functions of cumin (Cuminum cyminum L): an overview. Crit Rev Food Sci Nutr 2013;53(1):1-10.

52. Ishida T. Biotransformation of terpenoids by mammals, microorganisms, and plant-cultured cells. Chem Biodivers 2005;2(5):569-90.

53. Ishida T, Toyota M, Asakawa Y. Terpenoid biotransformation in mammals. V. Metabolism of (+)-citronellal, (±)-7-hydroxycitronellal, citral,(-)-perillaldehyde, (-)-myrtenal, cuminaldehyde, thujone, and (±)-carvone in rabbits. Xenobiotica 1989;19(8):843-55.

54. Yang SM, Tsai KD, Wong HY, Liu YH, Chen TW, Cherng J, et al. Molecular mechanism of Cinnamomum verum component cuminaldehyde inhibits cell growth and induces cell death in human lung squamous cell carcinoma NCI-H520 cells in vitro and in vivo. J Cancer 2016;7(3):251-61.

55. Karaman K. Characterization of Saccharomyces cerevisiae based microcarriers for encapsulation of black cumin seed oil: Stability of thymoquinone and bioactive properties. Food Chem 2020;313:126129.

56. Hakimi Alni R, Ghorban K, Dadmanesh M. Combined effects of Allium sativum and Cuminum cyminum essential oils on planktonic and biofilm forms of Salmonella typhimurium isolates. 3 Biotech 2020;10(7):315.

57. Sharif HR, Abbas S, Majeed H, Safdar W, Shamoon M, Khan MA, et al. Formulation, characterization and antimicrobial properties of black cumin essential oil nanoemulsions stabilized by OSA starch. J Food Sci Technol 2017;54(10):3358-65.

58. Kannan D, Palani L, Gunaseelan T, Shyamaladevi B, Madhan M. Changes in glycoprotein components in high-fat diet induced type 2 diabetes: Influence of cumin aldehyde. Drug Invention Today 2018;10:1-6.

59. Haque MR, Ansari HS. Anti-obesity effect of arq zeera and its main components thymol and cuminaldehyde in high fat diet induced obese rats. Drug Res (Stuttg) 2018;68(11):637-47.

60. Singh N, Yadav SS, Kumar S, Narashiman B. A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and clinical research of dietary spice Cuminum cyminum L. Phytother Res 2021;35(9):5007-30.

61. Adu-Frimpong M, Qiuyu W, Firempong CK, Mukhtar YM, Yang Q, Omari-Siaw E, et al. Novel cuminaldehyde self-emulsified nanoemulsion for enhanced antihepatotoxicity in carbon tetrachloride-treated mice. J Pharm Pharmacol 2019;71(8):1324-38.

62. Arun KB, Aswathi U, Venugopal VV, Madhavankutty TS, Nisha P. Nutraceutical properties of cumin residue generated from Ayurvedic industries using cell line models. J Food Sci Technol 2016;53(10):3814-24.

63. Ozgun E, Ozgun GS, Usta U, Eskiocak S, Sut N, Gokmen SS. The effect of lipoic acid in the prevention of myocardial infarction in diabetic rats. Bratisl Lek Listy 2018;119(10):664-9.

64. Zhang M, Qi J, He Q, Ma D, Li J, Chu X, et al. Liquiritigenin protects against myocardial ischemic by inhibiting oxidative stress, apoptosis, and L-type Ca2+ channels. Phytother Res 2022;36(9):3619-31.

65. Rong N, Yang R, Ibrahim IAA, Zhang W. Cardioprotective role of scopoletin on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. Appl Biochem Biotechnol 2023;195(2):919-32.

66. Marsillach J, Richter RJ, Costa LG, Furlong CE. Paraoxonase-1 (PON1) Status Analysis Using Non-Organophosphate Substrates. Curr Protoc 2021;1(1):e25.

67. Khan V, Sharma S, Bhandari U, Ali SM, Haque SE. Raspberry ketone protects against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. Life Sci 2018;194:205-12.

68. Yin Y, Wang L, Chen G, You H. Effect of fraxetin on oxidative damage caused by isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. Appl Biochem Biotechnol 2022;194(12):5666-79.

69. Khdhiri E, Mnafgui K, Ncir M, Feriani A, Ghazouani L, Hajji R, et al. Cardiopreventive capacity of a novel (E)-N′-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl) ethylidene)-4-methyl benzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. J Biochem Mol Toxicol 2021;35(6):e22747.

70. Zhang X, Li X, Wang C, Li H, Wang L, Chen Y, et al. Ameliorative effect of ferruginol on isoprenaline hydrochloride-induced myocardial infarction in rats. Environ Toxicol 2021;36(2):249-56.

71. Mnafgui K, Hajji R, Derbali F, Khlif I, Kraiem F, Ellefi H, et al. Protective effect of hydroxytyrosol against cardiac remodeling after isoproterenol-induced myocardial infarction in rat. Cardiovasc Toxicol 2016;16(2):147-55.

72. Tasatargil A, Kuscu N, Dalaklioglu S, Adiguzel D, Celik-Ozenci C, Ozdem S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Role of the Akt/GSK-3β pathway. Peptides 2017;95:1-9.

73. O'Brien PJ. Blood cardiac troponin in toxic myocardial injury: archetype of a translational safety biomarker. Expert Rev Mol Diagn 2006;6(5):685-702.

74. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19(2):330-5.

75. Özgün E, Özgün, GS, Usta U, Eskiocak S, Gökmen SS. Melatoninin Deneysel Miyokart Infarktüsünde Serum Paraoksonaz ve Laktonaza Etkisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2018;16(1):32-41.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2023/10
Karar No: 2023.10.02
Karar Tarihi: 27.10.2023
Hayvan Sayısı ve Cinsi:38+3 tekrar (gerektiğinde) adet sıçan

Yürüttücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr Eray ÖZGÜN' ün yaptığı, Dr. Mervenur BARAKLI KOCABAŞ'ın tıpta uzmanlık tezi olarak planlanan, TÜHADYEK-2023/17 protokol no'lu , **"Kuminaldehitin Deneysel Miyokard İnfarktüsü Üzerine Etkisi"** başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

KABUL

Başkan
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: ☑ evet □ hayır

Prof. Dr. Emin ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var
Toplantı Katılımı: ☑ evet □ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Prof. Dr. Tevfik AKTÜZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılımı: ☑evet □ hayır

Prof. Dr. Neodet SÜT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Prof. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılımı: ☑ evet □ hayır

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Vet. Hekim Kenan SELVİ
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılımı: ☑ evet □ hayır

Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: □ var □yok
Toplantı Katılımı: □ evet □ hayır

Tarık AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: □ var ☑yok
Toplantı Katılımı: ☑ evet □ hayır