

Tip 1 Diyabetli Sıçan Kalbi Elektriksel ve Mekanik Aktivitelerine Antiagregan Ajan Tikagrelorun Etkisinin İncelenmesi

Investigation of the Effect of the Antiaggregant Agent Ticagrelor on the Electrical and Mechanical Activities of Rat Heart With Type 1 Diabetes

© Ayşegül Durak¹, © Erkan Tuncay¹, © Sinan Değirmenci¹, © Belma Turan²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Günümüze diabetes mellitus (DM) yaygın olarak görülmekte olup kardiyovasküler bozukluklar için önemli bir risk faktörüdür. DM'li hastalarda vasküler bozukluklardan bağımsız olarak gelişen diyabetik kardiyomyopati yanında, yüksek trombosit-reaktivitesi gelişmektedir. Bu çalışmada, bir P2Y₁₂ reseptör blokörü tikagrelorun (TİKA), DM'li sıçan kalp fonksiyonuna etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar türü erkek sıçanlar kullanılarak bir grup sıçana tek doz streptozotocin (STZ; 50 mg/kg) uygulanarak DM (48-saat sonra kan şekeri ölçülerek) oluşturulmuştur. DM olan sıçanların bir grubuna 8 hafta sonra gavaj yoluyla TİKA (150 mg/kg/gün) 4 hafta boyunca uygulanmıştır (DM+TİKA grubu). STZ enjekte edilen ikinci gruba bu süre içinde su uygulanmıştır (DM grubu). Üçüncü grup sıçana aynı süre su uygulanmıştır (Kon grubu). Uygulama sonrasında sıçanlarda hafif anestezi altında *in situ* elektrokardiyografi (EKG) kaydedilmiş ve kalpler izole edilerek Langendorff-perfüzyon sisteminde kalbin mekanik aktivitesi ölçülmüştür.

Bulgular: Hem DM'li hem de DM+TİKA'lı grup sıçanların kilo kaybederek, vücut-ağırlıklarının Kon-grubuna göre önemli derecede azalmış olduğu ($p<0,05$), ve DM'li gruptaki yaklaşık 4 kat yüksek olan açlık kan şekeri düzeyinin DM+TİKA grubunda da değişmediği gözlenmiştir. DM'li grupta, EKG parametreleri olan QT- ve RR-intervallerindeki uzamaların ve yavaşlamış kalp-atım hızının TİKA uygulanan grupta da benzer olduğu ($p>0,05$) gözlenmiştir. Ayrıca, DM'li grupta deprese olan sol ventrikül-içi basınç ile ve sol ventrikül-içi diyastol sonu basınç değişimlerinin DM+TİKA'lı grupta da benzer olduğu, buna karşın DM'li grupta uzamış olan gevşeme süresinin bu grupta daha fazla uzamış olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, DM'li grupta azalmış olan β -adrenerjik yanıtların DM+TİKA grubunda daha da azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç: Tüm veriler değerlendirildiğinde, TİKA uygulamasının DM'li sıçan kalbinin bozulan elektriksel ve mekanik aktiviteleri üzerinde pozitif etkiler oluşturmadığı, bunun yanında bazı negatif etkiler oluşturabildiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, TİKA'nın DM'li memelilerde kalp fonksiyonuna olan etkilerini açıklayabilmek için farklı süreler ve farklı dozlarda TİKA uygulamalı incelemelere ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Kardiyomyopati, Ticagrelor, P2Y₁₂ Reseptörü, EKG, Kontraktilite

Abstract

Objectives: Diabetes mellitus (DM) is presently a worldwide health problem and leads to high risks for cardiovascular dysfunction. Besides vascular disorders in dependent diabetic-cardiomyopathy, high thrombocyte reactivity is developed in DM. In this study, we aimed to examine the effect of P2Y₁₂ receptor blocker ticagrelor (TICA) on heart function of DM rats.

Materials and Methods: DM was induced by a single-dose of streptozotocin (STZ) injection in 3-month-old Wistar male rats (250-300g) and confirmed by blood glucose level, 48-hour following STZ-injection. After DM confirmation, those animals were kept for 8 weeks and then, they were divided into two groups. One half DM rats was treated with TICA (150 mg/kg/day, orally) for 4 weeks (DM+TICA group), while the second half group was treated with water (DM group). A third group of rats was treated with only water (Con-group). *In situ* electrocardiography (ECG)-recording was performed under mild anesthesia and mechanical activities of isolated hearts were examined by Langendorff-perfusion-system.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Durak,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 555 781 45 45 E-posta: atoy@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8365-316X

Geliş Tarihi/Received: 17.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 13.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: The body weight of the DM group was significantly reduced compared to the Con group ($p<0.05$), while their blood glucose level was about 4-fold higher than the Con-group. However, TICA treatment of the DM group had no significant effect on both low body weight and high blood glucose level. The calculated values for QT- and RR-intervals from ECGs and low heart-rate in the DM group could not be recovered with TICA treatment ($p>0.05$). Furthermore, TICA treatment did not affect reduced left ventricular pressure and increased left ventricular end-diastolic pressure of the DM group. However, TICA treatment was further prolonged half relaxation time of left ventricular pressure, which was also prolonged in the DM group ($p<0.05$). Moreover, the β -adrenergic response of left ventricular pressure was even further reduced in TICA-treated DM group compared to the untreated DM group.

Conclusion: Our data demonstrated that TICA treatment could not improve the depressed electrical and mechanical activity of DM rat heart, even with some negative effects. Overall, our study emphasized the importance of performing additional TICA treatment experiments either with different doses, different treatment periods, or both to clarify its effects on cardiovascular system function

Key Words: Diabetic Cardiomyopathy, Ticagrelor, P2Y12 Receptor, ECG, Contractility

Giriş

Diabetes mellitus (DM), hemen hemen tüm toplumlarda yaygın olarak görülmekte olup, hem koroner sistemde hem de bu sistemden bağımsız olarak gelişen kalp fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Diyabetik kardiyomiyopati adı verilen ve vasküler sistem bozukluklarından bağımsız olarak gelişen kalp fonksiyon bozukluğu bireyler için ciddi bir ölüm nedeni olabilmektedir (1,2). Ayrıca, DM'li bireylerde gözlenen koroner arter bozuklukları miyokard enfarktüsüne yol açarak, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (2). Diğer yandan, trombosit fonksiyonu da önemli derecede bozularak (yüksek trombosit agregasyonu), DM'lilerde önemli bir başka morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (3). Buna karşın, DM'li hastalarda artmış trombosit reaktivitesinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır (1,3,4).

Diyabette trombosit reaktivitesinin artması ve kullanılan tedavilerin her zaman pozitif etkiler oluşturamaması gibi nedenlerle, DM'li hastaların daha fazla oranlarda iskemi ile karşı karşıya gelmesine neden olmaktadır (5). Buna karşın, halen antiagregan tedavinin, DM'li hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar için önemli olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (3). Ticagrelor (TİKA), güçlü bir P2Y12 reseptör blokörü olup, günümüzde doğrudan ve yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (6). TİKA, adenosindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eden, oral yoldan uygulanan, doğrudan etkili, tersine çevrilebilir bir P2Y12 reseptör inhibitörüdür (7). Çalışmalarda TİKA'nın adenosin alınımını dengeleyici nükleozid transporter-1 (ENT-1) yolağını inhibe ederek, trombosit agregasyonu üzerinde güçlü bir etkiye yol açtığı gösterilmiştir (8). Önemli husus, adenosinin, trombosit inhibisyonundan sorumlu önemli bir aracılık rol oynayabilmesidir.

Ayrıca, TİKA'nın etki mekanizmaları arasında, cAMP'yi uyardığını, ve bu şekilde trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (9). Bu nedenle, TİKA'nın, trombosit agregasyonunun inhibisyonu üzerinde ikili bir etkiye sahip olabildiği ileri sürülmektedir. Yeni

oral P2Y12 inhibitörlerinin etkilerinin karşılaştırılması üzerine yapılan bazı çalışmalarda, TİKA'nın, klopidogrole göre daha yüksek antiplatelet etkililik gösterdiği ileri sürülmektedir (10,11). Örneğin, PLATO çalışmalarında, TİKA'un akut kardiyovasküler hastalıklarda klopidogrole göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (12,13).

Diğer yandan, günümüzde yaygın olarak antitrombosit tedavisinde kullanılan TİKA'nın, sinüs düğümü duraklaması, atriyoventriküler blok kaynaklı bradiaritmiler ve dispne gibi yan etkileri gözlenmiş ve nedenlere bağlı olarak ilaç kullanımının durdurulduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,14-18). Ayrıca antiagregan tedavisinde kullanılan bu ajanlar, daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle Doğu-Asya hastalarında riskin arttığı bildirmiştir (19-21). Bunlara ek olarak, doz-bağımlı olarak yapılan çalışmada günümüzde diyabetli hastalara uygulanan dozun yarısının trombosit agregasyonu üzerinde aynı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır (7). Bir başka önemli husus, DM'li hastalarda sıklıkla kullanılan TİKA'nın diğer P2Y12 antagonistlerine göre antiplatelet tedavisinde daha etkin olduğu, fakat bu kullanımın kalbin aktivitesine zararlı olabileceği vurgulanmasıdır (6).

Bununla birlikte, TİKA kullanımının rabdomyoliz riskini arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (1). Rabdomyoliz, çizgili kas liflerinin akut nekrozu ve toksik potansiyeli olan hücresel elemanların dolaşıma karışmasıyla belirli klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ve metabolik miyopati olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca rabdomyoliz gelişiminin oluşan elektrolit bozuklukları nedeniyle kalp ritmi bozuklukları ve kardiyak-arrest riski ile ilişkisi ileri sürülmektedir (22,23).

Bu nedenlerle, bu çalışmada yüksek antiagregan etkinlik gösteren P2Y12 reseptör inhibitörü TİKA'nın, Tip 1 diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda kalbin elektriksel ve mekanik aktivitelerine etkisini incelemesi hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda, ilk aşama olarak, model sıçanlarda TİKA uygulaması yapılarak kalbin elektriksel ve mekanik aktiviteleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Sıçanlarda Tip 1 Diyabet Modeli Oluşturulması

Bu çalışmada, 3 aylık Wistar türü 18 adet erkek sıçan (200-250 g) kullanılmıştır. Sıçanlar önce 2 gruba ayrılarak, bir grup sıçan tek doz streptozotosin (STZ; 50 mg/kg vücut ağırlığı, 12 adet) uygulanmış diğer grup sıçana (6 adet; Kon grup) aynı miktarda serum fizyolojik uygulanmıştır (24). STZ enjeksiyonundan bir hafta sonra, ön-enjeksiyon seviyesinden en az 3 kat daha yüksek kan şekeri seviyesine sahip sıçanlar diyabet grubu (DM grup) olarak belirlenmiştir. Standart koşullarda standart sıçan yemi ile beslenen hayvanlardan DM grup sıçanlar 8 hafta sonra rastgele olarak 2 gruba ayrılmış ve bir gruba (6 adet) 4 hafta boyunca (TİKA; 150 mg/kg/gün) gavaj yoluyla uygulanırken diğer DM'li gruba (6 adet) aynı süre su uygulanmıştır. TİKA'nın günlük miktarı ve süresi önceki çalışmalar referans alınarak uygulanmıştır (25-27). Bu çalışmada kullanılan hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir ve çalışma Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun no.115-449 izni ile gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlarda *in situ* Elektrokardiyogram (EKG) Ölçümü

Sıçanlar hafif eter anestezisi edilmiş ve 2 aktif ve bir referans elektrod hayvanların pençelerine yerleştirilerek (MP150, BIOPAC) online olarak kalp atım hızı ve EKG kayıtları alınmıştır. EKG kayıtları bant geçiren filtre (50-500 Hz) ile filtrelenmiş ve EKG en az 10 dakika kaydedilmiştir. İzlerin tepeden tepeye genliği (QRS değeri) ve PR-, RR- ve QT- süreleri ve kalp atım hızı ölçülmüştür.

Sıçanlarda Sol Ventrikül İçi Basınç Değişimlerinin Ölçülmesi

EKG değerleri kaydedilen sıçanlar 3 gün sonra, heparin içeren pental-sodyum (30 mg/kg) ile anestezisi edilerek kalpleri hızlı bir şekilde vücuttan izole edilmiştir. İzole kalpler Krebs-Hensleit çözeltisine (mM cinsinden: 119 NaCl, 4.8 KCl, 1.0 CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 20 NaHCO₃ ve 10 glukoz içeren perfüzyon ortamı %95 O₂-%5 CO₂ ile gazlanmış ve 37° C'de pH 7,4) alınmış ve Langendorff-perfüzyon sistemine yerleştirilerek perfüze edilmiştir. Kalbin spontan aktivitesini durdurmak için atriyumlar çıkarılmış ve atriyo-ventriküler-nod pens yardımıyla ezilmiştir. Kalpler, bir elektrik uyarıcısı (DCS, Harvard) ile dakikada 300 atım hızında (1,5 ms için eşik voltajının 2 katı bir kare dalga ile) uyarılmış ve kalbin kasılması mitral kapaktan sol ventriküle yerleştirilmiş içi su dolu lateks-balon ile basınç değişimleri olarak kayıt edilmiştir. Sol ventrikül tarafından geliştirilen basınç (SVB), bir veri toplama sistemi (BiopacSystems, Goleta) tarafından çevrimiçi olarak kaydedilmiştir. Tüm kalpler, oksijenli ortam ile perfüzyonla 30-40 dakika stabilize edilmiş, ve sonrasında

SVB'nin tepe noktasına ulaşma süresi (TP) ve yarı gevşeme süresi (DT50) de her basınç izinden ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, Graph Pad Prism 6.0 (Graph Pad Software, Inc, La Jolla, CA) programı ile ortalama \pm standart hata ortalaması (SEM) olarak hesaplanmıştır. Değerler arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi kullanılarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak p-değerinin 0,05'ten küçük olan anlamlılık seviyesi olarak seçilmiştir.

Bulgular

TİKA Uygulamasının DM'li Sıçanlardaki Genel Etkileri

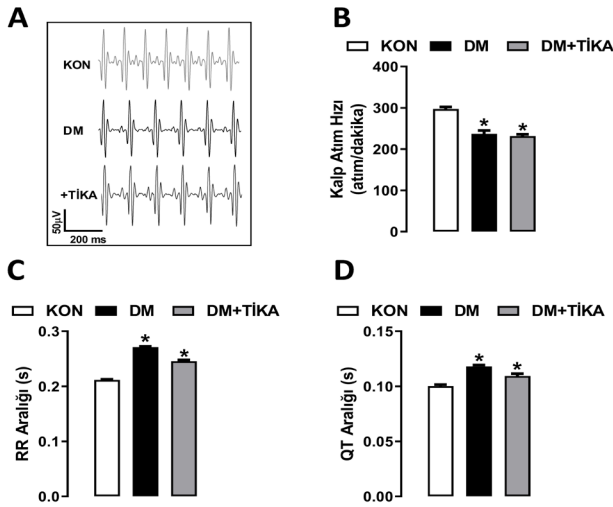
Çalışmamızda 5. ayın sonunda diyabetli gruba 4 hafta boyunca TİKA uygulaması yapılmıştır. Kontrolle (312 \pm 10 g) göre DM'li grubun vücut ağırlığında anlamlı olarak azalırken TİKA uygulamasının DM'li grupta azalan vücut ağırlığına (275 \pm 7 g) etkisi gözlenmemiştir (264 \pm 17g). Ayrıca TİKA uygulamasının DM'li grupta artan kan şekeri seviyesini (>500 mg/dL) anlamlı olarak değiştirmedigi gözlenmiştir (data gösterilmemiştir).

Diyabetli sıçanlarda TİKA Uygulamasının Elektriksel Aktiviteye Etkisinin İncelenmesi

DM'li sıçanlarda TİKA uygulamasının elektriksel aktiviteye etkisini gözlemek amacıyla, sıçanlar hafif anestezisi altında EKG kaydı alınmış ve kalp atım hızı ölçülmüştür. Şekil 1A'da kontrol, DM ve TİKA grubundan elde edilen orijinal EKG kayıtlarını göstermektedir. Kalp atım hızı (atım/dakika) gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrole göre DM'li grupta %20 yavaşladığı, TİKA uygulamasının ise bu yavaşlamaya anlamlı olarak etki etmediği gözlenmiştir (Şekil 1B). EKG kayıtları analiz edildiğinde, Şekil 1C'de RR-intervalinin DM'li grupta %30 uzadığı, TİKA uygulamasıyla bu uzamanın bir miktar etkilenmesine karşın etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p>0,05). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösteren QT-intervalinin Şekil 1D'de DM'li grupta kontrole göre %18 uzadığı, TİKA uygulamasının bu parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede etkili olmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

DM'li sıçanlarda TİKA Uygulamasının Mekanik Aktiviteye Etkisinin İncelenmesi

İzole organda izovolümetrik SVB değişimleri Langendorff-perfüzyon sistemi kullanılarak ölçülmüştür. İzole edilen kalpler elektriksel uyarı altında frekansı 300 atım/dk olacak şekilde genliği yaklaşık 30 V, süresi 1,5 ms olan kare puls ile uyarılmıştır. SVB değerleri 200 Hz örnekleme hızıyla kayıt edilmiştir. Şekil 2A'da orijinal örnek kayıtlar kontrol, DM ve TİKA grubu için gösterilmiştir. SVB değerleri karşılaştırıldığında kasılma kuvvetinin kontrole göre DM grubunda %42 azaldığı, TİKA uygulamasıyla ise kontrole göre %53 azaldığı gözlenmiştir



Şekil 1: Deney hayvanlarının EKG parametreleri ve kalp atım hızı ölçümleri.

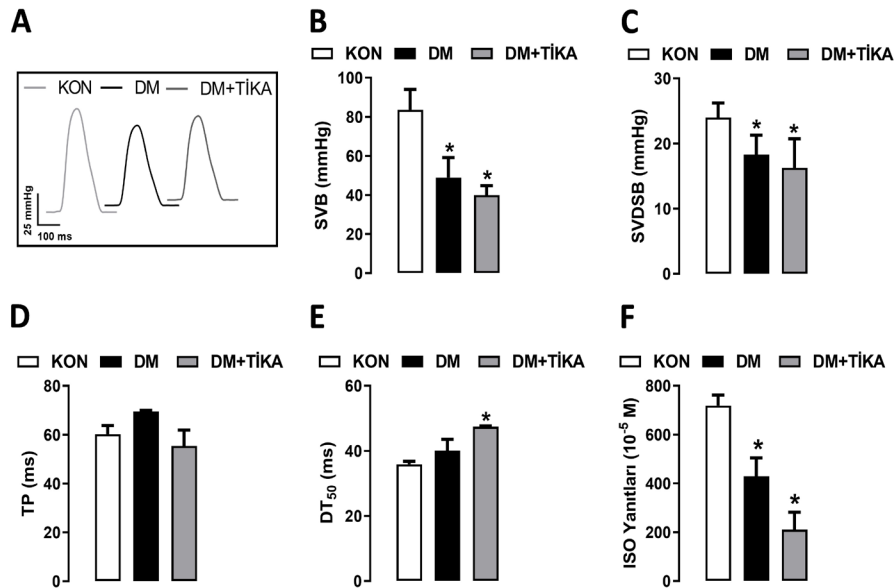
A) Orijinal EKG kayıtları, B) kalp atım hızı, C) EKG'lerden hesaplanan QT-süresi ve D) RR-intervali. Bar-grafikler (ortalama \pm SEM) değerlerini göstermektedir. Burada DM, diyabet grubunu, DM+TİKA uygulanmış DM grubunu ve Kon kontrol grubunu temsil etmektedir. DM ve DM+TİKA grupları Kon grubu ile tek-yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış olup, anlamlılık seviyesi olarak $*p < 0,05$ kabul edilmiştir.

EKG: Elektrokardiyogram, DM: Diabetes mellitus, TİKA: Tikagrelor, Kon: Kontrol grubu

(Şekil 2B). Sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) değişimlerine bakıldığında kontrole göre DM grubunda %22 azaldığı, TİKA uygulamasıyla kontrole göre %40 azaldığı gözlenmiştir (Şekil 2C). Zaman parametrelerine bakıldığında sinyalin TP'si kontrole göre DM ve TİKA grubunda anlamlı olarak değişmediği gözlenmiştir (Şekil 2D). Tepe değerinin yarısına iniş süresinin (DT50) kontrollere göre DM grubunda anlamlı olarak değişmezken, TİKA grubunda % 32 oranında arttığı gözlenmiştir (Şekil 2E). Çalışmada izole kalpte, spesifik olmayan bir β AR uyarıcı ile (isoproterenol, ISO; 10^{-5} M) SVB yanıtları da incelenmiştir. Kontrole göre DM grubunda ISO yanıtlarının %20 azaldığı, TİKA uygulamasıyla ise daha da fazla azaldığı gözlenmiştir (Şekil 2F).

Tartışma

Bu çalışmada, önemli bir antiagregan olan P2Y12 reseptör blokörü TİKA uygulamasının, Tip 1 diyabet modeli oluşturulmuş yetişkin sıçanlarda kalp fonksiyonuna etkileri incelenmiş ve 4 hafta süre ile TİKA uygulamasının DM'li sıçan kalbinin bozulan elektriksel ve mekanik aktiviteleri üzerinde pozitif etkiler oluşturmadığı, bunun yanında bazı negatif etkiler oluşturabildiği gözlenmiştir. Diyabetik kardiyomiyopati adı verilen ve özellikle Tip 1 diyabetli bireylerde ve deney hayvanlarında gözlenen kalp fonksiyon bozukluğunun vasküler sistem bozukluklarından



Şekil 2: Gruplarda sol ventrikül-İçi basınç değişimleri ile izoproterenol yanıtları

A) Deney grubu sıçanların (DM, DM+TİKA, ve Kon gruplarına ait birer sıçan verileri) izole kalplerinde Langendorff-perfüzyon sisteminde kaydedilen orijinal sol ventrikül-İçi basınç değişim eğrileri (SVB) karşılaştırmalı olarak aynı zaman ve basınç ölçütlerinde verilmiştir. Burada DM, diyabet grubunu, DM+TİKA uygulanmış DM grubunu ve Kon kontrol grubunu temsil etmektedir. B) Gruplar için ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan SVM değerleri. C) Bu gruplar için ortalama (\pm SEM) sol ventrikül-İçi diyastol sonu basınç değişimleri (SVDSB). D) SVB değişimlerinde tepeye ulaşma süresinin (TP) ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan değerleri. E) SVB değişimlerinde tepeden yarıya azalma süresinin (DT50) ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan değerleri. F) Genel bir β -adrenerjik reseptörler agonisti izoproterenol (ISO; 10^{-5} M) ile SVB'de maksimum uyarılma yanıtları. Bar grafikler ortalama \pm SEM değerlerini göstermektedir. DM ve DM+TİKA grupları Kon grubu ile tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış olup, anlamlılık seviyesi olarak $*p < 0,05$ kabul edilmiştir.

DM: Diabetes mellitus, TİKA: Tikagrelor, Kon: Kontrol grubu, SEM: Standart hata ortalaması

bağımsız olduğu, fakat bu bu tip hastalarda vasküler sistemin de bozulduğu bilinmektedir (24).

Çeşitli ülkelerde yapılan geniş çaplı kliniksel çalışmalarda, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma görülmesinin en önemli nedeninin, kardiyovasküler risk faktörlerindeki azalma ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (28,29). Diğer yandan, Framingham Heart Study'in yaptığı çalışmaya göre 2030 yılına kadar diyabetin toplumlardaki yaygınlığının 171 milyondan 366 milyona çıkacağı ve diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık olarak 2 katına çıkacağı öngörülmektedir (30). Bu sonuçlar, diyabette uygun ve yeterli tedavinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Diyabetli hastalarda, kalp fonksiyon bozukluğu yanında yüksek trombosit reaktivitesinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31). Bu çalışmalarda, P2Y12 aracılı yolların artan regülasyonu gibi hücrel faktörlerin trombosit reaktivitesine katkıda bulunduğu vurgulanmaktadır. Trombosit reaktivitesinin düzenlenmesinde, yeni bir antitrombosit ajan olarak TİKA, günümüzde akut kronik semptomlu (AKS) diyabet hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (32). TİKA, hızlı etkili yoğun trombosit inhibisyonu ile güçlü bir P2Y12 antagonistidir. Klopidoğrel ve prasugrel aksine, tiyepiridin ve ön ilaç değildir. AKS'li hastalarda TİKA, kalp ile ilgili patolojilerin azaltılmasında/kontrolünde klopidoğrelle göre üstün olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, atrio-ventriküler bloğa neden olan TİKA'nın bradiaritmik etkisinin kesin mekanizmaları da tam olarak net değildir. İlacın kardiyak otomasyon ve iletim üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu varsayılmıştır, ancak en makul açıklama olarak, hücrel alımının engellenmesi nedeniyle adenozin plazma konsantrasyonundaki artış olarak gösterilmektedir (32).

Diğer yandan, çalışmalar TİKA'nın kalbin iletim mekanizması üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, DM'li sıçanlarda değişen EKG verilerine (QT- ve RRintervallerinde uzamaları ile kalp atım hızında yavaşlama) TİKA uygulamasının pozitif etkilere neden olmadığı görülmüştür. Bunlara ek olarak bu uygulama, kalbin mekanik aktivitesindeki azalmayı da olumlu şekilde etkileyememiştir. Bunun altında yatan nedenler arasında akut TİKA uygulamasının izole ventrikül hücrelerinde L-tipi Ca^{2+} -kanal akımlarını inhibe etmesi böylece bu hücrelerin kontraktil aktivitesinde azalma ile sonuçlanması gösterilebilir (33). Bu çalışma ile birlikte bizim bulgularımız, TİKA uygulamasının Ca^{2+} hemostazında değişmelere neden olabildiğini işaret etmektedir. He ve ark.'nın (7) TİKA ile doz-bağımlı yaptığı çalışmalarda hastalara önerilen dozun yarısının bile trombosit agregasyonu üzerinde aynı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. TİKA'nın P2Y12 antagonisti olarak etkisine ek olarak, doku adenozin seviyesini yükselten dengeleyici nükleosit taşıyıcı 1 (ENT1) bloke ettiği gösterilmiştir (34). Rose ve ark.'nın (35) kardiyomiyositlerde ve HL-1 hücrelerinde ENT1 susturularak yaptığı çalışmada, ENT1'in nükleozid bağımlı sinyallenmeyi modüle ettiği ve kalp fonksiyon bozuklukları için bir önleyici olarak önemli rol oynadığı

vurgulanmaktadır. Bizim önceki çalışmamızda, insülin direnci oluşturulmuş H9C2 hücrelerinde TİKA uygulamasının aktive olan ENT1 seviyesini çok belirgin olarak inhibe ettiği de gösterilmiştir (36). Bu bulgular ışığında, *in vivo* TİKA uygulamasının ENT1'i bloke edebileceği görülmektedir. Bunlara ek olarak, sıçanlarda düz kaslar üzerinde adenosindifosfatın yaptığı kasılma etkisini klopidoğrel ve prasugrelinin aksine TİKA'nın engellediği de gösterilmiştir (37). Ayrıca olgu raporlarında, TİKA'nın tip 2 kalp bloğuna neden olduğu (22), bradi-aritmik oluşturma potansiyelinin olduğu (23), ve başka bir olgu raporunda tip 2 kalp bloğu ilacın kullanımı bırakıldıktan sonra tip 1'e döndüğü rapor edilmiştir (6).

Mevcut bulguları destekleyen başka çalışmalarda, örneğin, TİKA'nın kalp üzerindeki pozitif etkileri yanında negatif etkileri de gösterilmiştir. Bunun nedeninin TİKA'nın etkisinin hem uygulama koşullarına ve hem de uygulanan biyolojik örnek türüne bağlı olabileceğini işaret etmektedir ve TİKA'nın etkisinin net olarak görülebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Örneğin, TİKA uygulamasının pozitif etkilerinin yanında, dispne ve semptomatik veya asemptomatik aritmiler gibi olumsuz olaylara neden olabildiği de vurgulanmaktadır (38). TİKA'nın AKS'li hastalarda sıklıkla kullanılması önerilsede, son zamanlarda olgu sunumu yayınlarında TİKA'nın 2 günden 2 aya kadar farklı kullanım sürelerinde atrial fibrilasyona, QT-intervalinde uzamaya ve sinüs durması veya ventriküler duraklamaya neden olduğunu gösterilmiştir (6,14,15,18,22). TİKA, akut koroner sendrom sonrasında kullanılan bir antitrombosit olup, statinler ile metabolize olup farklı etkiler oluşturabilmektedir. Bu etkiler arasında rabdomiyoliz önemli bir sendromdur ve bireylerin yaşamını ciddi olarak tehdit edebilmektedir (39). Rabdomiyoliz, çizgili kas liflerinin akut nekrozu ve toksik potansiyeli olan hücrel elemanların dolaşıma karışmasıyla belirli klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ve metabolik miyopati olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca rabdomiyoliz gelişiminin oluşan elektrolit bozuklukları nedeniyle kalp ritmi bozuklukları ve kardiyak arrest riski ile ilişkisi ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda rabdomiyoliz ve kalp fonksiyon bozukluğu ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Özet olarak, TİKA ile yapılan çalışmaların etkileri incelendiğinde, TİKA'un hem negatif hem de pozitif etkisi olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımız bu hususta daha detaylı temel bilim alanında yapılacak çalışmaların önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (no.115-449).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.D., E.T., S.D., B.T., Dizayn: A.D., E.T., S.D., B.T., Veri Toplama veya İşleme: A.D., E.T., S.D., B.T., Analiz veya Yorumlama: A.D., E.T., S.D., B.T., Literatür Arama: A.D., E.T., S.D., B.T., Yazan: A.D., E.T., S.D., B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;308:882-889.
2. Hu L, Chang L, Zhang Y, et al. Platelets Express Activated P2Y12 Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136:817-833.
3. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798-813.
4. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:417-422.
5. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:736-747.
6. Ozturk C, Unlu M, Yildirim AO, et al. The progressed atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may not require permanent pacemaker after acute coronary syndrome; it may be reversible. *Int J Cardiol*. 2016;203:822-824.
7. He M, Li D, Zhang Y, et al. Effects of different doses of ticagrelor on platelet aggregation and endothelial function in diabetic patients with stable coronary artery disease. *Platelets*. 2019;30:752-761.
8. Yang XM, Gadde S, Audia JP, et al. Ticagrelor Does Not Protect Isolated Rat Hearts, Thus Clouding Its Proposed Cardioprotective Role Through ENT 1 in Heart Tissue. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24:371-376.
9. Li DT, Li SB, Zheng JY, et al. Analysis of Ticagrelor's Cardio-protective Effects on Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome Accompanied with Diabetes. *Open Med (Wars)*. 2019;14:234-240.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:1125.
11. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134:123-155.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
14. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. *Int J Cardiol*. 2015;182:379-380.
15. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Ticagrelor therapy in patients with advanced conduction disease: Is it really safe? *Int J Cardiol*. 2016;202:948-949.
16. Nicol M, Deblaise J, Choussat R, et al. Side effects of ticagrelor: Sinus node dysfunction with ventricular pause. *Int J Cardiol*. 2015;191:56-57.
17. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1908-1916.
18. Ünlü M, Demirkol S, Yildirim AO, et al. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol*. 2016;202:946-947.
19. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-2033.
20. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-2944.
21. Lee JH, Ahn SG, Park B, et al. A pharmacodynamic study of the optimal P2Y12 inhibitor regimen for East Asian patients with acute coronary syndrome. *Korean J Intern Med*. 2015;30:620-628.
22. Sharma M, Mascarenhas DA. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring. *Case Rep Cardiol*. 2017;2017:5074891.
23. Low A, Leong K, Sharma A, et al. Ticagrelor-associated ventricular pauses: a case report and literature review. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;3:156.
24. Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca2+ homeostasis in rat heart. *Diabetes*. 2005;54:3082-3088.
25. Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Deliv Ther*. 2016;10:2691-2699.
26. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-1047.
27. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in Japanese and Caucasian volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:478-491.
28. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-2398.
29. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004;109:1101-1107.
30. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-2435.

32. Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:872-877.
33. Kucuk M, Celen MC, Yamasan BE, et al. Effects of Ticagrelor on Ionic Currents and Contractility in Rat Ventricular Myocytes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29:419-424.
34. Armstrong D, Summers C, Ewart L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:209-219.
35. Rose JB, Naydenova Z, Bang A, et al. Equilibrative nucleoside transporter 1 plays an essential role in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:771-777.
36. Olgar Y, Tuncay E, Billur D, et al. Ticagrelor reverses the mitochondrial dysfunction through preventing accumulated autophagosomes-dependent apoptosis and ER stress in insulin-resistant H9c2 myocytes. *Mol Cell Biochem.* 2020;469:97-107.
37. Grzesk G, Kozinski M, Navarese EP, et al. Ticagrelor, but not clopidogrel and prasugrel, prevents ADP-induced vascular smooth muscle cell contraction: a placebo-controlled study in rats. *Thromb Res.* 2012;130:65-69.
38. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy.* 2014;34:1077-1090.
39. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:703-710.