

Derleme

Aminoguanidin ve Kardiyovasküler Sistem

Aminoguanidine and Cardiovascular System

Hakan PARLAKPINAR¹, Mehmet Hamdi ÖRÜM², Ahmet ACET¹

¹Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Malatya

²Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem IV Öğrencisi, Malatya

Özet

Aminoguanidin (AG), yüzyıldan uzun bir süredir bilinen, yapısal olarak L-Arjinin aminoasitine benzeyen, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'u selektif olarak inhibe eden, bu şekilde azalmış nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olan bir bileşiktir. AG'nin önemli biyolojik etkileri geçtiğimiz yıllarda keşfedilmiştir. Keşfedilen ilk biyolojik etkisi, histamin, putreskin gibi aktif diaminlerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen, diamin oksidaz'ın inhibisyonudur. AG, etkili bir antioksidan ve serbest radikal süpürücüdür. AG hücre ve dokularda lipid peroksidasyonunun oluşumunu önler. Pek çok araştırmacı bu özellikleri üzerinden, AG'nin kardiyovasküler sistemdeki rolünü açıklamaya çalışmıştır. NO vasküler tonusun düzenlenmesi, endotel bütünlüğünün ve permeabilitesinin düzenlenmesi ve miyokard kontraktilesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu derlemede AG'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Aminoguanidin, Nitrik oksit, Kardiyovasküler sistem.

Abstract

Aminoguanidine (AG) is a compound which has been known for over a century, structurally similar to L-arginine amino acid, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and in this way leads to reduced nitric oxide (NO). Its important biological effects were discovered in recent years. The first discovered effect is the inhibition of diamine oxidase which catalyzes the oxidative deamination of biologically active deamines such as histamine and putrescine. AG is an effective antioxidant and free radical scavenger. AG prevents the formation of lipid peroxidation in cells and tissues. By using these characteristics, many investigators tried to explain the role of AG on the cardiovascular system. NO plays a major role in the regulation of vascular tone, endothelial integrity and permeability regulation and myocardial contractility. In this review, we aimed to summarize the effects of AG on the cardiovascular system.

Key Words: Aminoguanidine, Nitric oxide, Cardiovascular system.

Giriş

Aminoguanidin (AG), L-Arjinin aminoasitine yapısal olarak benzeyen, selektif ve yarışmalı olarak indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'u inhibe eden ve bu yolla azalmış nitrik oksit (NO) oluşumuna neden olan bir bileşiktir (1). 1892 yılında ilk defa Thiele tarafından sentezlenen AG'nin biyolojik etkilerinin ortaya çıkarılması için günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ortaya konulan ilk bilgiler sınırlı olup; AG'nin hayvan modellerinde kan basıncını, solunum hızını değiştirmesi, pernisiyöz anemi benzeri kan tablosu oluşturması ve biyolojik diaminlerin (histamin, putreskin vs.) oksidatif deaminasyonunu katalizleyen diamin oksidaz (DAO)'u inhibe ettiğinin gösterilmesi şeklindeydi (2). Histamin, mast hücrelerinde, bazofillerde, yenilenen ve hızlı büyüyen doku hücrelerinde bulunmaktadır. H₁ reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon yapan ve kapiller permeabiliteyi artıran bir ajandır (2). AG potent bir DAO inhibitörüdür. Bu etki ile ortamda bulunan histamin düzeyinin artışını sağlar (3,4). İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarında bu özelliği ile apoptozun etkisini önleyebileceği öngörülmüştür (5).

Yapılan çalışmalar AG'nin hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan poliaminlerin biyosentezinin düzenlenmesinde, S-adenozilmetilinyonin

dekarboksilaz enzim aktivitesini birkaç kat artırdığını göstermiştir (2). Son 10 yılda yapılan çalışmalarla AG'nin çok önemli iki etkisi ortaya konulmuştur. Bunlardan ilki AG'nin ileri glukozilasyon son ürünlerini in vivo ve in vitro olarak inhibe etmesidir. Bu ürünler yaşlanmayla paralel olarak diabete sekonder komplikasyonlar ve kardiyovasküler değişikliklerin patogeneğinde rol oynamaktadır. AG, diabete bağlı birçok komplikasyonu tedavi edici etkiye sahip olup, yaşlanmayla ilişkili arterlerde oluşan kalınlaşma ve kardiyak hipertrofiyi önler. İkincisi, özellikle iNOS izoformu olmak üzere NOS' u inhibe etmesidir (6).

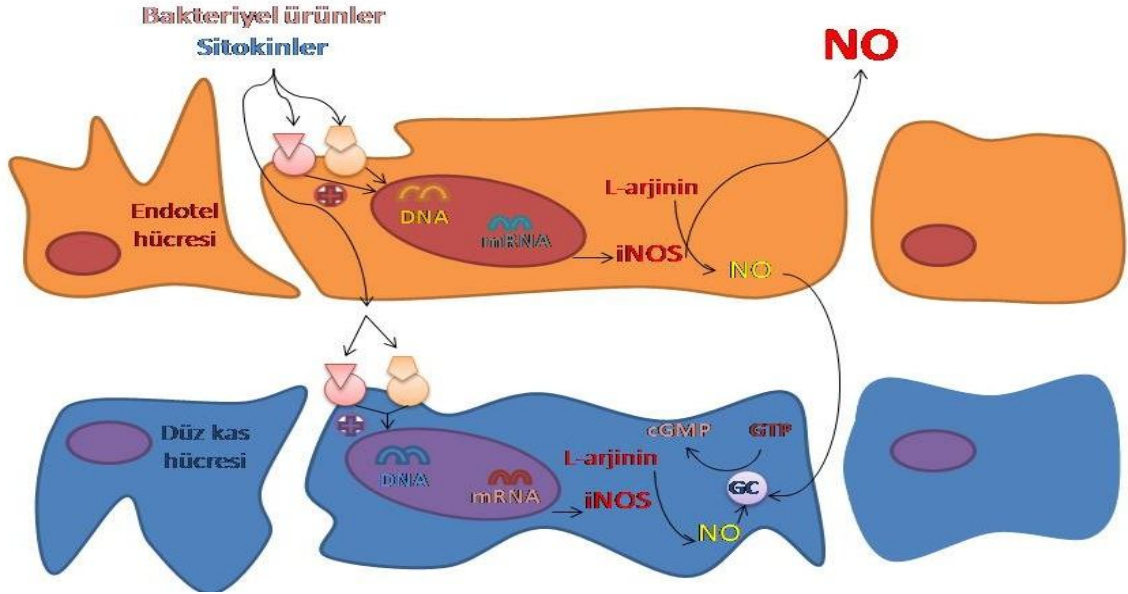
Aminoguanidinin Bazı Önemli Etkileri

Aminoguanidin ve Nitrik Oksit

NO, L-Arjininin iNOS aracılığı ile sitrulline oksitlenmesi sonucu sentezlenen inorganik bir serbest radikal gazdır (7,8) (Şekil 1). Vasküler tonusun ve organ kan akımının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Trombosit ve nötrofil agregasyonunu önler. Makrofajların tümör yok edici ve bakteri öldürücü etkilerine aracılık eder (6, 9). Bu enzimin üç izoformu tanımlanmıştır; nöronal NOS (Tip I NOS, nNOS), indüklenebilir NOS (Tip II NOS, iNOS) ve endotelial NOS (Tip III eNOS) (10,11). eNOS ve nNOS, yapısal NOS olarak da bilinir ve bunların aktiviteleri hücre içi kalsiyumu tarafından düzenlenir. iNOS normal şartlar

altında dokularda bulunmaz ve sadece patolojik süreçlerde tespit edilebilir. Transkripsiyonel seviyede kalsiyumdan bağımsız şekilde sentez edilir. Bazı pro-inflamatuar uyarılar iNOS üretimini tetikleyebilirler (12) (Tablo 1). NO, kalpte başlıca endokartta, koroner damar endotelinde ve miyositlerde sentezlenir edilir. (13). Kalp yetmezliği ve endotoksik şok gibi inflamatuvar süreçlerle beraber bazı durumlarda

kardiyak miyositlerde, aktive makrofajlarda veya vasküler düz kas hücrelerinde iNOS tarafından aşırı NO üretildiği gösterilmiştir (9). Bu bilgiler ışığında NO'nun normal kardiyak fizyoloji için gerekli olduğu söylenmektedir. Hem in vitro, hem de in vivo şartlarda İ/R hasarına karşı AG gibi kalbi koruyucu NOS inhibitörleri de bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 1.

Aminoguanidinin Antioksidan Etkisi

Yapılan çalışmalar, AG'nin birçok doku hasarı modelinde, NO ve süperoksit (O_2^-)den üretilen reaktif bir oksidan olan peroksinitriti ($ONOO^-$) süpürücü etkilerinin olduğunu göstermiştir (14). Yıldız ve ark.(15) ise hidrojen peroksit (H_2O_2) türevi hidroksil radikalleri (OH^\cdot)'ni direk süpürücü etkisini ortaya çıkarmışlardır. Giardino ve ark. (16) ise AG'nin hücrelerde ve dokularda reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu

önleyerek antioksidan ajan gibi etki ettiğini bildirmişlerdir.

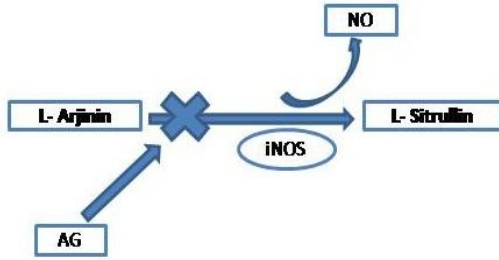
Ayrıca, AG'nin GSH-Px ve SOD' u indükleyerek de lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (17). AG'nin antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, glukozla konjuge olmuş proteinlerin oluşturduğu serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olduğu ve AG'nin ileri glukolizasyon son ürünlerini inhibe ederek lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (18-20).

Tablo 1.

İzoformları	NOS1	NOS2	NOS3
Diğer ismi	Nöronal NOS (nNOS)	İndüklenebilir NOS (iNOS)	Endotelial NOS (eNOS)
Bulunduğu yer	Nöronlar, çizgili kaslardaki distrofin kompleksi	Makrofajlar/Düz kas	Endotelial hücreler, Astrositler
Aktivasyon mekanizması	Ca ⁺² 'a bağımlı; solübl; yapısal olarak eksprese olur fakat sitokinlerle de (IFN- γ , TNF- α ve IL-12) indüklenebilir	Ca ⁺² 'dan bağımsız; solübl; lipopolisakkaritler, IFN- γ , TNF- α ve IL-1 ile indüklenir	Ca ⁺² 'a bağımlı; membrana bağılı; solübl; konstitütif olarak eksprese olur fakat sitokinlerle de indüklenebilir; östrojen cevap elementidir
Antagonist	L-NAME* L-NMMA** 7-Nitroindazol S-Metiltiyositrullin	L-NAME L-NMMA Steroid Aminoguanidin	L-NAME L-NMMA
Üretilen miktarı	Pikomolar	Nanomolar	Pikomolar
Etki süresi	Kısa	Uzun	Kısa
Kodlandığı kromozom	12	7	16

*L-NMMA: N-Monometil L-Arjinin **L-NAME: Nitro L-Arjinin Metil Ester

Bizim de daha önceki bir çalışmamızda yukarıda bahsedilen bilgilerle uyumlu olacak şekilde, AG'nin (200 mg/kg i.p.) amikasinine (1.2 g/kg i.p.) bağlı böbrek hasarı sonrasında, indirgenmiş glutatyon (GSH) içeriğini artırdığını ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (21). Doksorubisine (DOX) (20 mg/kg i.p.) bağlı akut kardiyomiyopati üzerine AG'nin (100 mg/kg i.p.) etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmamızda da, sadece DOX ile tedavi edilen grupta kalp dokusundaki GSH düzeyleri azalırken, AG ilavesi GSH düzeylerinde artış sağlamıştır. Sadece DOX ile tedavi edilen grupta ileri derecede miyokardiyal fibrozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi morfolojik değişiklikler gözlenirken; AG, DOX'a bağlı kardiyak hasarı önlemiştir.



Şekil 2.

Bu çalışmada, AG'nin serbest radikal hasarına karşı kalbi koruduğu biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler neticesinde gösterilmiştir (22).

Aminoguanidinin Kardiyovasküler Sistemle İlişkisi

NO, normal kardiyak fizyoloji için gerekli olan bir moleküldür. Fakat yüksek konsantrasyonları potansiyel olarak toksiktir (dual etki). Vasküler tonusun düzenlenmesi, endotel bütünlüğünün ve permeabilitesinin düzenlenmesi, vasküler hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, miyokard kontraktilesinin düzenlenmesi, endotel-lökosit etkileşiminin düzenlenmesi, kardiyovasküler etkilerinden bazılarıdır (6,23) (Tablo 2). NO'nun İ/R hasarı, kalp yetmezliği, septik şok, ateroskleroz, esansiyel ve pulmoner hipertansiyon ve preeklampsi gibi birçok kardiyovasküler patoloji ile ilişkisi bulunmaktadır (24). Kalbi, bu hasar mekanizmalarına karşı koruyabilecek L-NMMA, L-NAME ve AG gibi NOS inhibitörleri ile ilgili pek çok çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan birinde Adams ve ark. (25), NOS izoformlarını inhibe ettikleri çalışmalarında, selektif bir iNOS inhibitörü olan AG'nin kontrol grubu ve non-selektif eNOS inhibitörü L-NAME ile tedavi edilen gruplara göre miyokardiyal fonksiyonları daha anlamlı bir şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. AG'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri NO-ilişkili durumlarla sınırlı değildir. AG, histaminin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen DAO'yu da inhibe etmektedir. DAO, histamini doku ve kandan elimine ederek, hipotansiyon gibi histamine bağlı kardiyovasküler etkilerin ve mast hücrelerine bağlı reaksiyonların iyileştirilmesinde çok önemli bir işlevi yerine getirmektedir.

İ/R Hasarı ve AG

Ateroskleroz, koroner vazospazm veya inflamasyon gibi nedenlerle kan ihtiyacının kısmen ya da tamamen karşılanamaması halinde miyokard dokusunda iskemi gelişir. Miyokardiyal iskeminin en önemli sebebi koroner aterosklerozdur. İskemide hücresel enerji depoları boşalır ve oluşan metabolitlerin temizlenmesinin bozulması nekrotik ve apoptotik mekanizmalarla hücre ölümüne neden olur. Fakat bunlardan daha önemlisi dokuda oksijen yetmezliğinin bulunmasıdır. Bu durum, ölümcül aritmiler ve miyokard infarktüsü gibi ciddi durumlarla sonuçlanabilir (26).

Sıçanlarda İ/R hasarına bağlı miyokardiyal hasar üzerine AG'nin (200 mg/kg) etkilerini araştırdığımız bir çalışmamızda (24) AG'nin istatistiksel olarak miyokardiyal infarkt alanını azalttığını daha önce göstermiştik. NO'nun, İ/R'ye bağlı aritmilerde bir tetikleyici olarak etki ettiği düşünülmektedir (27). NOS inhibitörlerinin reperfüzyon hasarına karşı kalbi nasıl koruduğu henüz net bir şekilde bilinmemekle beraber; bunun iskemi sürecindeki adenozeine bağlı mekanizmalar (28) ve artmış glukoz metabolizması (29) ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. O² içeren oksijen türevi serbest radikaller, iskemiye uğrayan kalbe yeniden kan akımı sağlanması sırasında oluşur ve reperfüzyonun birinci dakikasında en yüksek konsantrasyona ulaşır (30,31). ONOO⁻, NO ve O² arasındaki reaksiyonun ürünüdür (32,33). ONOO⁻ nun biyolojik sistemler için toksik olabileceği pek çok çalışmada ileri sürülmüştür. ONOO⁻ aracılı hücre hasarının mekanizması, ONOO⁻ nun hücresel bileşenler üzerine olan direkt oksidatif etkisine bağlı olabilir. Bu şekilde hücrelerin fonksiyonel özellikleri değişir (27). Ya da ONOO⁻ nun heterolitik veya homolitik olarak bölünmesi ve bunu takiben nitrojen iyonu (NO⁺) ve OH⁻ karakterinde bir ara ürün içeren ikincil oksidanların oluşumunun sonucu olabilir (34). ONOO⁻ oluşumu, sentezinde rol alan NO ve O² nin ortamdan temizlenmesi ile azaltılabilir. Ayrıca eksojen verilen NO'nun ONOO⁻ nun sitotoksik etkilerini antagonize edebileceği rapor edilmiştir (35,36). Bu bilgilerle Yasmin ve ark. (37) ONOO⁻ oluşumunun, izole edilmiş sıçan kalplerinde İ/R hasarının patogenezeine katkıda bulunup bulunmadığını araştırdıkları bir çalışma sonucunda Mİ/R hasarının, NOS inhibisyonu, O² nin temizlenmesi, veya düşük miktarda eksojen NO verilmesi ile önlenen ONOO⁻ oluşumu ile sonuçlandığı göstermişlerdir. Ayrıca reperfüzyon sırasında oluşan ONOO⁻ nun kalbin mekanik disfonksiyonunun artışına katkı sağladığı belirtilmiştir. AG uygulaması, ONOO⁻ nun toksik etkilerini önlemek için aşırı NO üretimini inhibe ederek bu yolla kalbi koruyabilir diye düşünülmektedir (38).

Ateroskleroz ve Aminoguanidin

Damar duvarında lipoproteinlerin tutulmaya başlaması ile kronik bir hastalık olan ateroskleroz oluşur. Hastalık ilerledikçe lipoproteinlerin yapıları ve büyüklüklerinde

değişimler olur. Makrovasküler hasar gelişiminde hiperlipidemi ciddi bir risk faktörüdür. Malondialdehid (MDA) proteinlerle bağlanan ve aterosklerotik lezyonlara neden olan lipid peroksidasyonunun en önemli son ürünlerinden birisidir. AG, lipid peroksidasyonu ürünlerinin oluşumunu önleyerek oksidatif strese karşı koruyucu rol oynamaktadır (39). Chowdhury ve ark. (40)'nın yaptıkları bir çalışmada sıçanlarda doku oksidatif stres modeli üzerine AG'nin

etkileri araştırılmış ve bu amaçla içerisinde kalbin de bulunduğu yedi farklı dokuda MDA düzeyleri ölçülmüş. Kontrol grubunda MDA düzeyleri bütün dokularda yükselmiş bulunurken; AG ile tedavi edilen grupta MDA düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir.

Tablo 2.

Sitoprotektif	Regülatör	Sitotoksik
<ul style="list-style-type: none"> • Antioksidan • Lökosit adezyonunun inhibisyonu • TNF toksisitesine karşı koruyucu 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasküler tonus • Hücrel adezyon • Vasküler permeabilite • Bronkodilatasyon • Trombosit adezyonunun inhibisyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipid peroksidasyonu • Mitokondriyal enzim inhibisyonu • DNA hasarı

Kan Basıncı ve Aminoguanidin

Furchgott ve ark. (41), endotel hücrelerinin daha sonra NO olarak tanımlanacak olan asetilkoline bağlı damar genişlemesinden sorumlu endotel-kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ürettiğini göstermiştir. Vasküler NO, kan akışının idame ettirilmesinde ve trombositler ve lökositler aracılığı ile iskemik sonrası kılcal damar tıkanıklığının önlenmesinde rol oynar. Endotelial hücrelerde üretilen NO, iskemik modellerdeki infarkt boyutunu küçültür. İnsanlarda NO damar endotelinden sürekli olarak salıverilir ve oluşturduğu vazodilatör etki ile damar direncinin düzenlenmesine katkıda bulunur. İn vivo selektif olmayan NO inhibitörü olan L-NAME, serebral kan akışını azaltarak kardiyovasküler etkilerine bağlı olarak zararlı olabildikleri için, bu olay L-arjinin verilerek tersine çevrilebilir (23).

Venlerin arterlere göre NO salıverebilme kapasitelerinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Koroner by-pass ameliyatlarında yerleştirilen mammaia interna arter greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, bu bilginin doğruluğunu destekleyen bir veridir (42). NO, daha önce de belirttiğimiz gibi bazal vasküler tonusun sağlanmasına ek olarak, trombosit aktivasyonunun önlenmesinde, lökosit adezyonunun sınırlandırılmasında ve miyokard kontraktilesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu yüzden NO eksikliğinde deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıkların daha hızlı geliştiği gösterilmiştir (43). Daha önce Mİ/R hasarı üzerine AG'nin (200 mg/kg) etkilerini araştırdığımız bir çalışmamızda, AG tedavisinin, deneyin hem başlangıcında, hem de reperfüzyon sırasında kan basıncını anlamlı bir şekilde artırdığını göstermiştik (24). Fakat AG'nin bu etkisi doz bağımlıdır. Çünkü literatürde venöz yoldan uygulanan 10 mg kg⁻¹ dozundaki AG'nin kan basıncı üzerine bir etkisi olmadığı da bildirilmiştir (44,45). Özetle NOS inhibisyonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri: sistemik arter basıncında ve pulmoner damar direncinde artış, kardiyak output'ta, doku kan

akımında, doku oksijenasyonunda azalma ve tüm vasküler yataklarda vazokonstriksiyondur (23).

Sonuç olarak AG, kardiyovasküler patolojilerin birçoğu ile ilişkili olan iNOS'u spesifik olarak inhibe etmekle beraber başta peroksinitrit radikali olmak üzere serbest radikalleri süpürücü özelliği ile kardiyovasküler sistemi hasara karşı korumaktadır. AG'nin klinik kullanımdaki bilinen etkilerinin geliştirilmesi ve muhtemel yeni etkilerinin ortaya çıkarılması için daha detaylı ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE. In: Stecher PG. The Merck Index. 8th ed. Rahway; Merck & Co Inc: 1989. p.56.
2. Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res* 1999; 48(10): 509-15.
3. Ou P, Wolff SP. Aminoguanidine: a drug proposed for prophylaxis in diabetes inhibits catalase and generates hydrogen peroxide in vitro. *Biochem Pharmacol* 1993; 46(7): 1139-44.
4. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(12): 1708-16.
5. Yoshida T, Iwakiri R, Noda T, Okamoto K, Kojima M, Fukuyama K, et al. Histaminergic effect on apoptosis of rat small intestinal mucosa after ischemia reperfusion. *Diges Dis Sci* 2000; 45(6): 1138-44.
6. Özgüneş H, Atasayar S. Aminoguanidin ve Hastalıklardaki Önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29(4): 976-86.
7. Mansour M, Daba MH, Gado A, Al-Rikabi A, Al-Majed A. Protective effect of L-arginine against nephrotoxicity induced by cyclosporine in normal rats. *Pharmacol Res* 2002; 45(6): 441-6.
8. Türker K, Kayaalp SO. Eikazonoidler ve Diğer Otokoidler. Kayaalp SO, Ed. Rasyonel Tedavi

- Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. Baskı. Ankara; Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti, 1998; 1513-48.
9. Lecour S, Maupoil V, Zeller M, Laubriet A, Briot T, Rochette L. Levels of nitric oxide in the heart after experimental myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 55–63.
 10. Moncado S. The L-arginine: Nitric oxide pathway. *Acta Physiology Scand* 1992; 145(3): 201-27.
 11. Nara K, Konno D, Uchida J, Kiuchi Y, Oguchi K. Protective effect of nitric oxide against iron-induced neuronal damage. *Journal of Neural Transmmission* 1999; 106: 835- 48.
 12. Köse T. Deneysel diffüz beyin hasarında nitrik oksit sentetaz inhibitörü aminoguanidin' in etkileri. Uzmanlık tezi, Isparta: 2006 (Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1246-TU-06 proje numarası ile desteklenmiştir).
 13. Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 266(6 Pt 1): 829-39.
 14. Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, Colak C, Vardi N, Ucar M, et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Acta histochemica* 2006; 108: 365-71.
 15. Yildiz G, Demiryurek AT, Sahin-Erdemli I, Kanzik I. Comparison of antioxidant activities of aminoguanidine, methyl-guanidine and guanidine by luminol-enhanced chemiluminescence. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 905–10.
 16. Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 1998; 47: 1114–49.
 17. Babu E, Gopalakrishnan VK, Sriganth IN, Gopalakrishnan R, Sakthisekaran D. Cisplatin induced nephrotoxicity and the modulating effect of glutathione ester. *Mol Cell Biochem* 1995; 144: 7–11.
 18. Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Bucala R, Cooper ME, Jerums G. Aminoguanidine has an anti-atherogenic effect in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1998; 136(1): 125-31.
 19. Scaccini C, Chiesa G, Jialal I. A critical assessment of the effects of aminoguanidine and ascorbate on the oxidative modification of LDL: evidence for interference with some assays of lipoprotein oxidation by aminoguanidine. *J Lipid Res* 1994; 35(6): 1085-92.
 20. Jedidi I, Théron P, Zarev S, Cosson C, Couturier M, Massot C, et al. Paradoxical protective effect of aminoguanidine toward low-density lipoprotein oxidation: inhibition of apolipoprotein B fragmentation without preventing its carbonylation. Mechanism of action of aminoguanidine. *Biochemistry* 2003; 42(38): 11356-65.
 21. Parlakpınar H, Koc M, Polat A, et al. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by amikacin in rats. *Urol Res* 2004; 32: 278–82.
 22. Cigremis Y, Parlakpınar H, Polat A, et al. Beneficial role of aminoguanidine on acute cardiomyopathy related to doxorubicin-treatment. *Mol Cell Biochem.* 2006; 285(1-2): 149-54.
 23. Atalık KE, Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri. *Genel Tıp Derg* 1997; 7(3): 167-9.
 24. Parlakpınar H, Ozer MK, Acet A. Effect of aminoguanidine on ischemia-reperfusion induced myocardial injury in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 277: 137–42.
 25. Adams JA, Wu D, Bassuk J, et al. Nitric oxide synthase isoform inhibition before whole body ischemia reperfusion in pigs: vital or protective? *Resuscitation* 2007; 74(3): 516-25.
 26. Parlakpınar H, Örum MH, Acet A. Kafeik asit fenetil ester (KAFFE) ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon (MİR) hasarı. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 1: 10-5.
 27. Moro MA, Darley-Usmar VM, Goodwin DA, et al. Paradoxical fate and biological action of peroxynitrite on human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6702–6.
 28. Woolfson RG, Patel VC, Neild GH, Yellon DM. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism. *Circulation* 1995; 91: 1545–51.
 29. Depre C, Vanoverschelde JL, Goudemant JF, Mottet I, Hue L. Protection against ischemic injury by nonvasoactive concentrations of nitric oxide synthase inhibitors in the perfused rabbit heart. *Circulation* 1995; 92: 1911–8.
 30. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in 'stunned' myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl *n*-tert-butyl nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476–85.
 31. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res* 1987; 61: 757–60.
 32. Aydoğan H, Gürlek A, Parlakpınar H, Aydoğan N, Acet A. The Protective Effect of Aminoguanidine on Random Pattern Skin Flap Survival: An Experimental Study in Rats. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 36-43.
 33. Rubbo H, Darley-Usmar V, Freeman BA. Nitric oxide regulation of tissue free radical injury. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 809–20.
 34. Pryor W, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: from the reaction of nitric oxide and superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268: 699–722.
 35. Villa LM, Salas E, Darley-Usmar VM, Radomski MW, Moncada S. Peroxynitrite induces both vasodilation and impaired vascular relaxation in the isolated perfused rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12383–7.

36. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC, DeGraff W, Gamson J, Mitchell JB. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 90: 9813–7.
37. Yasmin W, Strynadka KD, Schulz R. Generation of peroxynitrite contributes to ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Cardiovasc Res* 1997; 33(2): 422–32.
38. Sahna E, Parlakpınar H, Cihan OF, Turkoz Y, Acet A. Effects of aminoguanidine against renal ischaemia–reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 137–41.
39. Neely MD, Zimmerman L, Picklo MJ, Ou JJ, Morales CR, Montine KS, et al. Congeners of N (alpha)-acetyl-L-cysteine but not aminoguanidine act as neuroprotectants from the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2- nonenal. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(10): 1028-36.
40. Chowdhury P, Soulsby ME, Scott JL. Effects of Aminoguanidine on Tissue Oxidative Stress Induced by Hindlimb Unloading in Rats. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39 (1).
41. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43(2): 109–42.
42. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 3. Ankara: Feryal Matbaası; 1990.
43. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33: 181-94.
44. Hasan K, Heesen BJ, Corbett JA, McDaniel ML, Chang K, Allison W, et al. Inhibition of nitric oxide formation by guanidines. *Eur J Pharmacol* 1993; 249(1): 101–16.
45. Nilsson BO, Kockum I, Rosengren E. Effects of aminoguanidine and L-NAME on histamine-induced blood pressure drop in the rat. *Acta Physiol Scand* 1997; 161(3): 339–44.

Yazar Katkıları

Hakan PARLAKPINAR

- Çalışma koordinatörü
- Çalışma tasarımı
- Veri toplama/okuma-ayrıştırma
- Tablo çizimleri
- Çalışmanın yazım ve kontrolü

Mehmet Hamdi ÖRÜM

- Veri toplama/okuma
- Şekil ve Tablo çizimleri
- Çalışmanın yazımı ve düzeltilmesi

Ahmet ACET

- Çalışma tasarımı
- Veri toplama/okuma
- Çalışmanın kontrolü ve düzeltilmesi

İletişim Yazarı

Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD, MALATYA
e-posta:hakan.parlakpınar@inonu.edu.tr