RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULACAK KALP KRİZİ VE HASARI MODELİ İLE FARKLI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK TEST EDİLMESİ

Selcan KOCAMAN

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT

Tez No: 2022-009

Afyonkarahisar

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
MEDİKAL BİYOLOJİ VE GENETİKANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULACAK KALP KRİZİ VE HASARI MODELİ İLE FARKLI TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRMALI OLARAK TEST EDİLMESİ

Hazırlayan
Selcan KOCAMAN

Danışman
Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT

Tez No: 2022-009
AFYONKARAHİSAR

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda** Selcan KOCAMAN tarafından hazırlanan "Ratlarda deneysel olarak oluşturulacak kalp krizi ve hasarı modeli ile farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak test edilmesi" adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 01/07/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir

Başkan
Imza

Üye **Üye**

Üye **Üye**

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

……/ ….. / 2022 tarih ve

……sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,

- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi, - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,

- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

01/07/2022

İmza

Selcan KOCAMAN

ÖZET

Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulacak Kalp Krizi ve Hasarı Modeli ile Farklı Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırmalı Olarak Test Edilmesi

Ülkemizde ve Dünyada mortalite oranı en yüksek hastalıklardan biri kalp krizidir. Birçok risk faktörünün etkili olduğu bu durumu düzeltmek ve toplumun yaşam kalitesini arttırmak, morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek için, en önemlisi de insanların tedaviye en etkili, en hızlı ve en ekonomik şekilde ve en ulaşılabilir haliyle erişebilmesi için, Miyokard enfarktüsü adıylada bilinen kalp krizinin tedavisine yönelik farklı alanlarda çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.

Bu çalışmada ratlara deneysel olarak etken madde (ısopretrenol) verilerek kalp krizi oluşturulması ve ratların içme suyuna homosistein eklenerek miyokard hasarı oluşturulması amaçlanmıştır. Uygulamaları takiben tedavi amaçlı etken maddeler (euganol, resveratrol, garlik ekstraktı) kullanarak kalp krizine ve miyokard hasarına karşı bu maddelerin etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Genetik açıdan incelemeler yapılarak sonuçların olumlu olması durumuna göre, insanlar üzerinde de kullanılabilirliği test edilmiş, böylece bilinen yöntemlere ek olarak resveratrol, euganol ve sarımsak ekstresinin kalp krizi ve myokard hasarına karşı koruyuculuğunun da test edilmiş olması ve ortaya çıkabilecek hastalığa kadar götürebilecek DNA hasarlarının tamirinde, alternatif tıp içinde yer alan bu maddelerin etkinliğinin ortaya konması hedeflenmiştir. Kalp krizi oluşturmada kullanılan ısopretrenol ve myokard hasarı için kullanılan homosisteinin etki düzeyleri beta aktin geni kontrol geni olarak dikkate alınıp; PCR, RT-PCR uygulanarak gen ekspresyon düzeylerine bakılarak kaspaz-3 geni ve sitokrom-c düzeyleri incelenip, apoptoz düzeyleri araştırılmıştır.

Tedavi amaçlı kullanılan resveratrol, euganol, homosistein uygulamasının; uygulanabilirliği ve etki düzeyi de bu yöntem ile tespit edilmiş ve ayrıca biyokimyasal olarak ck (kreatinin kinaz) , ck-mb (ck-2) , troponin-t, LDL, Laktat Dehidrogenaz parametrelerinin ölçümü yapılmış ve uygulanan yöntemlerin yaptığı değişiklikler belirlenmiştir. Kalp krizi sonrası myokard dokusundan alınan örnekler kullanılarak patolojik değişikler de değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmaya dair tüm bulgular

değerlendirilip sonuçlar incelendiğin de; kalp krizi ve hasarı ile ilgili olarak, deneysel olarak verilen ısopretrenolun kalp krizine neden olabildiği, homosisteinin ise myokard hasarı oluşturduğu, tedavi amaçlı verilen etken maddelerin (resveratrol, garlik eksraktı ve euganol) tedavisinin farklı dozlarda ve düzeylerde koruyuculuk ve tedavi edicilik etkilerinin olduğu, apoptozu baskılayıp, sitokrom c aktivitesi ve cas-3 aktivitesi üzerinde etkilerinin gözlemlendiği, tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak bu etken maddelerin içinde hepsinin farklı şekillerde ve farklı belirteçler üzerinde de olsa etkili oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Euganol, Homosistein, Isopretrenol, Kalp Krizi, Resveratrol, Sarımsak

SUMMARY

Experimental Heart Attack and Injury Model in Rats and Testing Different Treatment Methods

One of the diseases with the highest mortality rate in our country and in the world is heart attack. In order to correct this situation where many risk factors are effective, to increase the quality of life of the society, to reduce the morbidity and mortality rates, and most importantly, studies are continuing intensively in different fields for the treatment of heart attack, also known as myocardial infarction, so that people can access treatment in the most effective, fastest, most economical way and in the most accessible way.

In this study, it is aimed to induce a heart attack by experimentally giving the active substance (isopretrenol) to rats and to cause myocardial damage by adding homocysteine to the drinking water of the rats. It has been targeted to investigate the effects of these substances against heart attack and myocardial damage by using therapeutic active substances (euganol, resveratrol, garlik extract) following the applications. According to the positive results by making genetic examinations, it has also been tested for use on humans, so that in addition to known methods, the protection of resveratrol, euganol and garlic extract against heart attack and myocardial damage has also been tested, and it is aimed to demonstrate the effectiveness of these substances in alternative medicine in repairing DNA damage that may lead to disease. The effect levels of isopretrenol, which is used to cause heart attack, and homocysteine, which is used for myocardial damage, are taken into account as beta actin gene control gene; By applying PCR, RT-PCR, gene expression levels were examined, caspase-3 gene and cytochrome-c levels were examined, and apoptosis levels were investigated.

Application of resveratrol, euganol, homocysteine used for therapeutic purposes; The applicability and level of effectiveness were also determined by this method, and biochemically, ck (creatinine kinase) ,ckmb (ck-2) , troponin-t, LDL, Lactate Dehydrogenase parameters were measured and the changes made by the applied methods were determined. Pathological changes were also evaluated using samples

taken from myocardial tissue after a heart attack. When all the findings of the study are evaluated and the results are examinedthe following results were obtained; Regarding heart attack and damage, experimentally administered isopretrenol causes heart attack and homocysteine causes myocardial damage, the treatment of active substances (resveratrol, garlic extract and euganol) given for therapeutic purposes has a protective and therapeutic effect at different doses and levels, suppresses apoptosis and observing its effects on cytochrome c activity and cas- activity, as a complementary treatment method, all of these active substances are effective, albeit in different ways and on different markers.

Keywords: Euganol, Garlic, Heart Attack, Homocystein, Isopretrenol, Resveratrol

ÖNSÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Medikal Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda sürdürerek tamamladığım doktora eğitimim süresince birçok konuda kendilerinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cevdet UĞUZ hocama, doktora eğitimimde ve tez çalışmalarımda her zaman beni destekleyen, yol gösteren, sadece danışman hoca olarak değil, örnek aldığım ve her anımda yanımda olup, yolumu aydınlatan, hayatın bana kazandırdığı en önemli değerlerden olan Danışman Hocam ve Tez Danışmanım Sayın Prof. Dr. Mine DOSAY AKBULUT hocama, birçok konuda kendisine başvurduğum ve her zaman yardımcı olan Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Metin ERDOĞAN hocama, değerli katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk LENGER hocama şükranlarımı sunarım. Ayrıca Medikal Biyoloji ve Genetik Bölümü olarak her zaman tüm öğrencilere her konuda destek olup, hiçbir ayrım yapmaksızın her zaman yanımızda oldukları için şükranlarımı sunarım. Eğitim hayatım boyunca tüm akademik yolculuğum da hiçbir desteğini esirgemeyen, bir aile büyüğü ve örnek olarak gördüğüm çok kıymetli ve saygıdeğer Prof.Dr.Hüseyin AKBULUT hocama ayrıca şükranlarımı sunarım. Yetişmemde çok büyük emekleri olan ve her zaman beni destekleyen, çok değerli Babacığıma ve kıymetli Anneme şükranlarımı sunarım. Hayatta her zaman, her konuda en büyük destekçim olan sevgili eşime sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Selcan KOCAMAN

Afyonkarahisar

2022

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET ..... **i**
SUMMARY ..... **iii**
ÖNSÖZ ..... **v**
İÇİNDEKİLER DİZİNİ ..... **vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xiii**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **xiii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Kalp Krizi (MI) Tanimi, Tipleri, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri 4
2.1.1. Kalp Krizi Tanımı 4
2.1.2. Kalp Krizi Tipleri 5
2.1.3. MI Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri 8
2.2. Kalp Krizi (MI) Etiyolojisi ve Insidansi 10
2.3. Kalp Kriz Semptomları ve Klinik Özellikleri 11
2.4. Kalp Krizi (MI) Tanı Ve Teşhisi 15
2.4.1. EKG (Elektrokardiyografi) 15
2.4.2. Görüntüleme Teknikleri 16
2.4.3. Kan Testleri (Biyobelirteçler) 18
2.4.3.1. Myokard Dokusundan Kaynaklanan Biyobelirteçler 18
2.4.3.2. MI Insidansı ile İndüklenen Biyobelirteçler (IL) 25
2.4.3.3. MI Oluşmadan Önce Önceden Var Olan Biyobelirteçler 26
2.4.3.4. RNA'lar 27
2.5. Myokard Hasarı 27
2.5.1. Myokard Hasarının Tanımı 27
2.5.2. Klinik Uygulamada Miyokard Hasarını Tespit Etme 29
2.5.3. Akut ve Kronik Miyokard Hasarının Epidemiyolojisi 29
2.5.4. Akut veKronik Miyokard Hasarı 29
2.5.5. Miyokard Hasarının Mekanizmaları 30

2.5.5.1. Akut Miyokard Hasarı: Kardiyak Mekanizmalar.....30
2.5.5.2. Miyokard Hasarı: Kardiyak Olmayan Mekanizmalar.....31
2.5.5.3. Kronik Miyokard Hasarı: Kardiyak Mekanizmalar.....32
2.5.5.4. Kronik Miyokard Hasarı:Kalp Dışı Mekanizmalar.....32
2.6. Kalp Krizi Tedavi.....33
2.6.1. Koroner Reperfüzyon Stratejileri.....34
2.6.2. Fibrinolitik Tedavi ile İlave Farmakoterapi.....34
2.6.3. Farmakoterapi Temelli Stratejiler.....35
2.6.4. TrombolitikTedavi.....36
2.6.5. Antihiperlipidemik Tedavi.....36
2.6.6. Beta Blokörler ile Tedavi.....37
2.6.7. Oksijen Tedavisi.....37
2.7. Tamamlayıcı Alternatif Tedaviler ve Kalp Krizinde Kullanımı.....38
2.7.1. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbi Tedavilerin Tarihçesi.....38
2.7.2. Dünyada Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbın Kullanımı.....40
2.7.3. ÜlkemizdeTamamlayıcı ve Alternatif Tıbbın Kullanımı.....41
2.7.3.1. Akupunktur.....42
2.7.3.2. Apiterapi.....42
2.7.3.3. Ayurveda.....42
2.7.3.4. Homeopati.....43
2.7.3.5. Ozon Terapisi.....43
2.7.3.6. Masaj.....44
2.7.3.7. Aromaterapi.....44
2.7.3.8. Bitkisel Tedaviler.....44
2.7.4. KVH Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanılan TAT Uygulamaları.....45
2.7.4.1. *Nigella Sativa*.....47
2.7.4.2. Astragalus (*Astragalus membranaceus*).....47
2.7.4.3. Koenzim Q10 (ubiquinone-CoQ10).....48
2.7.4.4. *Vitis Vinifera* (Asma).....48
2.7.4.5. Keten Tohumu Yağı (*Linum Usitatissimum*).....48
2.7.4.6. Sarımsak (*Allium sativum*).....49
2.7.4.7. Eugenol.....51

2.7.4.8. Resveratrol....54
2.8. İsopretrenol (İzoprenalin)....57
2.9. Homosistein (Hcy)....59
2.10. Beta Aktin, Sitokrom C ve Kaspaz 3 Genleri....62
2.10.1. Beta Aktin Geni (ACTB)....62
2.10.2. Sitokrom C (Cytc)....63
2.10.3. Kaspaz 3 (Cas3)....65
3. MATERYAL VE METOD....68
3.1. Etik Kurul Onayı....68
3.2. Deney Hayvanları....68
3.3. İstatistiksel Analiz....71
3.4. Biyokimyasal Analizler....72
3.4.1. LDL (Low-density lipoprotein) Ölçüm Yöntemi....72
3.4.2. LDH (Laktat Dehidrogenaz) Ölçüm Yöntemi....72
3.4.3. CK (Kreatin Kinaz) Ölçüm Yöntemi....73
3.4.4. CK-MB (Kreatin KinazMyokard Band) Ölçüm Yöntemi....73
3.4.5. TnI (Troponin I) Ölçüm Yöntemi....73
3.5. Patolojik İnceleme....74
3.6. Genetik Analizler....74
3.6.1. Dokudan RNA İzolasyonu....74
3.6.2. Real Time PCR Analizleri....75
3.6.3. cDNASentezi....76
3.6.4. Kullanılan Primerler....77
3.6.5. Data Analizleri....77
4. BULGULAR....78
4.1. Biyokimyasal Bulgular....78
4.2. Patolojik Bulgular....88
5. TARTIŞMA....93
5.1. Kalp Krizi Üzerine Yapılan Çalışmalar....95
5.1.1. Isopretrenol ve Homosistein Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları....95
5.1.2. Hastalık Oluşturmak İçin Kullanılan Diğer Yöntemlerle İlgili Çalışmalar....99

5.2. Tedavi Yöntemleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar 103
5.2.1. Bitkisel Tedavi ve TAT Uygulamaları ile Ilgili Çalışmalar.....103
5.2.2. Resveratrol ile İlgili Çalışmalar 106
5.2.3. Sarımsak (garlik) ile İlgili Çalışmalar.....107
5.2.4. Euganol ile İlgili Çalışmalar 109
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 112
7. KAYNAKLAR.....115
8. EKLER ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8.1. Etik Kurul İzni ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖZGEÇMİŞ ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A : Adenin
ACTB : Beta Aktin Geni
ATP : Adenozin Tri Fosfat
AFP : Alfa-fetoproteini
Ark. : Arkadaşları
ANOVA : Analysis of Variance (ANOVA)
Apo-E :Apolipoprotein E
AST : Aspartat aminotransferaz
Bkz. : Bakınız
CA : Kanser
CASP3 : Caspase3
COX :Sitokrom c oksidaz
Cyc : Sitokrom c
CK : Kreatinin kinaz
CK-MB : Kreatinin kinaz Myokardiyal band
cMYC :Miyozin Bağlayıcı Protein
CYP450 : Sitokrom P450
CTn : Kardiyak troponin değeri
D2B :Kapıdan balon tedavisi
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbant Assay
ERK :extracellular signal-regulated kinase
EKG : Elektrokardiyografi
ESC :Avrupa Kardiyoloji Derneği
ETC : Elektron taşıma zinciri
FT : Fibrinolitik tedavi
f : Frekans.
F : Varyans analizine (ANOVA) ilişkin parameter
G : Guanin
Hcy : Homosistein
HHcy : Hiperhomosisteinemi
HDL : Highdensity lipoprotein(yüksek yoğunluklu lipoprotein)
IGF-1 :İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL-1β : interlökin-1β
IL6 : Interleukin 6
İskemi : Oksijensiz kalma
KAH : koroner arter hastalığı
KVH : Kardio vasküler hastalık
KY : Kalp yetmezliği
LDL : Low density lipoprotein
LDH : Laktat Dehidrogenaz(LD)
LV : sol ventrikül
MAP2K : MAPK kinazı
MAP3K : MAPK kinaz kinazı
MAPK : mitojen aktive protein kinaz

MRI :Manyetik Rezonans Görüntüleme
MI : Myokard enfarktüsü(kalp krizi)
MAO : Monoamin oksidaz inhibitörü
NCCAM : Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ulusal Merkezi
NO :nitrik oksit
P53 : Tümör protein 53
p : Anlamlılık (önemlilik) testine ilişkin olasılık değeri
PKG :Perkütan koroner girişim
PET :Positron Emmision Tomography(Özel üst düzey görüntüleme tekniği)
RNA : Ribonükleik asit
RES : Resveratrol
ROS : reaktif oksijen türleri
SoDB : Sol dal bloğu
SPECT :Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
STEMI :ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü
TÜİK :Türkiye İstatistik Kurumu
TURKMI : Turk MI hasta grubu
TAT : Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
TNFα : Tumor Necrosis Factor Alpha
uACR : İdrar albümin-kreatinin oranı
UFH :Unfractionated Heparin.(Fraksiyone olmayan heparin)
ÜRS : Üst referans değeri
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLERDİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Tip 1 ve tip 2 miyokard enfarktüsleri. 8
Şekil 2.2. TURKMI (Türk MI hasta çalışma grubu) çalışmasına katılan merkezler ve kayıtlı hasta sayıları 13
Şekil 2.3. 2020 TURKMI verilerine göre yaş gruplarına göre hastaneye yatan hasta dağılımı. 14
Şekil 2.4. Myokard enfarktüsü EKG bulguları 16
Şekil 2.5. Miyokard iskemisinin miktar tayini için SPECT.....17
Şekil 2.6. Miyokard Enfarktüsünün (UDMI) 4. Evrensel Tanımının Şeması. 24
Şekil 2.7. Her sistemdeki ortak etiyolojileri listeleyerek, miyokard hasarının nedenlerini belirlemeye yönelik sistem tabanlı yaklaşım.....31
Şekil 2.8. Alliin Yapısal Formülü 51
Şekil 2.9. Allisin (S-2-propenil-1-tiyosülfinat).....51
Şekil 2.10. Öjonalın kimyasal yapısı 52
Şekil 2.11. Öjonalın inflamasyon kontrolünde etkisi (Barboza vd., 2018).....53
Şekil 2.12. Resveratrolun kimyasal yapısı.....54
Şekil 2.13. Çeşitli faktörleri hedefleyerek iskemik kalp hastalığında resveratrol aracılı azalmayı gösteren şema 57
Şekil 2.14. Isopretrenolun kimyasal yapısı 58
Şekil 2.15. Homosistein kimyasal yapısı. 60
Şekil 4.1. A2 Sadece ISO verilip kalp krizi oluşturulan.....88
Şekil 4.2. A4 ISO+Euganol uygulanan.....88
Şekil 4.3. A5 ISO+Resveratrol uygulanan grup 88
Şekil 4.4. A3 Sadece Homosistein verilerek myokard 89
Şekil 4.5. A6 Homosistein+garlik ekstraktı hasarı 89
Şekil 4.6. A7 Homosistein+Resveratrol uygulanan grup 89
Şekil 4.7. A1 kontrol grubu.....90

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Homosistein verilen deneklerin tüm biyokimyasal sonuçları 78
Tablo 4.2.İsopretrenol verilen deneklerin tüm biyokimyasal sonuçları 79
Tablo 4.3. LDL Kolestrol değerlerinin karşılaştırılması.....80
Tablo 4.4. Laktat Dehidrogenez değerlerinin karşılaştırılması.....81
Tablo 4.5. CK Kreatenin Kinaz değerlerinin karşılaştırılması. 82
Tablo 4.6. CK-MB değerlerinin karşılaştırılması. 83
Tablo 4.7. Troponin değerlerinin karşılaştırılması. 84
Tablo 4.8. Myokard hasarı patolojik dereceledirme 90

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 4.1. LDL Kolesterol 80
Grafik 4.2. Laktat Dehidrogenez 81
Grafik 4.3. CK Kreatenin Kinaz.....82
Grafik 4.4. CK-MB 83
Grafik 4.5. Troponin.....84
Grafik 4.6. Genel control grubu ile Sadece hastalık grubu ratların ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....85
Grafik 4.7. Beta aktin geni (12 örnek) Amplifikasyonu.....86
Grafik 4.8. Isopretrenol verilen grup cas 3 ve sitokrom c gen seviyeleri.....86
Grafik 4.9. Homosistein verilen grup cas 3 ve sitokrom cgen seviyeleri.....87

1. GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde en yaygın mortalite ve morbidite nedenleri arasında kalp krizi'nin ön sıralar da yer aldığı bilinen bir gerçektir. Kalp krizi, kalp kasının oksijensiz kalmasıyla gelişen, sigara kullanımı, obezite, ileri yaş, dengesiz ve yetersiz beslenme, genetik yatkınlık gibi faktörlerin neden olduğu, erkeklerde kadınlara göre çok daha yüksek oranlarda mortalite riskine sahip bir kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir.

Kalp krizinin en temel bulgusu olarak nitelendirilen angina pektorisin tıbbi tanılarının geçmişinin 1772'ye kadar uzandığı, ancak sendromun altında yatan patofizyolojinin anlaşılmasının ve koroner arterlerin kalsifikasyonu ve trombozunun ilk kez tanımlanmasının 19. Yüz yılın sonlarına kadar yapılamadığı bildirilmiştir(Ziaeian vd., 2016). İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve diğer kronik hastalıkların insidansı, yağ ve şeker içeriği yüksek gıda tüketiminin artmasının ve hareketsiz davranışlara paralel olarak artma eğiliminde olduğu belirtilmiş, bu kronik hastalıkların insidansı ve prevalansının, koruyucu sağlık önlemleri alınmadıkça artacağı ifade edilmiştir.

Myokard enfarktüsünün (MI) etiyolojisine bakıldığındaTip 1 miyokard enfarktüsü, aterosklerotik plak rüptürü ve trombozu olanlarda görülürken, tip 2 miyokard enfarktüsü, akut aterotromboz olmaksızın taşiaritmi, hipoksi veya hipotansiyona neden olan akut bir hastalık olarak miyokardiyal oksijen arz/talep dengesizliği nedeniyle oluştuğu belirtilirken, Tip 1 miyokard enfarktüsü için olasırisk faktörleri içindeki hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi önceden var olan durumların gelecekteki aterotrombotik riski artırdığı bilinmektedir.

Bununla birlikte ateroskleroza bağlı MI'dan kaynaklanan miyokard disfonksiyonu, yetişkinler arasında yaygın ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, yetişkin memeli kalbinin rejeneratif kapasitesi sınırlı olduğu için, herhangi bir önemli miyokardiyal hücre kaybının çoğunlukla geri döndürülemeyeceği ve ilerleyici

ventriküler fonksiyon kaybına ve kalp yetmezliği gelişimine yol açabileceği bilinmektedir.

Dünaya da ve ülkemizde klasik ilaç tedavisi ve cerrahi müdahalelerin maliyet artışı, tedaviye zamanında ve mevcut imkanlar dahilinde ulaşmanın zor olması, artan ilaç tedavisi yan etkileri konusunda farkındalığın artması, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ön sıralarda yer alıp diğer tedavilere alternatif olarak tercih edilmesi gibi nedenlerden dolayı tamamlayıcı alternatif tedavilerin ülkemizde de kullanımı yaygınlaşmış, son 10 yılda bu konuda yapılan araştırmalar ve deneysel yöntemlerde çoğalmıştır.

Özellikle kalp krizi tedavisi ile ilgili olarak, bilinen antikoagülan, antitrombotik tedavilere ek olarak, destekleyici veya tamamlayıcı alternatif yöntemlerin tercihinde epey artış olduğu bilinmektedir. Bitkisel ilaçların, kardiyovasküler durumların tedavisi de dahil olmak üzere klinik amaçlar için yaygın olarak kullanıldığı ve geleneksel ilaçlarla karşılaştırıldığında, pazarlanmadan veya düzenleyici kurumlardan resmi onay almadan önce, klinik araştırmalar gerektirmediği ve bu nedenle etkinlikleri ve güvenlikleri nadiren kanıtlanabildiği dezanvatajları olarak belirtilmiştir(Liperoti vd.,2016)

Kardiyak ilaçların terapötik aralığının dar olması nedeniyle diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlar ile olumsuz etkileşime girme olasılığının endişe verici olduğu, bu sebepten yararlı tamamlayıcı ve alternatif tedavilerini (TAT) teşvik etmek ve olası bitki-ilaç etkileşimlerini önlemek için kardio vasküler hastalığı (KVH) olanlarda TAT kullanım sıklığını ve doğasını anlamanın önemli olduğu ifade edilmiştir(Uysal, 2016).

TAT içinde kardiyovasküler proteksiyon oranlarının daha iyi olması nedeniyle en çok bitkisel tedavilerin (fitoterapi vs.) tercih edildiği bilinmektedir. Fitoterapi içerisinde özellikle; Asya ginsengi (*Panax ginseng*), astragalus (*Astragalus membranaceus*), keten tohumu yağı(*Linum usitatissimum*), sarımsak (*Allium sativum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), üzüm (*Vitisvinifera*), yeşil çay(*Camellia sinensis*), alıç(*Crataegusmonogyna*), Çörek

otu(*nigella sativa*), süt devedikeni(*Silybum marianum*) ve soyanın(*Glycine max*) kulanımının öne çıktığı görülmektedir(Liperoti vd., 2016).

Özellikle sarımsağın, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok tıbbi durumda önleyici ve tedavi edici özellikleri ile, kan basıncını düşürmede, kandaki kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmada ve trombosit agregasyonunu inhibe etmede faydalı bir etkiye sahip olduğu ifade edilerek, deneysel araştırmalarda en çok tercih edilen bitkisel tedavilerden biri olarak karşımıza çıkmakta olduğu görülmektedir(Liperoti vd., 2016).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Krizi (MI) Tanımı, Tipleri, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

2.1.1. Kalp Krizi Tanımı

Kalp krizi, diğer bir deyişle Myokard enfarktüsü (MI) ülkemizde ve dünyada en önde gelen ölüm nedenleri arasın da yer almaktadır. Miyokard iskemisine bağlı miyokard nekrozu, yani kalp kasının herhangi bir nedene bağlı olarak oksijensiz kalması kalp krizi olarak tanımlanmıştır(Reddy vd.,2015). Dünya genelinde tüm ölümler ve iş görememezliğe neden olduğu, yaşam kalitesini düşürdüğü ve ani ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturduğu bildirilmiştir(Thygesen vd., 2013). Tüm dünyada olduğu gibi Amerikada'da her yıl, >8 milyon insanın, kalp krizi olduğu düşünülen belirti ve bulgular ile hastaneye başvurduğu belirtilmiş olup, bu oran oldukça yüksektir(DeFilippis vd., 2019).

Kalp krizinin hem erkeklerde hem de kadınlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve hem erkeklerde hem de kadınlarda morbidite ve mortaliteyi arttırdığı belirtilmiştir(Van der Ende vd., 2020). Kalp krizi (MI) diğer adıyla myokard enfarktsü; patolojik olarak değerlendirildiğinde uzun süreli miyokard (kalp kası) iskemisi (kalp kasının uzun sureli olarak oksijensiz kalması) şeklinde ifade edilebilen miyokardiyal hücre ölümü olarak da tanımlanmış ve çok çeşitli nedenleri olabileceği belirtilmiştir (DeFilippis vd., 2019).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin hazırlamış olduğukalp krizi (MI) Üçüncü Evrensel Tanımında kişinin içine bulunduğu durumun kalp krizi olarak değerlendirilebilmesi için gerekli kriterler olduğu belirtilmiş ve bu kriterlere bakıldığın da; kalp krizi (MI) teriminin, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları var ise kullanılabileceği ifade edilmiştir(Thygesen vd., 2013).

Kalp krizi (MI) Üçüncü Evrensel Tanımında Kalp krizi tanısının karşılanması için belirlenmiş olan kriterler bulunmaktadır. Kardiyak biyobelirteç değerlerinden en az bir

tanesinin%99 üst referans sınırının üstünde olması ve bununla beraber, biyobelirteç değerlerinde (özellikle cTn) yükselme ve/veya düşüş belirlenmesi ve aşağıda belirtilen durumlardan en az birinin varlığı: (İskemi (oksijensiz kalma) belirtileri, yeni veya öyle olduğu düşünülen anlamlı EKG değişiklikleri(STsegmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri) veya yeni sol dal bloğu (SoDB) , EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi, canlı kalp kasında doku kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması, anjiyografi veya otopside koroner damarlarda trombüs varlığının tespiti, tüm bunlar ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm, MI'nün Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili olarak, bazal cTn seviyesi normal (≤99.persantil ÜRS) olan hastalarda cTn değerinin (extra olarak tanımlanan) >5x99.persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda cTn değerinde >%20 artış gözlenmesi, MI Stent trombozu ile ilişkili olduğunda, kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerin >99. persantil üst referans sınırının üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokard iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti.

Kalp krizinin Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile bağlantılı olduğu durumlarda, bazal cTn değerleri normal (≤99. persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (ekstra belirlenmiş) üst referans sınır değerinin on katı kadar yükselmesi şeklinde tanımlanmıştır. Ek olarak, yeni patolojik EKG bulguları (Q dalgaları veya SoDB) veya anjiyografik olarak belgelenebilen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı veya yeni canlı miyokard kaybı ve yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı da gerektiği belirtilmiştir(Thygesen vd., 2013).

2.1.2. Kalp Krizi Tipleri

Kalp krizi, kardiyak biyobelirteçlerin yoğunluğunda bir artış veya düşüş ile gösterilen, akut miyokard hasarı ile birlikte miyokard iskemisinin belirti veya bulgularının varlığına dayanan klinik bir tanı olmakla birlikte; Dördüncü Evrensel Tanım (miyokardhasarı ve enfarktüsünün etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasını amaçlayan

uluslararası uzman konsensüs belgesi), miyokard enfarktüsünün bir dizi farklı patofizyolojik mekanizmadan kaynaklanabileceğini kabul etmiştir(Wereski vd., 2022). Taşikardi, bradikardi, solunum yetmezliği, hipotansiyon veya anemi gibi kronik arter hastalığı dışındaki durumların, özellikle komorbiditeleri olan hastalarda miyokard nekrozu ile oksijen arzı ve/veya talebi dengesizliğine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir(Oliviervd.,2019). Kalp krizinin Dördüncü Evrensel Tanımı'nda ise, klinisyenler bu tür hastaları kardiyak troponin yoğunluğu değerinde artış veya düşüş olup olmamasına göre akut veya kronik miyokard hasarına sahip olarak sınıflandırmaya teşvik edildikleri gözlenmiştir.

Belirtilen tabloda kardiyak olsun olmasın, klinik sonuçların aterosklerotik plak rupturü (arter damar duvarında plak nedenli yırtık) nedeniyle diğer hastalardan daha kötü olduğu ve hastaların üçte birinin 5 yılda hayatta kaldığı belirtilmiştir. Popülasyonlar arasında karşılaşılan başlıca kardiyovasküler kökenli durumlar incelendiğinde, kalp krizi geçiren hasta bireylerin oranının sağlıklı bireylere göre üç kata kadar daha yüksek olduğu bildirilmiştir(Taggart vd.,2021).

Klinik olaylar komitesi tarafından kalp krizi (myokard enfarktüsü), tip 1 (spontan), tip 2 (ikincil), tip 3 (ani kardiyak ölüm), tip 4a (perkütan koroner girişimden 48 saatten az bir süre sonra), tip 4b (kesin stent trombozu) veya tip 5 (koroner arter baypas greftinden sonra 72 saatten az) olmak üzere beş farklı tipte kategorize etmiştir(Onat vd.,2017).

Geleneksel olarak bakıldığında, kalp krizi, koroner arter hastalığı (KAH) ve bir intraluminal trombüs ile sonuçlanan bir aterosklerotik plak rüptürü ile ilişkili olup, damarın kısmen veya tamamen tıkanması ile kan akışının azaldığı ve bununda miyosit nekrozuna yol açtığı belirtilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre; Tip 1 miyokard enfarktüsünün (spontan MI), türbülanslı kan akışına, trombosit agregasyonuna ve koroner arter tıkanıklığına yol açan aterosklerotik plak rüptüründen kaynaklanan ve ardından miyokard iskemisi ve enfarktüsüne yol açan bir MI tipi olduğu belirtilmiştir (Olivier vd., 2019).

Tip 2 miyokard enfarktüsünün (iskemik dengesizlik sebebiyle ikincil olarak gelişen), aterosklerotik plak yırtılması olmayan durumlarda oksijen arz/ talep dengesizliğinden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Tipik olarakta, taşiaritmi, hipoksi veya hipotansiyon gibi fizyolojik bir stres etkeni ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir MI tipi olduğu belirtilmiştir (Taggart vd.,2021).

Tip 3 miyokard enfarktüsün de (biyobelirteç değerleri normal gözükmesine yada olmamasına rağmen ölümle sonuçlanan MI), biyobelirteç değerlerinde yükselme veya düşüşlerin meydana gelmesi veya tespit edilmesinden önce ani ölüm durumunda meydana gelen MI tipi olduğu şeklinde tanımlanmıştır. Bu durumda, ölümün, kan örnekleri alınmadan önce, kardiyak troponin biyobelirteçleri yükselmeden önce veya kardiyak biyobelirteçler toplanmadan meydana gelmesi dikkat çekici bir unsur olarak gösterilmiştir.

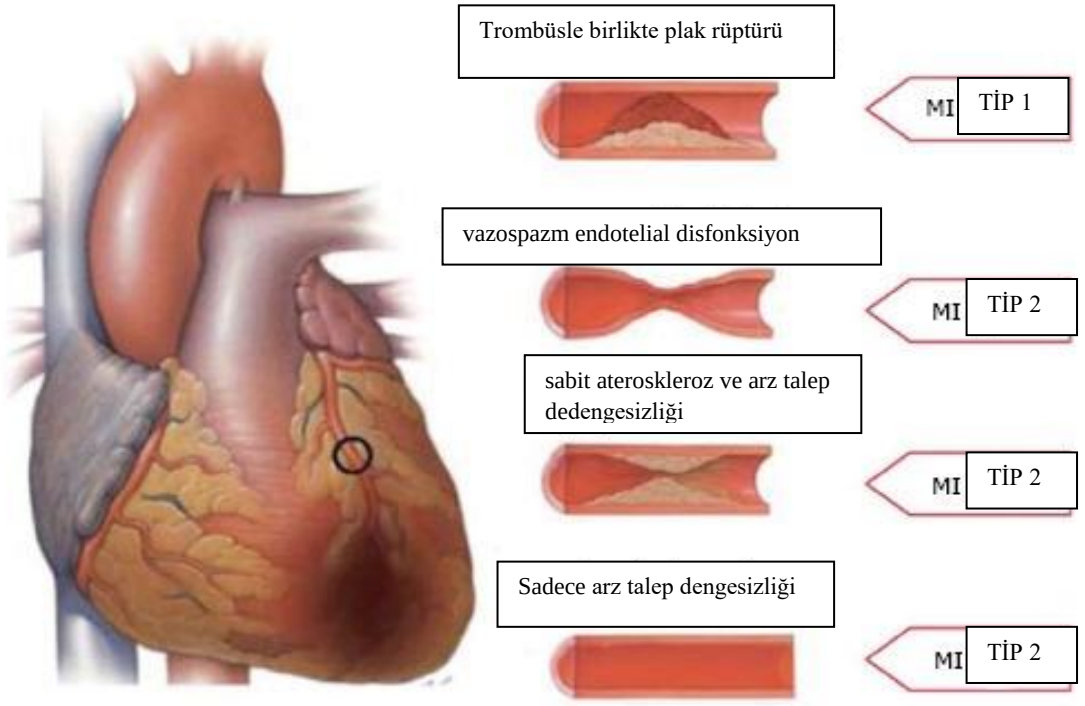
Tip 4a kalp krizinin (Perkütan koroner girişime bağlı MI), perkütan koroner cerrahi girişim sonucu ortaya çıkan MI tipi olduğu ifade edilmiştir. Tip 4a'nın; cTn (kardiyak troponin) değerlerinde, üst referans değerinin beş katına kadar yükselmesi veya varsa kardiyak troponin değerlerinde beşte birden daha fazla oranda bir yükseliş tespit edilen MI tipi olduğu belirtilmiştir.

Tip 4b(Stent trombozu ile ilgili MI), troponin biyobelirteçlerinde artış ve/veya düşüş ile birlikte miyokard iskemisi varlığında koroner anjiyografi veya otopsi ile belirlenen stent trombozu ile ilişkili olduğu ifade edilmiş ve Tip 4b olması için geçerli kriterin troponin ölçümünde, 99.Persentil üzerinde bir artış olması gerektiği şeklinde söylenmiştir (Reddy vd.,2015).

Tip 4c (restenoz ile ilgili MI), damarlarda tespit edilen %50'den büyük darlık olarak tanımlanan restenoz ile ilişkili MI veya; (1) ilk başarılı stent yerleştirilmesinden sonra koroner anjiyografide gösterilmiş olan kompleks bir lezyon; yada (2) bir koroner arter darlığının balon anjiyoplasti ile genişletilmesiyle birlikte bu koroner anjiyografik değişikliklerden sonra kardiyak troponin değerinin 99 percentilden daha yüksek olduğu

ve bir artış ve/veya azalma ile ilişkili olması gerektiği ayrıca başka hiçbir önemli tıkayıcı KAH olmaması gereken tablo olarak tanımlanmıştır(Reddy vd., 2015).

Tip 5 miyokard enfarktüsü(koroner arter baypas greftleme ile ilgili MI), kalp ameliyatından sonra ortaya çıkan tip olarak tanımlanmıştır(Taggart vd., 2021).



Şekil 2.1. Tip 1 ve tip 2 miyokard enfarktüsleri (Reddy vd., 2015).

2.1.3. MI Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalık yükününen önemli ve dikkat çekici bileşeni kalp krizi olarak belirtilmiştir. Kalp krizinin insidansı ve vaka ölümü oranları, koroner hastalık mortalitesindeki düşüşün önemli belirleyicileri olarak ileri sürülmüştür. Kalp krizini teşhis etmek için kullanılan biyobelirteçteki değişikliklerin, bir dizi metodolojik, klinik ve halk sağlığı sorununu ortaya çıkardığı ifade edilmiştir.

Epidemiyoloji, bir popülasyonda hastalıkların sıklığını, dağılımını ve hastalık oluşumunu etkileyen faktörleri inceleyen ve bu hastalıklara karşı hedefleri ve yöntemleri belirleyen bilim dalıdır.Epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilebilmesi

için, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, hastaneden taburcu olma, ayakta tıbbi bakım, risk faktörleri ve nüfus özellikleri hakkında ulusal düzeyde temsili araştırmalar yürütürken, Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajansı, tıbbi harcamalar ve hastanede yatan hasta numuneleri hakkında bilgi toplar. Ancak kalp krizi de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili yeterli epidemiyolojik çalışmaların olmadığı belirtilmiştir(Roger, 2007).

Myokard enfarktüsünün etiyolojisine bakıldığında Tip 1 miyokard enfarktüsü, aterosklerotik plak rüptürü ve trombozu olanlarda görülmekte olup, risk faktörleri içerisinde, hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi verilerin yer aldığı bildirilirken; tip 2 miyokard enfarktüsü, akut aterotromboz olmaksızın taşiaritmi, hipoksi veya hipotansiyona neden olan akut bir hastalık olarak miyokardiyal oksijen arz/talep dengesizliği nedeniyle oluşan bir çeşit olarak tanımlanmış(Venugopal vd., 2011).

Miyokard enfarktüsü için risk faktörleri bir çok literatürde, ileriyaş ve önceden koroner arter hastalığı öyküsü(ateroskleroz vb.), diabetes mellitus ve artmış kreatinin konsantrasyonu(yüksek CK) , cinsiyet (erkeklerde daha fazla) , kardiyovasküler hastalık geçirilmiş olması, hipertansiyon, hiperlipidemi, daha önce perkütan koroner girişim yapılmış olması, bir myokard enfarktüsü geçirilmiş olması , düşük veya yüksek sosyoekonomik durum, sigara kullanımı ve obezite şeklinde belirtilmiştir.

Kalp krizi insidansı ve mortalite risklerindeki önemli eşitsizliklere katkıda bulunan belirgin özelliklerden olan sosyoekonomik düzey ve kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte sağlıkla ilgili zararlı davranışların yaygınlığı da erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Özellikle erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olan sigara ve alkol tüketimi, sağlıksız beslenme ve yüksek tansiyon etkili bulunurken, egzersiz ve dislipidemi ve diyabet prevalansı için yapılan bir çok araştırmada net bir cinsiyet farkı bulunmamıştır(Tetzlaff vd.,2021).

Kalp krizlerinin, tüm dünyada KVH'nin ~%8.5'ini oluşturduğu ve ilk MI'dan sonra beş yıllık mortalitenin %40'ı ile kalp yetmezliğinin yaygın bir nedeni olduğu belirtilmiştir.

Kan akışının yeniden kurulması ve nörohormonal yolların hedeflenmesinin, MI sonrası sağkalımı önemli ölçüde iyileştirebileceği öngörülmektedir(Richards vd.,2020).

MI insidansı ve mortalite risklerindeki sosyal eşitsizliklerin katkıda bulunduğu başlıca faktörler, alt sosyoekonomik sınıfgruplarında kardiyovasküler risk faktörlerinin ve zararlı sağlık davranışlarının artan prevalansında yatmaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmalar kardiyovasküler risk faktörlerindeki sosyal eşitsizliklerin örneğin sigara ve şeker hastalığında sağlıkla ilgili zararlı davranışların kadınlarda erkeklerden daha güçlü olabileceğini öne sürmüştür.

Çalışmaların çoğunda ayrıca düşük sosyoekonomik sınıflı bireylerde kalp krizinin sıklıkla şiddetli olduğunu ve yüksek mortaliteye, hastaneye yeniden yatış risklerinin artmasına ve kardiyovasküler sağlıkta önemli ve kalıcı bozulmaya (özellikle kronik kalp yetmezliği, tekrarlayan MI) sebep olduğu da belirtilmiştir(Tetzlaff vd.,2021).

2010'dan itibaren yapılan çalışmalarda belirlenen; aritmi, ventrikül remodeling ve kalp yetmezliğine kolayca neden olabilen küresel olarak en yaygın kardiyovasküler hastalıklardan biri olan (MI) Miyokard enfarktüsünedenli mortalite oranları 2019'da, küresel olarak çok fazla sayıda artmış ve bu rakamın %20'den fazla olduğu belirtilmiştir (Wu vd., 2021).

2.2. Kalp Krizi (MI) Etiyolojisi ve Insidansi

Kalp hastalığının Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, dünya çapında 1 numaralı ölüm nedeni olduğunu belirtilmiştir. Küresel ölümlerin %31'ini oluşturduğu bilinen kardiyovasküler hastalıklardan her yıl yaklaşık 17 milyon insan öldüğü bildirilmiştir. Bahsedilen bu popülasyonda mevcut ölümlerin %85'i kalp krizi ve felçten kaynaklanmakta olduğu belirtilmiştir. Ayrıca DSÖ, kalp hastalıklarının Covid-19 riskini artırdığını da belirtmiştir(Hiçerimez ve Enç, 2021).

Türkiye İstatistik Kurumu'nda (TÜİK) yapılan ölçüm verilerine göre toplam ölümlerden, kalp hastalıklarının artış eğiliminde olduğu gözlenmiş ve toplam ölümler

arasında 1989 yılında %40, 1993 yılında %45, 2009 yılında %40, 2013 yılında %39, 6 ve 2014 yılında %40, 4 ile kalp hastalıkları ilk sırada yer aldığı belirtilmiştir. 2030 yılında ise KVH (kardiyovasküler hastalıkların) 22,2 milyon olacağı tahmin edilmiştir. Kalp hastalıklarından kaynaklı ölüm oranları dikkate alındığında, hastalıklar açısından ülkemizin Avrupa ülkeleri arasında ilk sırada yer aldığı ve tüm hastalık oranları dikkate alındığında çok yüksek bir mortaliteye sahip olduğu belirtilmiştir(Arslankaya vd.,2020).

Kalp krizinin etiyolojisine dair literatürlerde herhangi bir nedenle kalbi besleyen arterlerde ani bir tıkanıklık meydana geldiğinde kalp kası (myokard) yeterli oksijen alamadığı ve bu iskemik durumun kalp dokusuna zarar verdiği, yağ gibi maddeler ve kolesterol, kan akışından sorumlu arter duvarlarında birikip plak adı verilen yapılar oluşturduğu bu plaklarında zaman geçtikçe çoğalıp damarları daraltarak üzerlerinde çatlaklara neden olduğu belirtilmiştir. Bu çatlaklarda pıhtılar oluşur, damarları tıkar ve kalp krizine (myokard enfarktüsü) neden olur.

Erkeklerde 40, kadınlarda 50 yaşından sonra kalp krizi riski ve insidansının arttığı ifade edilmiştir. Kadınların kalp krizi geçirme olasılığının erkeklere göre daha düşük olduğu, aile üyeleri arasında daha önce kalp krizi geçirmiş veya kalp hastalığının bulnma durumu, yaşlılar ve erkeklerin kalp krizi geçirme olasılığının diğer risk faktörlerine göre olasılığı daha da artırdığı ayrıca, tütün kullanımı, aşırı alkol tüketimi, yüksek kolesterol ve yağlı beslenme gibi faktörler ile, yaş(40 yaş üstü erkekler, 50 yaş üstü kadınlar), şeker hastalığı, obezite, yasa dışı ilaç kullanımı, yüksek tansiyon, kronik yüksek stres düzeyleri, geçirilmiş kalp krizi ve aritminin kalp krizi geçirmek için önemli risk faktörleri olduğu ifade edilmiştir(Arslankaya vd., 2020).

2.3. Kalp Kriz Semptomları ve Klinik Özellikleri

Kalp krizi (MI) sebebiyle hem ülkemizde hem dünya genelde hastaneye yatış oranı azalma eğiliminde olmasına rağmen, ölüm oranı artmaya ve hastalığın mortalite riskini arttırmaya devam ettiği belirtilmiştir. Dolayısıyla kalp krizi ilişkili ölüm oranlarını düşürmenin en önemli yolu, kalp krizi geçiren hastada görülen/görülebilecek olan semptomların bir an önce tanınması ve en hızlı en uygun acil müdahalenin çok önemli

olduğu konusunda farkındalık sağlanması ile birlikte hayat kurtaran acil kalp bakımına zamanında erişimin sağlanması olarak gösterilmiştir(Mahajan vd.,2019).

Kalp krizi bulgularına cevap vermek için uygun bir önlem alınmaması sebebiyle her yıl binlerce insanın öldüğü veya kalıcı olarak sıkıntılar yaşadığı bir çok kaynakta belirtilmiştr. Kalp krizi belirtileri; tipik olarak kollara, boyuna, çeneye ve sırta yayılabilen göğüs ağrısı veya rahatsızlığı olarak ortaya çıkan ve buna nefes almada zorluk ile birlikte terlemenin de eşlik ettiği bir tablo şeklindedir. Ayrıca bazı yaşlı hastalarda ve diabeti olanlarda bazen sessizce ve karın ağrısı gibi atipik semptomlarla ortaya çıkabildiği belirtilmiştir.

Daha da önemlisi tüm bunlarla birlikte, semptomlarda cinsiyet farklılıklarının da olabildiği belirtilmiştir. Birçok durumda, hastanın herhangi bir semptom açıklaması, elektrokardiyogram sonuçları ve kardiyak spesifik enzim testleri ile birlikte değerlendirildiği; kan biyobelirteçlerine bakıldığı ve burada sağlık uzmanın yalnızca bir müdahale veya tedaviye karar verebileceği yüksek riskli bir hastalık tablosu olduğu ifade edilmiştir.

Ayrıca kalp krizi, bulguların başlangıcından hemen sonra hastalara müdahale edilip, tıbbi bakım almaları sağlandığında, iyileşme süreci konusunda daha iyi sonuçlara yol açan zamana bağlı bir hastalıktır. Hastanın hastaneye erken başvurusunun, acil tedavilerin daha iyi verilmesini sağlaması sebebiyle, komplikasyonlarını azaltmak için hayati önem taşıdığı belirtilmiştir. Hastane öncesi gecikmenin, hastaların ambulans veya sağlık yardımı çağrılarını geciktirmesi ve hastaneye ulaşımnın geciktirilmesinin, yapılacak olan tıbbi müdahaleye geciktirmesi sebebiyle olumsuz sonuçlara yol açabildiği belirlenmiştir(Abdo Ahmed vd.,2020).

İlk ve en önemli semptom stabil angina yada angina pektoris olarak ta adlandırılan göğüs ağrısıdır. Esas olarak koroner arterlerin aterosklerozundan kaynaklanan veya koroner arterlerde tespit edilen doğumsal anomalilerin, kalp kası kökenli köprüler vb. gibi farklı nedenlere bağlı olarak iskemik kalp hastalığı spektrumuna ait klinik profiller şeklinde belirtilen, hastanın göğsünde tonlarca ağırlık varmış hissi yada mengene ile sıkıştırılıyor şeklinde tariflediği, ciddi yanma ve basınç şeklinde belirtilen göğüs ağrısı olduğu bildirilmiştir.

Belirtilen göğüs ağrısı, tipik olarak 5-10 dakika süren, fiziksel veya duygusal, tekrarlanabilir stresin neden olduğu, geri dönüşümlü miyokard iskemisinin bir sonucu olan; geleneksel olarak ortak gövdede %50, bir veya daha fazla koroner arterde %70 darlık varlığına bağlanmıştır; ancak anjina epizodları istirahatte de vazospazmın(damar kasılmasının) bir koroner plak üzerinde üst üste binmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir (Gulizia vd., 2018).

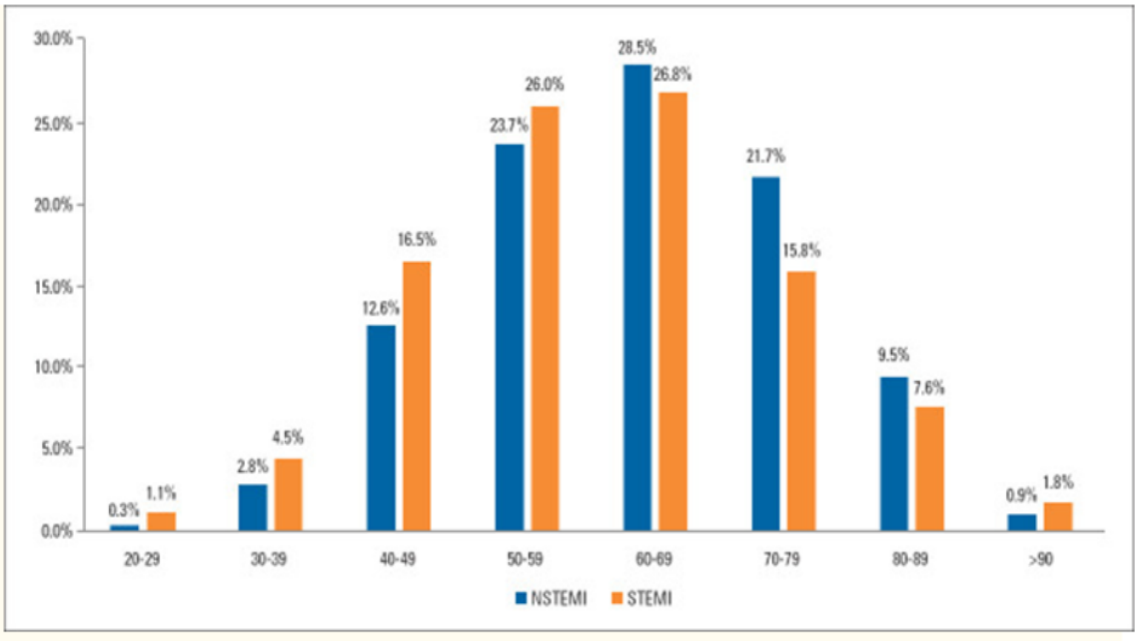
Kalp krizi gelişiminde ilk adım miyokard iskemisinin başlaması ve oksijen desteği ile ihtiyaç arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Klinik takipte hastanın öyküsü ve EKG ile tanınabildiği belirtilmiştir. Kalp krizi ile ilişkili rahatsızlığın genellikle >20 dak sürdüğü bildirilmiştir. Sıklıkla, rahatsızlık yaygındır. Bölgesel, pozisyonel veya bölgenin hareketleri ile ilişkili olmadığı, terleme, bulantı veya bayılmanın eşlik edebileceği klinik bir durum olduğu belirtilmiştir.

Kalp krizinin çarpıntı(taşikardi) veya kalp durması gibi tipik olmayan belirtilerle de ortaya çıkabilmesi söz konusudur. Örneğin kadınlarda, yaşlılarda, diyabetiklerde veya cerrahi sonrası(post operatif) dönemde ve kritik derecede hasta kişilerde hiç belirti vermeden ortaya çıkabildiği ve bu durumdaki hastaların, özellikle de kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ve/veya düşme paterni mevcutsa dikkatle değerlendirilmesi ve hekim tarafından dikkatlitakip edilmesi gerektiği ifade edilmiştir(Thygesen vd.,2013).

Şekil 2.2. TURKMI (Türk MI hasta çalışma grubu) çalışmasına katılan merkezler ve kayıtlı hasta sayıları (Erol vd., 2020).

Ülkemizde ise 2020 TURKMI (Turk MI hasta grubu) verilerine göre; kalp krizi tanısı alan hastalar için yapılan araştırmada, hastaların yarısından fazlasında, (ST elevasyonsuz)EKG değişikliklerinin olmadığı, %38. 1'inde ise değişiklik olduğu belirtilmiştir. Çalışma grubunun %93,7'sine koroner anjiyografi ve %73, 2'sine perkütan koroner girişim uygulandığı belirtilmiştir. Hastaların %99,3'üne aspirin reçete edilmiş ve %94'ü taburculuk sırasında ikili antitrombositer tedavi altında olduğu belirtilmiştir. Beta blokerler %85,0, anti-lipid ilaçlar %96,3, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri %58,4 ve anjiyotensin reseptör blokerleri %7,9 olarak reçete edilerek taburcu oldukları belirtilmiştir.

Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında, TURKMI hastalarının Fransa, İsviçre ve Birleşik Krallık'taki hastalara kıyasla daha genç yaşlarda kalp krizi geçirdikleri ve TURKMI popülasyonunda en sık görülen risk faktörlerinin hiperkolesterolemi(%60,2), hipertansiyon(%49,5), sigara içme(%48,8) ve diyabet (%37, 9) olduğu ifade edilmiştir. TURKMI sicili ayrıca, güncel tedavi kılavuzlarının Türkiye'de antiplatelet, anti-iskemik ve anti-lipid tedavisi açısından klinik kardiyoloji pratiğine büyük ölçüde uyarlandığını doğrulamıştır(Erolvd.,2020).



Şekil 2.3. 2020 TURKMI verilerine göre yaş gruplarına göre hastaneye yatan hasta dağılımı (Erol vd.,2020).

2.4. Kalp Krizi (MI) Tanı Ve Teşhisi

Miyokart infarktüsü teşhisi aşağıdaki değerlendirmeler sonucu yapılır:

- Semptomlar (göğüs ağrısı, sıkıştırma, yanma) ,
- Hikaye
- Fiziksel muayene; (kalp fonksiyonundaki değişiklikler steteskop ile duyulabilmektedir)
- Görüntüleme teknikleri
- Elektrokardiyogram (EKG) (son değişiklikleri bile gösterir)
- Kan testleri (Şentürk, 2008).

2.4.1. EKG (Elektrokardiyografi)

EKG (Elektrokardiyografik görüntüleme), kalp krizi şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde çok önemli olanve klinik başvuru sonrası en kısa sürede(10 dk içinde) çekilip yorumlanması gerektiği belirtilen bir parametredir. Kalp krizi atakları sırasında EKG dalgalarındaki dinamik değişiklikler, özellikle ilk başvuruda EKG' nin tanısal olmadığı hallerde sıklıkla çok sayıda EKG çekilmesini gerektirir. İlk EKG' si tanısal olmayan semptomatik hastalarda; 15-30 dk aralarla seri kayıtlar alınmalı veya mümkünse sürekli bilgisayar destekli 12 derivasyonlu EKG kaydı yapılması gerektiği belirtilmiştir.

Hasta da hiçbir bulgu olmamasına ragmen, atak geçirilmesi ile birlikte EKG bozukluklarının olması gibi durumlarda; gelecekte karşılaştırma yapabilmek için taburculuk öncesi bir bazal EKG elde edilmesi gerektiği belirtilmiştir. ST-T ve Q dalgalarında akut veya yeni gelişen değişiklikler, eğer mevcutsa, klinisyene olayın zamanını, enfarktla ilişkili arteri belirlemek, risk altındaki kalp kası miktarını ve prognozu hesaplamak ayrıca da tedavi stratejisini saptamak için imkan tanır.

Birçok derivasyonu/bölgeyi içeren daha belirgin ST-segmenti değişiklikleri veya T dalga inversiyonu daha ileri derecede miyokart iskemisi ve daha kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilen durumlardır. EKG'de tespit edilen ST sapmaları akut perikardit, sol

ventrikül hipertrofisi (SoVH), Brugada sendromu, stres kardiyomiyopatisi ve erken repolarizasyon örnekleri gibi başka durumlarda da gözlenebildiğinden tek başına EKG'nin, akut miyokard iskemisi veya kalp krizi tanısını koydurmada genellikle yetersiz kaldığı söylenmektedir(Thygesen vd., 2013).

Daha açık bir ifadeyle, koroner kan akımının azalmasından sonra aksiyon EKG 'nin potansiyel özelliklerinin değiştiği ve bununla birlikte, değişikliklerinin mekanik olarak yorumlanmasının zorlaştığı bildirilmiştir. Ayrıca hangi EKG parametresinin "iskemiyi" en hassas şekilde saptadığı ve koroner kan akışının azalmasıyla orantılı olduğununda belirsiz olabileceği belirtilmiştir. Aritmilerin de, miyokard iskemisinin karakteristik ve genellikle kötü bir sonucu olabileceği ifade edilmiştir(Heusch, 2019).

Akut miyokard iskemisinin elektrokardiyogram bulguları (sol ventrikül hipertrofisi ve sol dal bloğu yokluğun
ST yüksekliği
Kesim noktaları ile iki bitişik derivasyonda J noktasında yeni ST elevasyonu:
Aşağıdaki kesme noktalarının geçerli olduğu V2–V3 derivasyonları dışındaki tüm derivasyonlarda ≥ 0.1 mV: ≥ 40 yaş erkeklerde ≥ 0.2 mV; 40 yaşından küçük erkeklerde ≥ 0,25 mV veya kadınlarda ≥ 0,15 mV
ST çökmesi ve T dalgası değişiklikleri
İki bitişikte yeni yatay veya aşağı eğimli ST çökmesi ≥ 0,05 mV
belirgin R dalgası veya R/S oranı > 1 olan iki bitişik derivasyonda derivasyonlar ve/veya T inversiyonu ≥ 0.1 mV

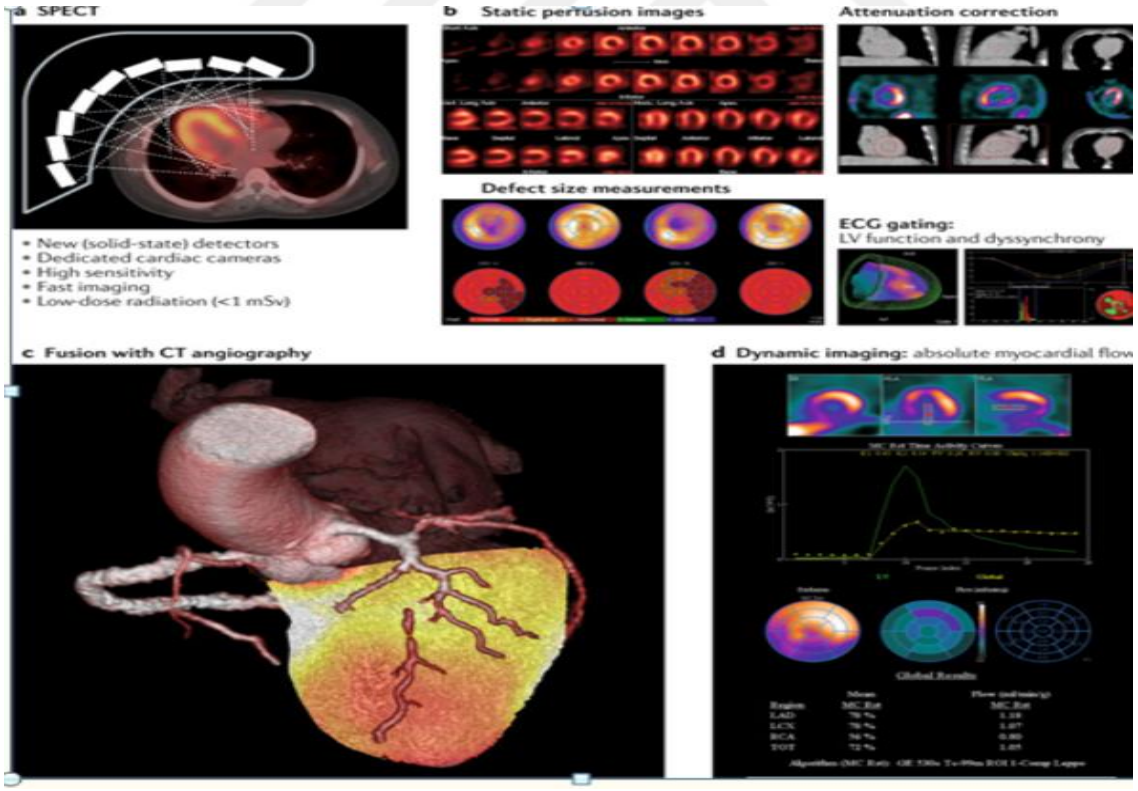
Şekil 2.4. Myokard enfarktüsü EKG bulguları(Reddy vd., 2015)

2.4.2. Görüntüleme Teknikleri

Yapılan araştırmalarda invaziv koroner anjiyografi için, olarak koroner mikrodolaşımdaki kan akışının noninvaziv değerlendirilebilme potansiyelinin, büyüyen bir araştırma çabasının konusu olduğu bildirilmiştir. SPECT, PET, MRI, ekokardiyografi ve kardiyak BT gibi farklı miyokard perfüzyon görüntüleme modaliteleri kullanılarak miyokard iskemisinin nicel ve nitel değerlendirmesinin klinik sonuçlarıyla ilgili önemli yeni görüşler ortaya çıktığı görülmektedir(Dewey vd.,2020).

Girişimsel olmayan görüntüleme yöntemlerinin bilinen veya şüphelenilen kalp krizi hastalarında birçok rolü olduğu bilinmektedir. Bu yüzden, önemli görüntüleme değişkenleri, perfüzyon, miyosit canlılığı, miyokard kalınlığı, kalınlaşma ve hareket ile fibrozisin radyoopak ve paramanyetik kontrast maddelerin kinetiği üzerine etkilerinin gösterilmesi şeklinde ifade edilmiştir(Thygesen vd.,2013).

Kalp krizinde sık kullanılan görüntüleme teknikleri, ekokardiyografi, radyonüklit ventrikülografi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, [single photon emmision computed tomography (SPECT)] kullanılarak miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve manyetik rezonans görüntüleme teknikleri şeklinde belirtilmiştir. Ancak (MRG), Pozitron emisyon tomografi (PET) ve X-ışını ile bilgisayarlı tomografi (BT) daha az kullanılmaktadır. Diğer tekniklerin, EKG'de dobutamine verilen kontraktil yanıtın ya da MRG ile miyokard fibrozisinin incelenmesi gibi, dolaylı yollarla miyokard canlılığını değerlendirdikleri bilinmektedir(Thygesen vd.,2013).



Şekil 2.5. Miyokard iskemisinin miktar tayini için SPECT.

Ana özellikleri resmin altında özetlenen, kalbe odaklanan statik katı hal dedektörlerine sahip yeni, özel bir kardiyak SPECT kamerasının tasarımı.b | Kardiyak eksenler boyunca statik görüntüler (sol üst) , kutupsal haritalar ve kusur boyutunun ölçülmesi için segmental puanlar (sol alt) , CT tabanlı zayıflama için kalite kontrol ekranları dahil olmak üzere en son SPECT ölçümlerinin temsili görüntüleri SPECT görüntülerinin düzeltilmesi (sağ üstte) ve sol ventrikül (LV) işleviyle ilgili hacimsel bilgiler ve elektrokardiyogram (EKG) kapılı görüntülerden (sağ altta) senkronizasyon. C| Koroner BT anjiyografi ile bir SPECT veri setinin 3D

füzyonu için gelişmiş metodoloji, iskeminin bir koroner arter bölgesinde lokalizasyonunu sağlar.Bu görüntü, sol ön inen koroner arterin kronik tıkanmasından kaynaklanan ön duvar iskemisini göstermektedir.gün | Miyokard ve kan havuzu için ilgilenilen bölge yerleşimi (üstte) , zaman-aktivite eğrilerinin türetilmesi (ortada) ve kompartman modellemesinden türetilen akış parametrelerinin parametrik gösterimi dahil olmak üzere, miyokardiyal kan akışının mutlak ölçümü için dinamik SPECT görüntülerinin gelişmiş analizi (alt) , izleyiciye özgü doğrusal olmayan akış ve ekstraksiyon için düzeltme dahil olarak belirtilmiştir (Dewey vd., 2020).

2.4.3. Kan Testleri (Biyobelirteçler)

Kalp krizi sirkülasyon biyobelirteçlerinin üç kategoriye ayrılabileceği:

(1) Biyobelirteçler hasarlı miyokard dokularından kaynaklanır ve kan dolaşımına salınır;

(2) MI olaylarından sonra sistem reaksiyonları nedeniyle kan dolaşımında artan seviyelere sahip biyobelirteçler ;

(3) MI olayının ortaya çıkmasından önce anormal serum seviyelerine sahip biyobelirteçler şeklinde sınıflandırılmaktadır(Wu vd.,2021).

2.4.3.1. Myokard Dokusundan Kaynaklanan Biyobelirteçler

Kolesterol nedir?

Biyolojik olarak çok önemli bir molekül olan kolesterol, insanların kanında bulunan ve başta karaciğerde olmak üzere bütün hücreler tarafından doğal olarak üretilen, mumsu yapıya sahip bir lipid yani yağ türü moleküldür. İnsan vücudunun sağlıklı hücreleri oluşturabilmesi için hücre zarlarının yanı sıra bazı hormonlar ile D vitamininin oluşturulmasın da kullanmak üzere belirli bir miktar kolesterole ihtiyacı olduğu bilinmektedir(Akpolat, 2017).

Ancak kolesterolün suda çözünmediği, çözünemiyor olmasının, onu hem membranlarda özel görevlerinin olmasına, hemde ciddi sorunlara yol açmasına sebep olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle kana kendi başına geçemediği ve tek başına vücuda dağıtılamadığı ifade edilmektedir. Kolesterolün taşınmasına yardımcı olmak için karaciğer tarafından lipoproteinler üretilmekte olup bunlar, düşük yoğunluklu lipoprotein yani ldl ve yüksek yoğunluklu lipoprotein yani hdl olarak farklı görevlere sahip iki gruba ayrılmıştır.

LDL (low density lipoprotein=düşük yoğunuklu lipoprotein), çok hücreli canlılarda kolesterolü esterleştirip hidrofob tanecikler ile taşınmasında görevli iken, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ise karaciğer ve dokulara taşınması ile görevlidir. Kolesterol değerleri kanda yüksek seviyelerde bulunduğu zaman hem damarlarda sertleşmeye yol açabilir hem de kan damarlarında yağ birikintilerinin oluşmasına neden olabilir. Bu birikintilere kolesterol plakları adı verilir. Zaman içinde büyüyen bu birikintiler, damarlardan yeterli miktarda kan akmasını zorlaştırır ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olur(Nebioğlu, 1988).

Bu ifadelere gore; sağlıklı olarak nitelendirilen bir bireyde kandaki LDL düzeyi 130 mg/dL'nin altında, total kolesterol 200 mg/dL'nin altında, trigliserid düzeyi 150 mg/dL'nin altında ve HDL düzeyi kadınlarda 40 mg/dL, erkeklerde ise 50 mg/dL'nin üzerinde olarak tespit edildiği belirtilmiş ve WHO tarafından, Total kan kolesterolü HDL, LDL ve toplam trigliserit miktarının yaklaşık olarak 5'te 1'ini içeren parametre olarak ifade edilip, Total kolesterolü yüksek olarak tespit edilen kişilerde LDL değeri için sınır değer, desilitrede 100 miligram olarak belirlenmiştir(WHO. 2017).

LDL kolesterol

LDL partiküllerinin, dolaşımda kolesterolün taşınması ve metabolizmasında anahtar rol oynadığı, kişinin yaşı, hareket durumu, beslenme şekli ve miktarı, sigara kullanıp kullanmadığı gibi değişik faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir. Bu risk faktörlerini taşıyan birçok hastada damar duvarında birikip kalınlaşarak aterom plağı denen yapıları oluşturararak atroskleroza dolayısıylada kalp krizi başta olmak üzere birçok kroner kalp hastalığına yol açtığı bilinmekte olup, kötü kolesterol olarak isimlendirilmektedir (Nebioğlu, 1988).

Kandaki seviyesi artarsa aterosklerozun, birçok iskemik duruma yol açabildiği, hatta inme, felç ve kardiyovasküler sistem ile bağlantılı mortalite oranı çok yüksek bir çok neden olabildiği ifade edilmiştir. Tüm bunlara ek olarak safra taşlarına ve karaciğer hasarına da yolaçabileceği belirtilmektedir. En önemlisi ve bu çalışma ile bağlantılı olan kısmı ise; toplumda tespit edilen LDL seviyesi ile kalp krizi görülme sıklığı arasında; eğer LDL düzeyi< 100 mg ise (total kolesterol<170 mg) kalp krizi geçirme olasılığı

açısından düşük riskli; eğer ki LDL düzeyi>200 mg ise, (total kolesterol>280 mg) kalp krizi geçirilme olasılığının çok yüksek ve geçirme sıklığının fazla olduğu; LDL kolesterol düzeyi 100mg-200 mg arasında ise (total kolesterol170- 280 mg arasında) kalp krizi geçirme olasılığının düşük olduğu ve geçirme sıklığının ara sıra olduğu; buna rağmen diğer risk faktörleri ile bir araya getirildiğinde düşük oranlarda bile LDL kolesterol düzeyinin hem aterosklerotik durumlar hemde iskeminin neden olduğu diğer hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(Steinberg ve Witztum, 2010).

Bizim çalışmamızda da spesifik bir biyobelirteç olması sebebiyle LDL Kolesterol bir kriter olarak tercih edilmiştir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Vücutta hemen her hücrede tespit edilebilen ve şekerden enerji elde etmek için kullanılan bir tür enzimdir. Başta kalp olmak üzere karaciğer, akciğer ve kas dokularında yüksek miktarda bulunan LDH, vücudun pek çok doku ve organında bulunur. Laktat dehidrogenaz ya da LD olarak da bilinen LDH enzimi, hücre, doku ya da organ hasarlanması oluştuğunda kana karışır. Normalde kanda bir miktar bulunan LDH enziminin laboratuvar ortamında ölçümü ile vücuttaki doku hasarının yeri ve mevcut hasarlanmanın ilerleyip ilerlemediği anlaşılabilir. Bu enzimin temel amacı vücutta bulunan şekerden enerji elde etmektir. LDH enziminde oluşan total aktivite yüksekliği, vücutta oluşan doku hasarlanması ya da hücre yıkımının varlığını işaret eder. Bunun sebebi, oluşan hasarlanma ya da yıkım sırasında hücrelerden salınan bol miktardaki LDH enziminin kana karışmasıdır.

AST'nin bir kalp krizi biyobelirteci olarak ortaya çıkmasından sadece bir yıl sonra, laktatı piruvata geri dönüşümlü olarak dönüştüren bir enzim olan LDH, MI'nün yeni umut verici göstergesi olarak kabul edilmiştir(Tilea vd.,2021).

LDH'de beş izoenzim vardır. LDH-1 kalpte ifade edilir ancak kalbe özgü değildir ve dolaşımdaki LDH-1, göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 6-12 saat içinde artar. 1-3 günde zirveye çıkar. 8-14 gün içinde normale döner.

LDH, düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle, CK ve CK-MB negatif iken pozitif troponinli hastalarda akutu subakut MI'den ayırt etmek için kullanılabildiği, ayrıca, LDH-1:LDH-2 oranının>1'in kalp krizi tanısı için spesifik olduğu bildirilmiştir (Wu vd., 2021).

Bizim çalışmamızda da spesifik bir biyobelirteç olması sebeiyle LDH bir kriter olarak tercih edilmiştir.

Miyoglobin ve Aspartat Aminotransferaz (AST)

Miyoglobin, miyokard ve iskelet kasında bol miktarda eksprese edilen demir ve oksijen bağlayıcı, düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir. Yaralanan miyokard tarafından hızlıca salınır. Kandaki seviyelerinin, iskeminin başladığı andan itibaren sonraki ilk 30 dakika ila 2 saat içinde artmaya başladığı ve bu sebepten kardiyak hasarın erken tespiti/dışlanması için önemli bir belirteç olduğu belirtilmiştir(Tilea vd.,2021).

Ancak miyoglobinin ekspresyonunun miyokard ile sınırlı olmadığı, özgüllüğü ve pozitif prediktif değerinin oldukça düşük olduğu belirtilmiş olup, bu sebepten çalışmamızda belirteç olarak kullanılmamıştır.

Aspartat aminotransferaz, amino asit metabolizmasın da kritik olan her yerde bulunan, çözünür, hücre içi bir enzimdir. AST en çoğu karaciğer, miyokard, böbrek ve iskelet kasında eksprese edilir. 1954 yılında Ladue ve ark. AMI'den 3-4 saat sonra AST'de anlamlı bir artış olduğunu göstermiş ve enzim bazlı AMI teşhisi için AMI'den sonraki 10-14 gün içinde taban çizgisine dönmek suretiyle kullanılmaya başlandığı belirtilmiştir. Ancak AST'nin çok çeşitli dokular da her yerde bulunmasının, miyokard hasarı için özgüllüğünü önemli ölçüde etkilediğinden kardiyak biyobelirteç olarak kullanımını sınırladığı ve bu sebepten, artık kalp krizi teşhisi için kullanılmadığı ifade edilmiştir.

Çalışmamızda ise, tanıda kullanım konusunda tespit edilen belirsizliği ve yüksek maliyet oranları gibi sebeplerden AST belirtecinin tespitine gerek duyulmamıştır.

Kreatin Kinaz ve Kreatin Kinaz Miyokard Bandı (CK, CK-MB)

Kreatin fosfokinaz veya fosfokreatin kinaz olarak da bilinen kreatin kinaz, çeşitli dokular ve hücre tipleri tarafından eksprese edilen bir enzimdir. CK, kreatinin dönüşümünü katalize eder ve fosfokreatin ve adenosin difosfat oluşturmak için adenosin trifosfat kullanır. Kreatin; özellikle iskelet kaslarında ve kalp kaslarında olmak üzere, kas hücrelerinin yapısında yer alan önemli bir proteindir. Kas hücreleri kasılma görevlerini yerine getirebilmek için yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyar. Bu enerji temelde beslenme yoluyla vücuda kazandırılan gıda maddelerinin kullanılmasıyla elde edilse de; kasılma esnasında gerekli olabilecek enerjinin kas hücrelerinde çeşitli formlarda depolanması gerekebilir. Kas hücrelerinde depolanan bu enerji formlarından biri kreatin fosfattır. Kreatin proteini kendine özel yapısı sayesinde; kas hücrelerinde meydana gelen çeşitli biyokimyasal reaksiyon sonucu fosfat molekülüyle birleştirildiğinde enerji deposu haline gelir. Bu sayede ani kasılmalar esnasında kas hücrelerinin ihtiyaç duyduğu enerjinin bir kısmı kreatin fosfattan sağlanır. İşte kreatin fosfat molekülünün üretiminden sorumlu temel enzim kreatin kinaz (CK) veya kreatin fosfokinaz (CPK) enzimidir.

Kas hücrelerinin fizyolojisi için vazgeçilmez olan kreatin kinaz; çeşitli rahatsızlıklar ve durumlar nedeniyle, kas hücrelerinin bütünlüğünün bozulması sonucu kana karışabilir. Bunun sonucunda kandaki kreatin kinaz miktarı büyük oranda artar.Vücudumuzda yer alan pek çok enzimin farklı alt formları bulunur. İzoenzim adı verilen bu alt formlar; farklı dokular için özelleşerek biyokimyasal açıdan çeşitli fonksiyonların yerine getirilmesini sağlar. Bu anlamda kreatin kinazın şu ana kadar tanımlanmış temel üç adet izoenzimi bulunur. Aşağıdakiler kreatin kinaz izoenzimleri olarak tanımlanmıştır.

a. Kreatin fosfokinaz-1 (CPK-1) veya CK-BB: Vücutta aslen beyin ve akciğer dokularında daha yaygın bulunan izoenzim formudur.
b. Kreatin fosfokinaz-2 (CPK-2) veya CK-MB: Özellikle kalp kası hücrelerinde yer alan bu izoenzim, başlıca kalp hastalıklarında kanda artar.
c. Kreatin fosfokinaz-3 (CPK-3) veya CK-MM: İskelet kaslarında yer alan temel izoenzimdir.

Kreatin kinaz (CK) aktivitesinin miyokard hasarını tahmin etmede iyi bir biyobelirteç olduğu ve 20 yıl boyunca bağımsız bir kalp krizigöstergesi olarak kabul edildiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. CK, M ve B olmak üzere iki alt formdan oluşan dimerik bir enzimdir. CK-BB (CK1) , CK-MB (CK2) ve CK-MM (CK3) olmak üzere üç izoenzimi vardır. Bunlar arasında kalpte sadece CK-MB bulunur, ancak uterus, dil vb. diğer organlarda da CK-MB tespit edilmiştir.

Kanda tespit edildiğinde, CK-MB'nin, MI oluştuğunda, MB2, MB2:MB1 oranında önemli bir değişiklikle kana geçtiği belirtilmiştir. CK-MB, ilk 6 saat boyunca MI tanısında mükemmel bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda ilk 6 saat boyunca negatif tahmin değeri% 97 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte MI tanısında CK-MB bağıl endeksinin (CK-MB/total CK × 100) kullanılabileceği de bildirilmiştir. Bu endeks %2, 5 ve üzerinde ise CK-MB'nin kalpten salınma olasılığı çok yüksektir. Toplam CK ve CK-MB düzeyleri enfarktüs boyutu ile ilişkili olduğu ve prognozu tahmin etme imkanı da sağladığı, ancak CK-MB ile küçük miyokard hasarı tespit edilemeyeceği ifade edilmiştir(Wu vd.,2021).

Kardiyak Troponin (cTn)

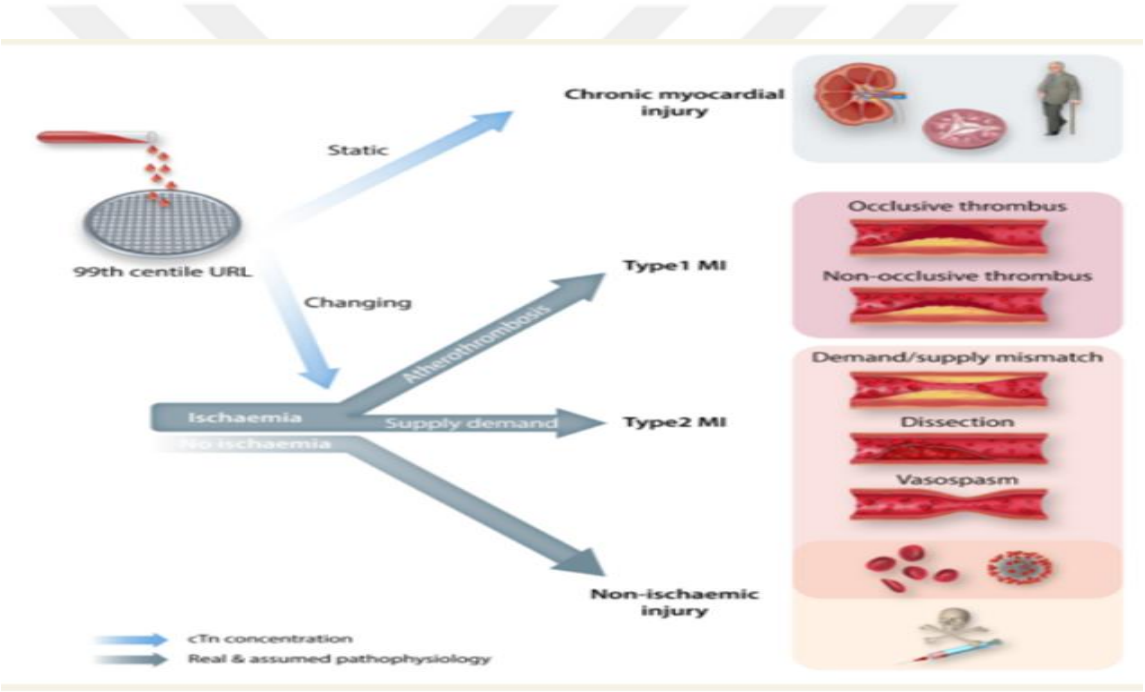
Troponin, kalp kası hücrelerinde aktivite düzenleyici rol üstlenen önemli bir proteindir. Bu proteine kalsiyum bağlanması ile yapısında bir takım değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler sayesinde aktin ve miyozin iplikçikler hareket eder ve kalp kası hücresinin kasılması gerçekleşir.

Karmaşık bir protein yapısında olan troponin kendi içerisinde 3 alt troponin grubundan meydana gelir. Troponin C(TnC), Troponin I(TnI) ve troponinT(TntT) bir araya gelerek troponin proteinini oluşturur.

Bir kişide troponin testi sonucunda bu proteinin yüksek olarak tespit edilmesinin genel olarak nedeni kalp dokusunun hasarlanması olsa da bu sonuç her zaman kalp krizinden kaynaklanmayabilir.

Kardiyak troponin değerinin, kalp krizi (MI) tanısında ve risk sınıflandırmasında önemli bir rol oynayan ve miyokard hasarı için oldukça hassas bir biyobelirteç olduğu ve bununla birlikte yüksek hassasiyetli yeni kardiyak troponin (hs-cTn) testlerinin geliştirilmiş analitik duyarlılığının, erken teşhisini kolaylaştırdığı belirtilmiştir(Chuang vd.,2021).

Miyokard Enfarktüsünün 4. Evrensel Tanımı'nda, 2018'de yayınlanmasından bu yana, bu tanımın yapılması ile birlikte sistemik venöz kandaki kardiyak troponin konsantrasyonunun ölçümünün, akut ve kronik kardiyovasküler hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinin temel bir bileşeni haline geldiği ifade edilmiştir(Kaier vd.,2021).



Şekil 2.6. Miyokard Enfarktüsünün (UDMI) 4. Evrensel Tanımının Şeması.

Eleğin, %99 üst referans limitinde kardiyak troponin konsantrasyonu kesme noktasını temsil ettiği ve bu konsantrasyonun üzerinde olan hastalarda UDMI'ye göre, kalp krizinin yaralanmadan ayırt edilmesini önerdiği, miyokard hasarının etiyolojisini (tercihen kardiyak manyetik rezonans görüntüleme) tanımlamak için mevcut en iyi görüntüleme tekniklerinin kullanılmasını vurguladığı belirtilmiştir (Kaier vd., 2021).

Kardiyak troponinlerin (cTn) miyokardiyal hasarın biyobelirteçleri olarak tanıtılması, MI teşhisinin tanımlanmasını kökten değiştirdiği, şu anda, cTn değerinin en yaygın olarak kullanılan, kanıta dayalı ve MI hastalarının yönetimi üzerinde büyük ve ani bir etki gösteren kılavuz onaylı güvenilir bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir. Artan

serum kardiyak troponin (cTn) seviyesinin MI tanısı için altın standart olduğundan söz edilmiştir**(**Kaier vd.,2021).

Kardiyak troponin I(cTnI) kardiyak kas dokusunda tespit edilmiş olup, hem iskelet hem de kardiyak miyositlerde eksprese edildiği için, aksine cTnT'nin iskelet kaslarından türetilmesine bağlı olarak daha karmaşık olması ve cTn yoğunluklarının geleneksel testlerden 5 ila 100 kat daha düşük ölçülmesi sebepleri ile, cTnI MI tanısında daha spesifik olduğu ifade edilmiştir. Diğer biyobelirteçlere göre daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğü nedeniyle, cTnI'nın, MI tanısında önemli bir rol oynadığı ve klinikte düzenli olarak yüksek hassasiyetli (hs)-cTn tahlilleri için kullanılabileceği belirtilmiştir(Wu vd.,2021).

Miyozin Bağlayıcı Protein C (cMYC)

Miyozin bağlayıcı protein C ailesinin üç izoformdan oluştuğu, özellikle de, kardiyak miyozin bağlayıcı protein C(cMyC) 'nin kalp dokusunda ifade edildiği belirtilmiştir. Miyokard dokusunda ve kan dolaşımında cTn'den daha bol olduğu, kardiyak sarkomların bağlantısında ve işlevindeki gerekliliği ve sarkomerik cMyC'nin, en umut verici yeni miyokardiyal nekroz biyobelirteçlerinden biri olduğu ifade edilmiştir(Tilea vd.,2021).

MI veya akut göğüs ağrısı çeken hastaların cMyC ile ayırt edilme hassasiyet ve güvenirlik oranı hs-cTnT ve hs-cTnI'ye benzer ve s-cTnI'den daha üstün olarak belirtilmiş. Göğüs ağrısı başlangıcı <3 saat olan hastalarda, cMyC hs-cTnT'den daha yüksek ve güvenilir olduğu ifade edilmiştir. Kısacası, cMyC'nin, MI'nün başlangıcının erken evresinde daha etkili bir şekilde tanımlama kriterine sahip umut verici bir MI biyobelirteç olduğu bildirilmiştir(Kalogeris vd.,2016).

2.4.3.2. MI Insidansı ile İndüklenen Biyobelirteçler (IL)

İnterlökinler

IL-1 ailesi, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki integrinlerin ekspresyonu yoluyla karmaşık bir proinflamatuar sitokin ağına neden olan ve

enflamatuar yanıtları düzenleyip ve başlatan sitokin grubu olduğu belirtilmiştir. İnterlökin-1 reseptör antagonistinin (IL-1Ra) MI'lü hastalar da, özellikle monitorizasyon öncesi dönemde kriz ve semptom başlangıcı ≤3 saat olanlarda erken arttığı ve diğer nekroz biyobelirteçlerden önce belirgin bir artış içine girdiği belirtilmiştir. IL-32'nin de insan aterosklerotik plaklarında yüksek oranda eksprese edildiği ve MI sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda önemli ölçüde artışının saptandığı belirtilmiştir(Wu vd.,2021).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF-1)

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1), birçok hücre tipinin büyümesini ve metabolizmayı kontrol eden anabolik bir hormondur. Bir çok araştırma da, IGF-1 seviyelerinin muhtemel ateroskleroz ilerlemesini etkileyerek, işlev gören koroner kalp hastalığının oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Kalogeris vd.,2016).

IGF-1, miyokard hasarının bir göstergesi olarak CK-MB'den daha maliyetli olduğu, ayrıca, IGF-1 MI'nün diğer bazı yönlerinde de önemli bir rol oynadığı, IGF-1, antienflamatuar ve anti-apoptotik eylemlerin yanı sıra anjiogenez uyarıcı vasküler fonksiyon ve aterosklerozu etkileyebildiği de belirtilmiştir(Tilea vd., 2021).

2.4.3.3. MI Oluşmadan Önce Önceden Var Olan Biyobelirteçler

Glikoz

Yeni yapılan çalışmaların çoğunda, iyi tedavi görmüş kalp krizi hasta popülasyonunda, diyabeti olmayan hastaların %42'sinin kabul edilebilir plazma glikoz düzeylerinin yükseldiği ve MI olay oranlarının yüksek kabul edilebilir plazma glikoz düzeyleri ile arttığı bildirilmiştir. MI yaşayan hastalarda açlık kan şekeri düzeylerinin de önemli ölçüde arttığı ve tüm bu bulguların, MI önleme için kullanılabilir farklı biyobelirteçleri araştırma ve geliştirmenin önemini vurguladığı belirtilmiştir.

2.4.3.4. RNA'lar

MikroRNA'lar

MikroRNA'ların plazma/serumda dolaşımda olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar için biyobelirteç olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir. Bunlar arasında, mikro RNA-499'un memeliler de miyokard ve iskelet kasında varlığından söz edilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerin de, MI olaylarından önce yüksek mikroRNA-499 seviyelerine sahip olduğu belirlenmiş ve dolaşımdaki miR-499, MI'nü MI olmayanlardan(sırasıyla 0.84 ve 0. 97) ayırt etmek için iyi hassasiyete ve özgüllüğe sahip olduğu ve kalp krizinin erken tanısı için bir biyobelirteç olarak deerlendirilebileceği ifade edilmiştir(MR vd., 2011).

İdrar Albümin-Kreatinin Oranı

İdrar albümin-kreatinin oranının (uACR), MI'den kurtulanlarda kardiyovasküler ve toplam mortalite risklerinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu doğrulanmış bir belirteç olarak karşımıza çıkmakta. Serum albümin-kreatinin oranı (sACR), acil servise başvuran MI'lü hastalarda bağımsız bir prognostik biyobelirteç ve MI'lü hastaların erken risk tanımlanması için yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Wu vd., 2021).

2.5. Myokard Hasarı

2.5.1. Myokard Hasarının Tanımı

Akut miyokard enfarktüsünün (MI/kalp krizi) tanısında ve risk sınıflandırmasında önemli bir rol oynayan kardiyak troponinin, miyokard hasarı için oldukça hassas bir biyobelirteç olduğu vekalp krizinin Dördüncü Evrensel Tanımı’nda, bu sendromun (kardiyak troponin yükselmesi) resmi olarak miyokard hasarı olarak tanımlayan ve MI'den ayıran ilk kılavuz olduğu belirtilmiştir(Chuang vd.,2021).

Miyokard hasarının, miyokard iskemisi kanıtı olmayan yüksek troponin sendromu olarak da tanımlanabileceği ve sırasıyla troponin düzeylerin de gözlenen bir artış

ve/veya düşüşün varlığına veya yokluğuna bağlı olarak akut ve kronik hasar olarak ikiye ayrıldığı belirtilmiştir. Miyokard hasarı ve kalp krizi (myokard enfarktüsü) tanıları arasındaki kritik farkın, önemli olduğu ve troponin seviyelerinden belirlenebilir olduğu ifade edilmiştir.

Ayrıca, Miyokard hasarının, kardiyak troponin konsantrasyonunda en az bir değerin 99.persentil üst referans sınırının (URL) üzerinde bir yükselmeyi tanımlayan genel bir terim olduğu vebu terimin etiyolojiden bağımsız olarak uygulanabilir olduğu belirtilmiştir. Tipik olarak, troponin konsantrasyonunda %20'lik nispi bir değişikliğin myokard hasarını tariflemek için kullanılabileceği belirtilmiştir(Taggart vd.,2021).

MI'nün Dördüncü Evrensel Tanımı'na göre; Elektrokardiyogramda miyokardiyal iskemi semptomlarının veya belirtilerinin olmasının bir hasar göstergesi sayılabileceği, miyokard nekrozu, miyokard iskemisi semptom veya bulguları ile akut aterotromboz kanıtı olmadan, alternatif bir duruma ikincil olarak artan miyokardiyal oksijen ihtiyacı veya arz/talep azalması kanıtı olan hastaların tip 2 miyokard enfarktüsü olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir. hs-cTnI konsantrasyonu % 99'un üzerinde olan hastalar için miyokardiyal iskemi semptomu veya bulgusu olmayanlarında, miyokard hasarına sahip olarak sınıflandırıldığı bildirilmiştir(Chapman vd., 2020).

Diğer taraftan, koroner arter anatomisi bilinmiyorsa, tek başına 99.persantil ÜRS'yi aşan bir cTn değerinin saptanmasının, KAH'a bağlı kalp krizi tanısı koymak için yeterli olmadığı ve anormal cTn değerine neden olan mekanizmayı da tanımlamadığı belirtilmiştir.

Anormal cTn ölçümünün nedenini daha iyi anlamak için sıklıkla miyokard perfüzyon çalışmaları, koroner anjiyografi veya MRG gibi ileri bilgiler gerekli olacağı, ve bu gibi araştırmalardan sonra bile, cTn anormalliklerinin nedenini bulmanın zor olabiliceği, genelde vaka esnasında kalp krizi ile kesin bağ kurulamaz ise potansiyel myokard hasarı olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir(Thygesen vd., 2013)

2.5.2. Klinik Uygulamada Miyokard Hasarını Tespit Etme

Kalp krizi teşhisi için kullanılan kardiyak biyobelirteçlerin klinik uygulamasında kullanılan biyobelirteçlerin, kreatin kinaz miyokard bandı(CK-MB), miyoglobin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz dahil olmak üzere spesifik olmayan kas iskemisi ve yıkım göstergelerinin kullanımından geliştiği ve bu belirteçlerin myokard hasarının tespiti içinde kullanılabileceği belirtilmiştir(Wereski vd., 2021).

Kardiyak troponinin, kastaki ince filamenti oluşturan bir dizi proteinde bir kompleks olarak bulunduğu, iskelet ve kalp kası kasılmasından sorumlu olan aktin ve miyozinin bağlanmasını sağlayan kalsiyum ile bağlandığı belirtilmiştir. Kardiyomiyosit hasarı için oldukça hassas ve spesifik olan biyokimyasal testlerin geliştirilmesini kolaylaştırabilecekleri belirtilmiş ve her iki alt tipinde, yaralanmaya yanıt olarak kan dolaşımına salındığı, ancak iskemik etiyolojiye özgü olmadıkları ifade edilmiştir(Kaier vd.,2021).

2.5.3. Akut ve Kronik Miyokard Hasarının Epidemiyolojisi

Bir çok araştırmada miyokardiyal yaralanma insidansındaki geniş çeşitliliğin, seçilmemiş hasta kohortlarında görülen daha yüksek iskemik olmayan miyokard hasarı insidansı ile test için hasta seçimindeki, çalışmaya dahil etme kriterlerindeki ve tanısal karardaki farklılıkla açıklanmaya çalışıldığı, ancak myokard hasarı epidemiyolojisi ile ilgili yeterli çalışma olmadığını da gösterdiği belirtilmiştir(Wereski vd., 2021).

2.5.4. Akut ve Kronik Miyokard Hasarı

CTn'nin salınımının miyokardiyal hasarın nedeni konusunda tam etkinliği tespit edilemeyen bir sebep olduğu ve sağlıklı popülasyonun çoğunluğunun periferik kanlarında(yüksek hassasiyetli analizlere dayanan) ölçülebilir cTn'ye sahip olmasının nedeninin tam olarak açıklanamadan kaldığı belirtilmiştir. Acil Servislerde incelenen bireylerin çoğunluğun da cTn salınımı sonucunun LOD'nin (sol dal bloğu) üzerinde ve birçoğunun da URL'nin üzerinde olduğu sonucuna varıldığı ve buna dayalı olarak da,

akut ve kronik miyokard yaralanma ayrımının, hem cTn yoğunluk oranının büyüklüğünde hem de değişimin geçiciliği temelinde yattığı belirtilmiştir(Kaier vd.,2021).

Hem akut hem de kronik miyokard hasarından çok sayıda kardiyak olan ve kardiyak olmayan durumun sorumlu olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir. Kardiyak nedenlerin, klinik uygulamada akut miyokard hasarının en sık gözlenen nedeni olan taşiaritmi ile ortak bir profil çizmekte olduğu ve bir diğer yaygın sebebin ise, yüksek troponin düzeylerinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu akut dekompanse kalp yetmezliği olduğu belirtilmiştir(Taggart vd.,2021).

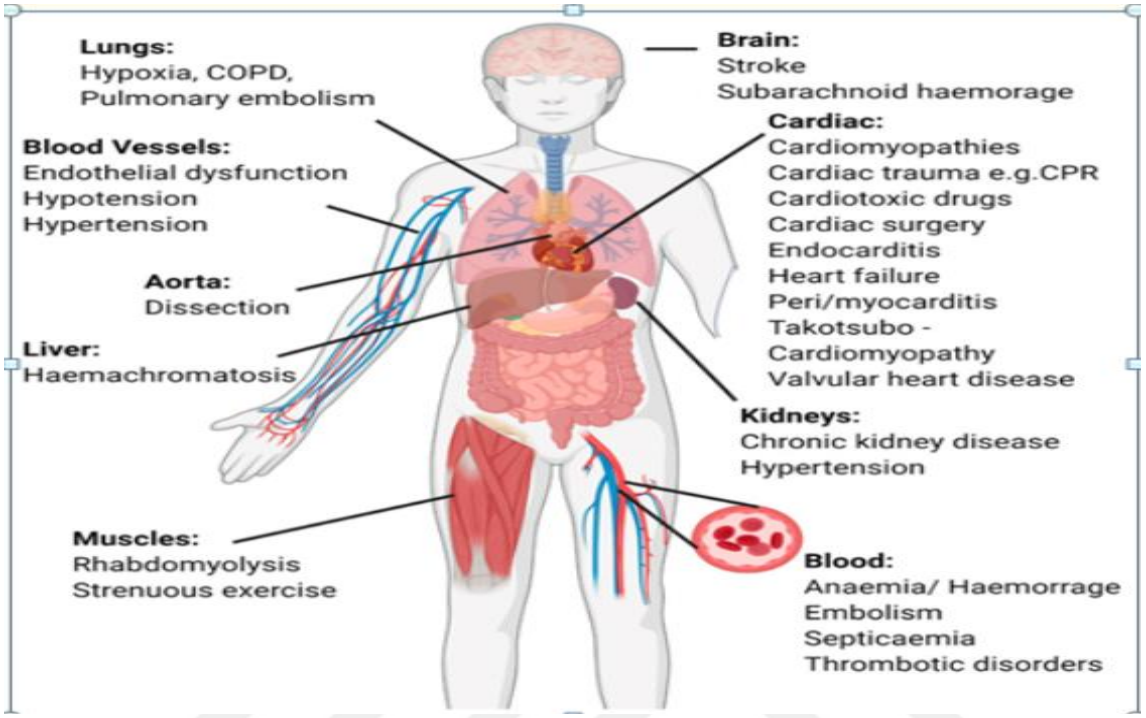
2.5.5. Miyokard Hasarının Mekanizmaları

2.5.5.1. Akut Miyokard Hasarı: Kardiyak Mekanizmalar

Miyokard hasar ile ilgili yapılan çalışmalarda, buna yönelik tanımlamanın, kardiyopulmoner resüsitasyonun bir sonucu olarak kardiyak travmayı veya kontüzyonların arkasından gözlenen inflamatuar olabilen bir durum olduğu belirtilmiştir. Miyoperikardit ve daha az sıklıkla endokarditin, akut miyokard hasarı ile ilişkili olduğu ve kalp kası hasarının(myokardiyal hasar) mekanizmasının ilişkili sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olabileceği şeklinde belirtilmiştir(Chapman vd.,2016).
Stres kardiyomiyopatisinin varsayılan iskemik etiyolojiye rağmen, miyokard hasarının bir nedeni olarak kabul edilemeyeceği, karakteristik olarak, kalbin apikal segmentinde balonlaşma olduğu ve bununla birlikte, hastaların, sol ventrikül disfonksiyonunun derecesine kıyasla oldukça sık bir şekilde ve troponin düzeyinde sadece orta düzeyde bir artış gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmalar, başvuru anında yüksek troponin düzeyleri olan hastalarda, kardiyomiyopatisi olma olasılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Troponin yükselmelerinin miyokardit tanısı için iyi bir ayrım yaptığı gösterilmiş ve uzman konsensüs tarafından önerilmiş olsa da, kardiyojenik şok veya akut kalp yetmezliği veya endomiyokardiyal biyopsi gibi komplikasyonları olmayan hastalar için

en iyi tanı aracı kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (cMRI) olarak kabul edilmiştir(DeFilippis vd.,2019).



Şekil 2.7. Her sistemdeki ortak etiyolojileri listeleyerek, miyokard hasarının nedenlerini belirlemeye yönelik sistem tabanlı yaklaşım (Wereski vd., 2021)

2.5.5.2. Miyokard Hasarı: Kardiyak Olmayan Mekanizmalar

Akut miyokardiyal hasarın kalp dışı nedenleri (kardiyak olmayan) arasında, hipoksi sebebiyle meydana gelen miyokard hasarı veya sağ kalp yorgunluğu ile sonuçlanan hemodinamik etkiler ile birlikte pulmoner embolinin(PE) de yer aldığı belirtilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında, troponin, diğer hastalarda yüksek ölüm riski taşıyanları belirlemek ve tromboliz tedavisini düşünmeye yardımcı olmak için bir prognostik belirteç olarak tanımlanmış ve inme ve subaraknoid kanamayı içeren miyokard hasarının nörolojik nedenleri olduğu, dolayısı ile troponin yükselmesinin, bunları değerlendirmek açısından karakterize edilmediği bildirilmiştir.

Kalp dışı cerrahi gibi diğer sistemik stresörler, akut miyokard hasarı ile ilişkilendirilmiş ve prosedür sonrası mortalite ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Kardiyak biyobelirteçlerin,

yerleşik kardiyak toksisiteden önce erken tanımlamayı kolaylaştırmak için sıklıkla ekokardiyografi ile birlikte izlendiği, myokard hasarında yüksek yoğunluklu egzersizden sonra geçici bir değerlendirme kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(DeFilippis vd.,2019).

2.5.5.3. Kronik Miyokard Hasarı: Kardiyak Mekanizmalar

Kronik miyokard hasarının, sabit bir hastalık durumunu yansıtma eğiliminde olduğu ve sıklıkla kronik kalp yetmezliğinde gözlendiği belirtilmiştir. Kronik hasarın diğer kardiyak nedenleri arasında sarkoidoz, hemokromatoz, amiloidoz gibi infiltratif kardiyomiyopatiler dahil kardiyomiyopatiler ve hipertansif kalp hastalığı yer aldığı, vasküler kalp hastalığının da yaygın olarak kardiyak troponin konsantrasyonundaki yükselme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Şiddetli veya yaygın koroner arter hastalığı olan hastalarda kronik miyokard hasarından sorumlu mekanizmaların tam olarak anlaşılamadığı, ancak kronik troponin yüksekliği olan hastalarda, gelecekteki olaylar açısından yüksek risk altında olanları hedeflemek ve tedaviye yanıtı izlemek için tekrarlanan araştırmaların değeri olabileceği belirtilmiştir (Taggart vd.,2021).

2.5.5.4. Kronik Miyokard Hasarı:Kalp Dışı Mekanizmalar

Kronik miyokard hasarının kardiyak olmayan etiyolojileri arasında pulmoner hipertansiyon, toksinler ve diabetes mellitus bulunur ve bununla birlikte, kronik olarak yüksek kardiyak troponin düzeylerinin muhtemelen en sık gözlenen kalp dışı nedeninin, kronik böbrek hastalığı olma durumu olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığın görülme oranının, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha yaygın olduğu ve tüm ölümlerin yarısının kardiyovasküler olaylara bağlı son dönem böbrek yetmezliğinden kaynaklandığı belirtilmiştir(Wereski vd.,2021).

2.6. Kalp Krizi Tedavi

Kardiyovasküler hastalık küresel olarak bir numaralı ölüm nedenidir. İskemik kalp hastalığının, kardiyovasküler hastalıkların hastalık yükünün neredeyse %50'sini oluşturduğuve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre 2012 yılında 7, 4 milyon kişinin iskemik kalp hastalığından öldüğü belirtilmiştir(Safi vd., 2019).

Kalp krizinin erken tanı ve tedavisinin kalbin aldığı hasarı azalttığı ve bununla birlikte kesin kalp krizi tanısı konmadan önce sadece şüphe halinde bile çeşitli tedaviler uygulandığı belirtilmiştir. Bu uygulamalar sırası ile:

1. Kan Pıhtılaşmasını Engelleyici İlaçlar (antikoagülanlar)
2. Göğüs ağrısını azaltmak ve kan akımını iyileştirmek için Nitrogliserin
3. Oksijen Tedavisi şeklinde belirtilmiştir.

Kalp krizi tanısı kesinleştirildikten sonra hekimlerin kardiyovasküler sistemdeki koroner damarlardaki tıkanıklığı açmak için hızlıca tedaviye başlayacağı ifade edilmiş olup, bu amaçla uygulanabilecek iki tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir;

1. Pıhtı Eritici İlaçlar (Trombolitik Tedavi)
2. İkincisi de perkütan koroner girişimdir (koroner anjiyografi ve anjiyoplasti)

Etkili bir ileri koroner akışın reperfüzyon tedavisi ile erken restorasyonunun, miyokardiyal hasar, iskemik kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm vakalarını azalttığı söylenmiştir. Reperfüzyon tedavisinde, ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüslü (STEMI) hastalarda farmakolojik fibrinoliz ve invaziv primer PKG'yi (perkütan koroner girişim) içerirken, Primer PKG'nin, reperfüzyon tedavisi olarak fibrinoliz yerine tercih edildiği, zira tedavide gecikme oluşursa, ölüm, reinfarktüs ve inmeyi azaltma açısından üstün olduğu bildirilmiştir(Kim vd., 2020).

Kalp krizi geçirmiş uygun hastaların yaklaşık %7'sinin reperfüzyon tedavisi gördüğü, reperfüzyon tedavisininde, yaşlılarda fayda sağladığını gösteren kanıtlar olmasına rağmen, yaş reperfüzyon tedavisi almayan bir bireyle ilişkili en güçlü öngörü olabilir

şeklinde belirtilmiştir. Hasta eğitimine, MI programlarının sistematik organizasyonuna ve klinik uygulamanın standardizasyonuna odaklanan programlar da, tüm hasta gruplarında daha iyi bakım sağlandığı ve farklılıkları en aza indirdiği belirtilmiştir (Reddyvd.,2015).

2.6.1. Koroner Reperfüzyon Stratejileri

Reperfüzyon tedavilerinden şu anda mevcut olan Fibrinolitik tedavi (FT) ve Primer Perkütan Koroner Müdahale(P-PCI), en bilinen iki yöntemi şeklinde ifade edilmiş ve bu seçeneklerin her ikisininde kapsamlı bir şekilde incelenip, PCI'nın, yüksek hasta hacimli bir merkezde zamanında yapıldığında FT'den üstün olduğu belirtilmiştir. Ancak, P-PCI'nın evrensel olarak yeterince kabul edimediği belirtilmiştir.

Kapıdan balon tedavisinde ise işlem sürelerindeki (D2B) gecikmelerin, artan ölüm oranıyla ilişkili olduğu ve < 90 dakika olan D2B hedefine bağlılığın mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir. PCI, FT'den üstün olsa da, itiyaç duyulan reperfüzyon tedavisinin zamanında uygulanmasına vurgu yapıldığı belirtilmiştir(Bradley vd.,2009).

P-PCI yapabilen bir hastaneye başvuran hastalar için kapıdan balona geçiş süresinin 90 dakikayı geçmemesi gerektiği, hastaların P-PCI yapamayan bir hastaneye başvurduğunda, semptomların başlama zamanı, kanama riski, akut kalp yetmezliği veya şok varlığı, mekanik komplikasyon riski, P-'ye transfer süresi gibi faktörler göz önüne alındığında, PCI yapabilen bir hastanede uygulanacak tedavinin iyileştirme şansının yüksek olmasına bağlı olarak böyle bir hastanenin tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Semptomların başlangıcından itibaren 1-2 saatten daha kısa bir süre içinde başvuran hastalarda, transfer süreleri kısa olsa bile, hızlı FT'nin avantajlı olabileceği de belirtilmiştir(Bonnefoy vd.,2009).

2.6.2. Fibrinolitik Tedavi ile İlave Farmakoterapi

Aspirin(asetil salisilik asit) ve Klopidogrel'in fibrinolitik tedavideki rolü iyi bilinmektedir. Fibrinolitik ajanın uygulanmasından önce aspirin ve Klopidogrel

verilmesi gerektiği belirtilmiş ve bu şekilde ikili antiplatelet tedaviye en az bir yıl devam edilmesinin, sekonder kriz ve mortalite ihtimalini azaltacağı bildirilmiştir. Prasugrel ve Ticagrelor gibi daha çok yeni antiplatelet ajanlarının fibrinoliz için trombolitik tedaviye ek olarak kullanımına ilişkin verilerin henüz tam olarak oluşturulmadığı da belirtilmiştir.

Fibrinolitik ajanların, STEMI için kullanıldığında antiplatelet tedaviye ek olarak ek antikoagülanların kullanımının desteklenmesi gerektiği; bununla beraber fraksiyone olmayan heparin, Enoxaparin ve Fondaparinux'unda kullanılabileceği belirtilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise (Kreatinin Klirensi < 30 mL/dk) düşük moleküler ağırlıklı heparinlerden (LMWH) kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (Reddyvd.,2015).

2.6.3. Farmakoterapi Temelli Stratejiler

Son yıllarda, yapılan bir çok çalışmadan elde dilen sonuçlara dayanarak yardımcı farmakoterapi alanında kapsamlı araştırmalar yapılmaya devam edilmiş ve artık STEMI ortamında majör olumsuz kardiyak olayları azalttığı gösterilen birden fazla antitrombotik ve anti-trombosit ajan olduğu belirtilmiştir. Fraksiyone olmayan heparin (UFH) uygulamaasının zamana bağlı yapılan incelemesinde, tüm ajanlar arasında en tanıdık olanı ve aynı zamanda en sık kullanılanın, heparin olduğu bildirilmiştir (Montalescot vd.,2011).

Fraksiyone heparin kullanılan çalışmalardan elde edilen veriler de, enoksaparinin STEMI hastalarında güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğinin belirtildiği ve bununla birlikte, fondaparinuksun, daha yüksek kateter trombozu oranları ile ilişkilendirildiği ifade edilmiştir. Şu anda ise, fondaparinuks'un, birincil PCI ayarında bir antikoagülan olarak kullanıldığı belirtilmiştir(Mehta vd.,2006).

2.6.4. TrombolitikTedavi

Aspirinin, akut koroner sendromlu ve stent uygulanan hastalar ile antiplatelet tedavi desteği gerektiren kalp krizi hastalarında, PCI (perkütan koroner girişim) öncesi ve sonrasında farmakolojik yönetiminin temel taşı olduğu belirtilmiştir(Gulizia vd.,2018).
Bir çok araştırmada ve kalp krizi klinik tedavi literatürlerindede yer aldığı üzere, trombosit aktivasyonunu ile birlikte pıhtılaşma kaskadı ve inflamasyonun, kalp krizi olayının başlaması ve evriminde çok önemli bir rol oynadığı söylenmiştir. Özellikle PCI sonrası erken fazda kalp krizi geçiren hastalarda hızlı ve yeterli trombosit inhibisyonun esas olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca kalp krizi sonrasında sağ kalımı arttırmak ve tedavinin etkinliğini yükseltmek için aspirin ve güçlü bir P2Y 12 (trombosit yüzey reseptörlerinden üçüncüsü) reseptör inhibitörü(prasugrel veya tikagrelor) ile ikili antitrombositer tedavi(DAPT) önerilmiştir. Klopidogrel'e yalnızca prasugrel veya tikagrelor bulunmadığında veya kontrendike olduğunda izin verildiğide ek olarak bildirilmiştir(Kim vd.,2020).

2.6.5. Antihiperlipidemik Tedavi

Kalp krizi farmakolojik tedavileri ile ilgili yayımlanan bir çok klavuzda ve araştırmada, kandaki lipit düzeyinin özellikle kötü kolesterol olarak bilinen LDL-C'nin miktarının düşürülmesinin ve bu düşüşü sağlamak için, statinlerin daha yoğun kullanımının koroner ölüm, ölümcül olmayan MI, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyonda daha fazla azalma sağladığı ifade edilmiştir.

Hem ülkemizde hem de tüm dünyada kullanımı giderek yaygınlaşan ve tedavideki etkinlikleri bir çok araştırmada önemle vurgulanan ve özellikle kalp krizine yönelik olan tamamlayıcı alternatif tedaviler içerisinde de lipid düşürücü tedavilerin önemli olduğu belirtilmiştir. Lipid düşürücü çalışmalardan elde edilen kanıtlar göz önüne alındığında, göreceli risk azalmasının, sürekli LDL-C düşüşü ile kardiyovasküler olaylar için zamanla kademeli olarak arttığı ve kalp krizi önlemesinde de tedavi kadar etkin olduğu bildirilmiştir(Khan vd., 2020)

2.6.6. Beta Blokörler ile Tedavi

Beta blokerlerin, kalp krizi geçiren hastalarda özellikle standart ilaçlar olduğu ve ilk 24 saat içinde başlanması gerektiği belirtilmiştir. IV (intravenöz/damariçi) beta blokerlerle tedavinin, sol dal bloğu gelişen MI hastalarında, hastalar stabil ise primer PKG (perkütan girişim) öncesi kullanımı önerilmiştir(Kim vd., 2020).

Hasta mortalitesi riskinin düşürülmesi için Beta blokerlerin orta ve uzun vadeli etkisi ile ilgili olarak, bazı çalışmalarda MI sonrası önemli faydalar sağlanabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmaların birçoğunun PCI öncesi yapıldığı ve beta blokerlerin bu tür yararlı etkisinin, kalp yetmezliği (KY) veya MI sonrası ventriküler aritmisi olan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir.

1980'lerden 2000'lere kadar daha etkin kullanılan erken beta bloker tedavisinin, enfarktüs boyutunu küçültmek ve ventriküler aritmi oluşumlarını azaltmak konusunda fayda sağlamasına rağmen, sol ventrikül (LV) işlevinde ve hastanın sağ kalımında iyileşmeler ile birlikte şok ve beklenmedik ölüm riskinde artış yapabildiği durumlarla karşılaşıldığı da ifade edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda (LVEF ≤%40), bazı çalışmalar göz önüne alındığında uzun süreli beta bloker tedavisi makul kabul edilebilir şeklinde ifade edilmiş olsada, KY olmayan hastalarda uzun süreli beta bloker tedavisinin yararı tartışmalı olarak tanımlanmıştır(Safi vd., 2019).

2.6.7. Oksijen Tedavisi

Kalp krizi tedavisinde Oksijen (O_2) kullanımının, yarardan çok zarar verebileceği öne sürülmesine rağmen, yaygın olarak kullanıldığı, kalp krizi geçirenlere rutin olarak nefes alması için oksijen verilmesinin, ağrıyı azaltıp azaltmadığına dair çok kesin sonuçlar olmadığı; ancak hastanın hem nefes alma hem de ağrısının azaltılması konusunda faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Saf oksijen uygulamasının sadece anjina ağrısının süresini azaltmakta başarısız olmakla kalmayıp, aynı zamanda bir MI'ye işaret eden elektrokardiyografik değişiklikleri de

uzattığı belirtilmiş olmakla birlikte, doku hasarını azaltma potansiyeline sahip olabileceğine inanmak için patofizyolojik nedenler olsa da, MI'li kişilerin tedavisinde güncel ve temel taşın, birincil perkütan koroner girişim (PCI) veya trombolitik tedavi ile birlikte reperfüzyon tedavisi olduğu belirtilmiştir(Cabello vd., 2013).

2.7. Tamamlayıcı Alternatif Tedaviler ve Kalp Krizinde Kullanımı

İnsanların içinde bulunduğu toplumun kültürü, değer yargıları ve inançları ile şekillendiği belirtilen bu tamamlayıcı alternatif tedavi ile ilgili pek çok tanım yapılmaktadır. Kısaca; geleneksel tıp veya halk tıbbı olarak bir nesilden diğerine aktarılan bilgilerin hastalıkların tedavisinden kullanılması olarak tanımlanmıştır. Geleneksel halk tıbbı (GTAT) sağlığa bütüncül olarak yaklaşmaktadır. Tek amacının bedeni tedavi etmek olmayan, aynı zamanda ruhunda iyileştirilmesini amaçladığı bilinen TAT'nin(Tamamlayıcı alternatif tedavi) Şamanizm'e kadar dayandığı belirtilmiştir(Dömbekci vd.,2020).

Bazı araştırmalarda alternatif tıp tanımı için, tıbbi tedavilerin yerine geçen, modern biyotıp ya da tedaviler arasında yer almayan, her türlü sağlık hizmeti ifadesi kullanılmış, Tamamlayıcı tıp için de, tıbbi tedavi ile birlikte, ek olarak uygulanan tedavi ve bakım sistemleri olduğu belirtilmiştir. Birleşmiş Milletler Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün yapmış olduğu tanıma göre "Tamamlayıcı ve alternatif tıp; belirli bir zaman diliminde belli bir toplum veya kültürdeki politik olarak baskın olan sağlık sisteminin dışında kalan bütün sağlık hizmetlerini, yöntemlerini, uygulamalarını ve bunlara eşlik eden teori ve inançları kapsayan geniş bir sağlık alanı"dır şeklinde tanımlanmıştır(Ceyhan ve Yiğit, 2016).

2.7.1. Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbi Tedavilerin Tarihçesi

Tüm dünyada ve ülkemizde kullanımı giderek yayılan ve her geçen gün gelişimini sürdüren Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının kökeninin, Eski Çin ve Ayurvedik tıbbına dayandığı belirtilmiştir.

Dünyada giderek yaygınlaşan uygulamalar ve literatürdeki bilgi eksikliği nedeniyle Amerika Birleşik Devleti hükümeti, 1993 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri bünyesinde kurulan Alternatif Tıp Ofisi'nin yetkilerini 1998 yılında genişleterek 'Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ulusal Merkezi (NCCAM) adı ile yeniden şekillendirmiştir. Bu merkezin amacının; tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının güvenilirlik ve etkinliğini incelemek; bununla birlikte etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış uygulamaların geleneksel tedavilere katılımını sağlamak olarak belirtilmiştir(Sinha ve Efron, 2005).

Alternatif tedavilere olan rağbetin artması ile ilgili olarak, Konvansiyonel Tıp her ne kadar etkili ve geçerli olsa da yaşam süresinin uzamasıyla buna paralel olarak kronik hastalıkların, tedavisi mümkün olmayan veya zor olan hastalıkların artması, malign (kötü huylu) hastalıklardaki artış, ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkardığı sorunlar açıklama ollarak getirilmiştir.

Ayrıca doğallığın yan etkiden uzak olduğu düşüncesi, endüstrileşmiş ülkelerde ilaç sanayisinin sebep olduğu çevre kirliliğine olan duyarlılığın artması, doktorlara olan güvenin azalması, sağlık davranışının güçlendirilmesi ihtiyacı, yeni teknolojilerin fiyatlarının yüksek olması, sağlık personellerinin hastalara yeteri kadar zaman ayıramaması gibi sebepler popüler hale gelme sebebi olarak belirtilmiştir. Birçok çalışmada bitkisel kökenli alternatiflerinden yararlanılmış olan, sınırsız sayıdaki alternatif ve tamamlayıcı tedavi uygulamalarının bilimsel dayanağının olmaması, özellikle bazı tıbbi otoriteler tarafından bu uygulamaların reddetmesine neden olmaktadır(Dömbekci vd.,2020).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü, bu yaklaşımlarla ilgili araştırmalar için düzenleyici olarak, bunları birbiriyle örtüşen beş alan olarak gruplandırmıştır:

1. Biyolojik temelli uygulamalar: Bunlar arasında, vitamin ve mineral takviyesi, sığır veya köpekbalığı kıkırdağından elde edilen kondroitin sülfat gibi doğal ürünler; ginkgo biloba ve ekinezya gibi bitkiler vb.
2. Manipülatif ve vücut temelli yaklaşımlar: Masajı da içeren bu tür yaklaşımların tarih boyunca kullanıldığı belirtilmiştir. 19. yüzyılda, ABD'de resmi manipülatif disiplinler

olarak 2 tipte sınıflandırılmış: kayropraktik tıp ve osteopatik tıp. Her ikisinin de, uygulayıcıların, kas-iskelet ağrısının ötesinde omurlardaki ve omurga sinir köklerindeki yapısal kuvvetleri hafifletme girişimi sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir.

3. Zihin-vücut temelli yaklaşımlar: Birçok antik kültürün, zihnin bedensel işlevler üzerinde güçlü etkiler yarattığı timeline dayanan çalışmaları içermekte. Bu bedensel sistemler arasında doğru bir uyum sağlamanın, zihinsel tıbbın gelişmesine, ruhsal, meditatif ve gevşeme tekniklerinin kullanıldığı bir dizi yaklaşıma yol açtığı bildirilmiştir.

4. Alternatif tıbbi sistemler. Eski Yunanlılar, sağlığın hayati bir mizah dengesi gerektirdiğini öne sürerken, Asya kültürleri sağlığın vücuttaki hayati enerjilerin dengesi ve akışına bağlı olduğu gerekçisini kabul ettiği bildirilmiştir. Bu ikinci teori, örneğin hayati enerji akışının kritik vücut noktalarına iğneler yerleştirerek restore edilebileceğini öne süren akupunktur uygulamasının temelini oluşturduğu ve günümüze taşındığı belirtilmiştir.

5. Enerji tedavileri: Bu yaklaşımın da, enerjinin kullanımını içeren terapileri içerdiği, biyo-alan veya biyoelektromanyetik tabanlı tedavileri kullandığı ifade edilmiştir (NCCAM, 2018).

2.7.2. Dünyada Tamamlayıcı ve Alternatif Tıbbın Kullanımı

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda da yer verildiği üzere, DSÖ' ye göre son yıllarda geleneksel-alternatif tıbbın kullanımının daha cazip hale geldiği, bu uygulamalara karşı büyük bir ilgi ve merak oluşmuştuğu belirtilmiştir. Örneğin Çin' de sağlık hizmetlerinin %40'ı alternatif tıp yöntemlerinden oluşurken, Şili de halkın %71'i, Kolombiya da %40'ı, Hindistan'da %65'inin geleneksel-alternatif tıp yöntemlerini tercih ettiği bildirilmiştir.

Diğer bir taraftan, Avustralya, Kanada, Fransa, ABD, Belçika gibi gelişmiş ülkelerde de bu uygulamaların popülaritesi arttığı, Malezya, Kamboçya, Tayland gibi geri kalmış ülkelerde de kanser, şizofreni gibi hastalıkların tedavisinde %60'lara kadar aran düeylerde geleneksel-alternatif tıp yöntemlerinin kullanıldığı belirtilmiştir. Bunlara

yönelik talep artarken, klasik ilaç tedavisinin %20'lerde seyrettiği belirtilmiştir. Bu uygulamaların kullanımının ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği de ifade edilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerde ise, geleneksel tedavilerin, imtiyazlı azınlık dışındaki herkes için tek sağlık hizmeti kaynağı olduğu belirtilmiştir. Tam tersine, zengin ülkelerde de bireylerin, alternatif-tamamlayıcı tıp uygulamalarını kendi inançları doğrultusunda seçtikleri gözlenmiştir. Örneğin, Fransa, Almanya ve Birleşik Krallık'ta yaşayanların %60'ı kadarının homeopatik veya bitkisel ürünler tükettiği ve yapılan çalışmalarda GTAT kullanım oranlarının ABD'de %40'larda olduğu; gelişmiş ülkelerde %70-90 arasında seyrettiği ve gelişmekte olan ülkelerde ise %96'larda olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır(Dömbekci vd.,2020).

2.7.3. ÜlkemizdeTamamlayıcı ve Alternatif Tıbbın Kullanımı

Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan ilk yasal düzenleme 1991 yılında çıkarılan "Akupunktur Tedavi Yönetmeliği" dir. Yönetmelikte akupunktur tedavisinin bilimsel temellere dayandırılması amaçlanmıştır. Bu yönetmelikte akupunktur tedavisinin tanımlaması yapılmış, kimler tarafından uygulanabileceği, ne tür eğitimlerden geçilmesi gerektiği gibi bilgiler yer almış ve daha sonra 2004 yılında bu hizmeti veren özel sağlık kuruluşlarına özgü bir yönetmelik çıkarılmıştır. Mevcut gelişmelerden sonra Sağlık Bakanlığı'ndan alınan izinler kapsamında bazı üniversitelerde akupunktur konusunda eğitimler verilmeye de başlanmıştır.

Ülkemizde 27 Ekim 2014 tarihinde yürürlüğe giren bu yönetmelikte kabul edilen uygulamalar: Akupunktur, Kayropraktik , Apiterapi, Proloterapi , Hipnoz , Osteopati, Sülük uygulaması, Fitoterapi , Homeopati, Ozon uygulaması, Kupa , Müzikterapi, Larva uygulaması, Refleksoloji, Mezoterapi olarak belirtilmiştir(Sağlık Bakanlığı, 2014). Yönetmelikte yer alan tedavilerin en sık kullanılanlarından bazıları şöyle özetlenebilir:

2.7.3.1. Akupunktur

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1979 yılında düzenlemiş olduğu 6.Dünya Akupunktur Kongresi'nde aldığı kararla; modern batı tıbbı içerisinde resmi olarak yerini alan, vücutta bazı noktaların farklı tekniklerle uyarılmasını kapsayan bir grup uygulamayı içeren tedavi yöntemi olarak tanımlanmış. Yan etkilerinin az olması, uygulamasının kolay olması ve maliyetinin düşük olması gibi avantajları sebebiyle gün geçtikçe daha fazla tercih edilen bir tedavi yöntemi haline geldiği görülmektedir (Ceyhan ve Yiğit, 2016).

Kabul edilen genel tanımına bakıldığında; Çin tıbbının vazgeçilmez tedavi yöntemi ve temeli olarak; harika bir yapıya sahip olan insan vücudunun sahip olduğuna inanılan, kendi kendini tamir etme gücü ve bu özelliğinden dolayı insan vücudunda akupunktur noktaları denilen ve vücudu uyaran noktalar bulunduğu, bu noktaların iğne ile uyarılarak vücudun normale dönmesini sağlamayı amaçlayan uygulamalı bir tedaviye sahip yöntem olarak tanımlanmıştır(Linn, 2017).

2.7.3.2. Apiterapi

Bal arısından elde edilen bal, polen, arı sütü, arı ekmeği gibi ürünlerin çeşitli hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesinde kullanılması olarak tanımlanan ve ABD, Çin vb. ülkeler ile birlikte birçok Avrupa ülkesinde en çok kullanılan GTAT yöntemi olarak karşımıza çıkmakta(Dömbekci vd., 2020).

2.7.3.3. Ayurveda

Tüm dünyada kullanımı yaygın olan Ayurveda, Hindistan'da kullanılan en yaygın tedavi uygulamalarından biri olup, tıbbın en eski (M. Ö. X yüzyıl) sistemlerinden biridir. Kelime anlamı olarak 'sağlıklı yaşama bilimi' anlamına geldiği ve Hindu dininin mistik felsefesinden köken aldığı ifade edilen tedavinin, Nepal, Sri Lanka ve Bangladeş'te yaygın biçimde uygulandığı görülmektedir.

Bir hastalığın bulguları oluştuğunda müdahale etmek yerine, hastalığın ortaya çıkışını engellemek ya da hastalıkları iyileştirmek yerine, sağlıklı yaşama odaklanmak olarak kabul edilen bir yöntemdir. Bu sisteme göre insan vücudunun ve içinde yaşadığı evrenin bir bütün olduğu ve insan sağlığının gerçekte bu bütünü oluşturan çeşitli unsurların bir dengesi durumunda olduğu belirtilmiştir(Çevik, 2016).

Bu tedavide temel prensip olarak, uzun ve sağlıklı yaşamanın yollarını; beslenme-yaşam tarzı ve fiziksel-psikolojik sağlık ile ilgili tavsiyeleri, masaj, meditasyon ve yoga teknikleri ile birlikte içerdiği bildirilmiştir.Ayurveda uygulamasının, kısaca zamanın etkilerini azaltıp, vücudun bağışıklık sistemini kuvvetlendirerek uzun ve sağlıklı bir yaşam sürdürülmesi olarak tanımlanmıştır(Ceyhan ve Yiğit, 2016).

2.7.3.4. Homeopati

Hastaların sadece bir tek ilaç ve en düşük dozlarla tedavi edilmeye çalışıldığı, hastalıktan ziyade hastaya odaklanıldığı tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir. Bütüncül bir bakış açısıyla yaklaşarak sadece biyolojik olarak değil sosyal, psikolojik ve ruhsal olarak iyileştirmeyi deamaçlayan, belirli bir bitkisel maddeyi çok az miktarda vererek hastanın kendi immun sistemini uyarıp, en etkili ve en efektif etkiyi elde ederek iyileşmenin hızlandırılmasını sağlayıcıtedavi şeklinde belirtilmiştir.

Herhangi bir yan etki görülme riskinin düşük olması nedeniyle en sık tercih edilen tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri arasında yer aldığı; benzerlikler kuralına göre, sağlıklı bir kişiye verildiğinde hastalıklı kişiye benzer hastalık semptomları ortaya çıkaran maddelerin, tedavide kullanıldığı da ifade edilmiştir(Jonass vd.,2000).

2.7.3.5. Ozon Terapisi

Son yıllarda popülerite kazanan Ozon; 3 oksijen atomundan oluşan, doğada gaz halinde bulunan, antimikrobiyal özelliği olan, gaz, sıvı ve zeytinyağı formlarında kullanılan bir molekül olup, ozon terapisi de onunla yapılan tedavi şeklinde tanımlanmıştır. Güçlü oksidatif etkiye sahip ozonun, bakterilerin hücre duvarı ve membranlarını okside ederek

parçaladığı ve bakterileri elimine ettiği, sahip olduğu bu potansiyelin, bakteriyel proliferasyonu engellemekte olduğu, sıvı ve gaz formlarının, bakteri, virüs, protozoa ve mantarlara karşı güvenilir mikrobiyolojik ajanlar olarak kullanılmakta olduğu ve bir miktar kanın vücut dışına alınarak oksijen ozon karışımında bekletilip tekrar vücuda verilmesi tekniği şeklinde uygulamaya sahip olduğu bildirilmiştir(Dömbekci vd., 2020).

2.7.3.6. Masaj

Temelde dokunarak iyileştirme prensibine dayanan masaj; sinir ve kas sistemleri ile kan dolaşımının işlevlerini düzeltmek amacıyla belirli bir planlama ve bilimsel ilkelere dayanarak vücut dokularına el ya da özel araçlarla uygulanan işlem şeklinde belirtilmiştir. Analjezi sağlanmasında kullanılmakta ve anksiyeteyi azaltmada başarılı olduğu ve solunum fonksiyonlarını olumlu etkilediği bildirilmiştir.

2.7.3.7. Aromaterapi

Aromatik bitkilerin uçucu yağları ve bu yağlarla yapılan masaj, kompres, inhalasyon ve banyo yoluyla uygulanan destekleyici bir tedavi şekli olarak belirtilmiştir. Destekleyici terapi yöntemleri arasında önemli bir yere sahiptir. Saf yağ esanslarının canlı organizmalar üzerinde güçlü antiseptik, iyileştirici, hızlı hücre yenileyici etkilerinin olduğu saptanmış ve aroma yağlarının kan dolaşımı yardımı ile lenf sistemine ulaştığı ve hücreler arası sıvı yolu ile iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır.

Duygu-durum kontrolü, anksiyolitik, antidepresan, uyarılmışlık, hafızanın arttırılması, demansiyel hastalıklarda kognitif bozukluğun düzeltilmesi gibi etkilere sahip olduğu ve Aromaterapinin ağrı kontrolünde de etkili olduğu belirtilmiştir(Ceyhan ve Yiğit, 2016).

2.7.3.8. Bitkisel Tedaviler

Tüm dünyada yaygın olarak tercih edilen bitkilerin ilaç olarak kullanımının, çok eski çağlara dayandığı, 20.yüzyılın sonlarına doğru, daha ucuz ve daha kolay ulaşılabilir olmaları, toksik ve yan etkilerinin daha az olması ve doğal olmaları sebebiyle bitkisel

ilaçlar ‘alternatif tıp’ ve benzeri isimler altında popüler olmaya başladığı görülmektedir. Günümüzde artan sağlık sorunlarından kaçınmak için doğaya yönelme, doğal ürünleri kullanma eğilimi giderek artış göstermektedir.

Bitkisel ilaçların, kardiyovasküler durumların tedavisi de dahil olmak üzere, klinik amaçlar için yaygın olarak kullanıldığı ve geleneksel ilaçlarla karşılaştırıldığında, pazarlanmaveya düzenleyici kurumlardan resmi onay almadan once, klinik araştırmaların fazlaca yapılmadığı ve bu nedenlerle etkinlikleri ve güvenliklerinin nadiren kanıtlanabildiği ifade edilmiştir(Liperoti vd., 2016).

Tedavide kullanılan bitkilerin birçoğunun kardiyovasküler sistemle ilgili biyolojik mekanizmalar üzerinde etki göstermesine rağmen, klinik etkilerine ilişkin verilerin eksik olduğu, artan ilaç etkileşimi riski dahil olmak üzere potansiyel ilgili yan etkilerinin hastalarla tartışılması gerektiği de belirtilmiştir(Coll, 2017).

Konuyla ilgili yapılan araştırmalara göre; tarihsel olarak şifalı otlar tıbbi amaçlar için kullanılmış, ve hala günümüzde de artan oranlarda kullanımları devam etmektedir.

Mevcut klinik tedaviler kapsamında ticarileştirilmiş ilaçların yaklaşık %25'inin geleneksel tıpta kullanılan bitkilerden elde edildiği ve yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her 5 kişiden en az1'inin yaşamı boyunca bazı bitkisel veya diyet takviyeleri aldığı belirtilmiştir. Temel ilaçlara erişimin azalması ve daha belirgin bir şifalı bitki geleneği nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde oranların daha da yüksek olduğu, Örneğin Çin'de ilaç tüketiminin %30 ila %50'sinin geleneksel bitkilerden oluştuğu belirtilmiştir(Liperoti vd.,2016).

2.7.4. KVH Önlenmesi ve Tedavisinde Kullanılan TAT Uygulamaları

Tüm yararına rağmen, TAT uygulamalarının tek başına ya da özellikle KVH tedaviler gibi geleneksel ilaçlar ile birlikte kullanıldığında yan etkilere neden olabileceği, yapılan çalışmalarda kardiyak hastalarda, TAT kullanımının hem riskleri hem de yararlarının olduğu belirtilmiştir. Örneğin, Çin tıbbının bir parçası olan qi gong gibi fiziksel

terapilerin hipertansiyon kontrolü için yararlarının olduğu ve Koenzim Q10 takviyelerinin kullanılmasının kalp yetersizliği hastaları için olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir.

Kardiyak ilaçların terapötik aralığının dar olması nedeniyle diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlar ile olumsuz etkileşime girme olasılığının endişe verici olduğu, bu sebepten yararlı TAT tedavilerini teşvik etmek ve olası bitki-ilaç etkileşimlerini önlemek için KVH hastalığı olanlarda TAT kullanım sıklığını ve doğasını anlamanın önemli olduğu ifade edilmiştir(Uysal, 2016).

Kardiyovasküler hastalığı olanlar tarafından TAT uygulamalarının kullanımının rapor edildiği iki çalışmada, bireylerin TAT tedavisinin kullanım yaygınlığı, tedavinin hangi türlerini seçtikleri ve seçme nedenleri, TAT kullanan hastaların reçete edilen KV ilaçlar ile birlikte kullanımı konusunda olası risklerinin farkındalıkları araştırılmış ve çalışmaya katılanların % 64'ünün TAT uygulamalarının bazı çeşitlerini kullandıkları tespit edilmiştir(Lokhande vd., 2006).

TAT uygulamaları içinde çok önemli bir yere sahip olan fitoterapinin, ilaç endüstrisine benzer şekilde, bitki bileşenlerinin hücresel ve moleküler terapötik hedeflerinin tanımlanmasını, açıklanmasını ve karakterizasyonunu görüntülemek için nano tabanlı dağıtım sistemlerinin kullanılmasıyla ilgilendiği ve KVH dahil birçok hastalıkta yaygın olarak bitkilerin kullanılmasına olanak sağladığı belirtilmiştir(Aburel vd.,2021).

Bitkisel veya bitkisel olmayan besin takviyelerinin içinde; en sık kullanılan bitkisel olmayan besin takviyeleri balık yağı, glukozamin ve koenzimler olduğu belirtilmiştir. En popüler bitkisel olan besin takviyeleri ise, sarımsak, ekinezya, keten tohumu, çoklu otlar, maydanoz içeren preparatlar ve ginseng olarak tanımlanmıştır. Daha az sıklıkla kullanılan diğer uygulamalar ise; akupunktur, kayropraktik, enerji şifa vericiler, halkın şifa çareleri, homeopati ve masajdır. Katılımcıların tercih ettiği psikolojik terapi uygulamaları, kendi kendine yardım grupları, gevşeme terapisi, biofeedback, ruhsal şifa ve hipnoz olarak bildirilmiştir(Woods vd.,2003).

Daha çok hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, dislipidemi, tromboembolik bozukluklar ve periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler durumların veya daha fazlasının tedavisi için olası endikasyonu olan bitkiler;Asya ginsengi(Panax ginseng), astragalus(Astragalus membranaceus), keten tohumu yağı(Linum usitatissimum), sarımsak (Allium sativum), ginkgo (Ginkgo biloba), üzüm(Vitis), yeşil çay(Camellia sinensis), alıç(Crataegus), nigella sativa, süt devedikeni(Silybum marianum) ve soya(Glycine max) şeklinde özetlenmiştir(Liperoti vd., 2016).

2.7.4.1. *Nigella Sativa*

Botanik *Ranunculaceae* familyasına ait yıllık otsu bir bitki olan Nigella'nın tohumlarının, anti-inflamatuar, anti iskemik, antihipertansif, hipoglisemik ve kardiyoprotektif etkileri olan birçok aktif bileşik içerdiği belirtilmiştir. Nigella sativa'dan elde edilen bileşiklerin, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) almak ve lokal inflamasyonu arttırmak için eğilimli olan monosit türevli makrofajlar üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. *Nigella sativa*'nın aterosklerotik süreci azaltmadaki etkileri, primer makrofajlar tarafından salınan proinflamatuar mediatörlerin seviyesini azaltarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir(Bocsan vd.,2021).

2.7.4.2. Astragalus (*Astragalus membranaceus*)

Astragalus'un bağışıklık sistemini güçlendirmek için bir tonik olarak ve soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonları için yardımcı tedavi olarak kullanıldığı; ayrıca kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalığı üzerinde olası bir etkisinin olduğuda öne sürülmüştür. Birçok çalışmada bahsedildiği üzere, biyolojik ve klinik verilerde in vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen deneysel kanıtların, astragalus'un antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitesi yoluyla kardiyomiyositlerde potansiyel yararlı bir etkisinin olduğunu gösterilmiştir.

2.7.4.3. Koenzim Q10 (ubiquinone-CoQ10)

Hücresel mitokondriyal solunum için önemli olan, kalp, karaciğer ve böbreğin mitokondrisinde yüksek konsantrasyonda bulunan, vitamin benzeri, yağda çözünebilen bir kinon'un koenzim Q10 olduğu belirtilmiştir.Vücutta enerji üretimi için gerekli olduğu, ayrıca, zar düzenleyici özelliğinden dolayı antioksidan serbest kök temizleyicisi olarak görev yaptığı ifade edilmiştir. Konjestif kalp yetersizliği, angina ve hipertansiyonun tedavisinde, HIV/AIDS'li bireylerde bağışıklık sisteminin uyarılmasında, kas atrofisinin tedavisinde de kullanılmaktadır(Uysal, 2016).

2.7.4.4. *Vitis Vinifera* (Asma)

Vitaceae familyasının çok yıllık bir bitkisi olan üzüm fenolik bileşikler, yağ asitleri ve vitaminler açısından zengin olan üzüm çekirdeği yağının, özellikle in vitro çalışmalarla tespit edilen faydalı özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Faydalı etkileri arasında; antioksidan enzim ekspresyonunun modülasyonu, hücrelerde oksidatif hasara karşı koruma, antiaterosklerotik ve antiinflamatuar etkileri ve bazı kanser türlerine karşı koruma özelliklerinin bulunduğu da bildirilmiştir. Üzüm çekirdeği yağı, iki stilben resveratrol ve piceatannol da dahil olmak üzere, çok miktarda fenolik bileşik içerdiği için, bu türevler tarafından sağlanan kardiyovasküler korumanın, oksidatif süreçlerin modülasyonuna dayandığı belirtilmiştir(Bocsan vd.,2021).

2.7.4.5. Keten Tohumu Yağı(*Linum Usitatissimum*)

Keten tohumu, yüksek çözünür lif içeriği nedeniyle yaygın olarak müshil olarak kullanılan, potansiyel sağlık yararları arasında artrit, osteoporoz ve menopozda semptomatik iyileşme ve kanser önleme özelliğine sahip bir bitki olarak tanımlanmış. Kardiyovasküler sağlık üzerinde, aterosklerozun ilerlemesi ve aritmilerin önlenmesi ile birlikte, kan basıncını ve lipid düzeylerini düşürücü etkisi olduğu belirtilmiştir. Biyolojik ve klinik verilerde, keten tohumunun, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, inflamasyon ve metabolik sendromda potansiyel yararlı etkiler gösterebilen esansiyel

bir n-3 çoklu doymamış yağ asidi olan alfa-linolenik asit açısından zengin olduğu ifade edilmiştir.

2.7.4.6. Sarımsak (*Allium sativum*)

Sarımsak (bilinen diğer adıyla garlik), kardiyovasküler hastalıklar, kanserler ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok tıbbi durumda önleyici ve tedavi edici özellikleri ile bilinen, özellikle kan basıncını düşürmede, kandaki kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmada ve trombosit agregasyonunu inhibe etmede faydalı bir etkiye sahip olduğu ve deneysel araştırmalarda en çok tercih edilen bitkisel tedavilerden biri olduğu gösterilmiştir(Liperoti vd., 2016).

Liliaceous bitki ailesine ait, yassı gövdeli, dayanıklı, çok yıllık, soğanlı bir otsu bitki olan Sarımsağın, dünya çapında gıda katkı maddesi, baharat ve ilaç olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Dünya çapında en popüler bitkisel ilaçlardan biri olduğu ve birçok kültürde hem tatlandırıcı hem de hastalıkları önleme ve iyileştirmedeki potansiyel faydaları için uzun süredir kullanıldığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte birçok kültürün folklorunda zorlu bir profilaktik ve terapötik tıbbi ajan olarak özel bir konum kazanmış olan sarımsağın 35 asırlık bir belge olan Mısır Kodeksi Ebers'te kalp rahatsızlıkları, tümörler, solucanlar, ısırıklar ve diğer rahatsızlıkların tedavisinde faydalı olduğu da belirtilmiştir(Sharma vd., 2012).

Ayurvedik tıbbın babası olarak anılan Charak (MÖ 3. 000) tarafından, sarımsağın kanın akışkanlığını koruduğu ve kalbi güçlendirdiği iddia edilmiştir. Onun yanı sıra, birinci yüzyılda yaşamış Hintli doktor Charaka'nın, sarımsağın kalp toniği gibi davrandığı ve kalp hastalıklarını önlediğini iddia ettiği de söylenmektedir.

Dondurularak kurutulmuş, havada kurutulmuş, uçucu yağ ve eskitilmiş özler dahil olmak üzere birçok farklı sarımsak preparatının ticari olarak mevcut olduğu bilinmekte olup, farklıaraştırmaların sarımsağın kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde faydalı olduğunu teyit ettiği bilinmektedir. Son yirmi yılda, sarımsağın bu önemli ve heyecan

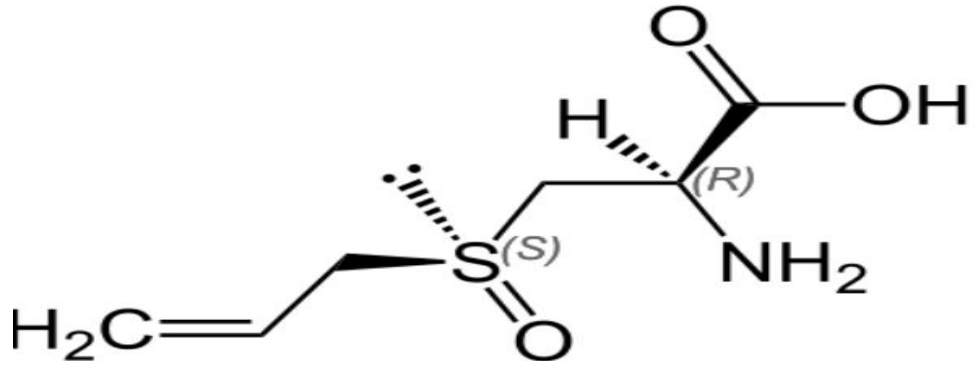
verici yönü, dünya çapında bildirilen temel ve klinik farklı araştırmalarla doğrulanmıştır.

Sarımsağın inflamatuar ve oksidatif yol yollarına müdahale ederek ve damarlarda lipid birikimini engelleyerek antiaterosklerotik etki gösterebileceği öne sürülmüş ve azalmış periferik vasküler direnç, vazodilatasyon ve düz kas hücresi gevşemesine, birkaç hastalık üzerindeki doğrudan etkisi ile aracılık edebileceği belirtilmiştir. Oksidatif stres dahil hipertansiyon ve endotelyal NO ve hidrojen sülfür üretimi patogenezinde rol oynayan biyolojik mekanizmalardaki rolü ve kolesterolün bağırsaktan emilimini azalttığı da bildirilmiştir(Aggarwall vd.,2017).

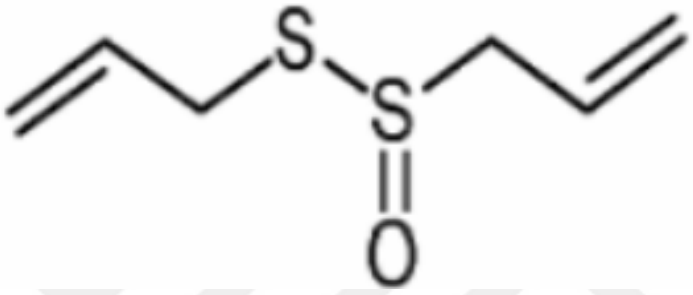
Yapılan bir çok araştırmada özellikle sulu sarımsak özlerinin, trombositlerde fosfolipaz aktivitesini ve lipoksijenaz ürün oluşumunu engelleyen tromboksan oluşumunu azaltıp, trombosit agregasyonunu engellediği, sarımsak yağının, renal I/R(iskemi/reperfüzyon) hasarında ağızdan uygulama ile antioksidanları arttırdığı ve oksidanları azalttığı, bununla birlikte azalmış periferik vasküler direnç, vazodilatasyon ve düz kas hücresi gevşemesinede, aracılık ettiği belirtilmiştir(Liperoti vd., 2016).

Sarımsağın kimyasal bileşenleri içerisinde;
(a) Kükürt bileşikleri: alliin, allisin, ajoen, alilpropil disülfür, dialil trisülfid (DATS), S-allilsistein (SAC), vinilditiinler, S-allilmerkaptosistein ve diğerleri.
(b) Enzimler: alliinaz, peroksidazlar, mirosinaz ve diğerleri.
(c) Amino asitler ve bunların glikozitleri: arginin ve diğerleri.
(d) Se, Ge, Te ve diğer eser mineraller ve en az otuz üç kükürt bileşiği, birkaç enzim ve on yedi amino asit bulunduğu belirtilmiştir.

Ayrıca, ek bileşenleri arasında steroidal glikozitler ve lektinlerin de bulunduğu ve bununla birlikte diğer Allium türlerinden daha yüksek yoğunluklarda kükürt bileşikleri içerdiğide bildirilmiştir(Rana vd.,2011).



Şekil 2.8. Alliin Yapısal Formülü

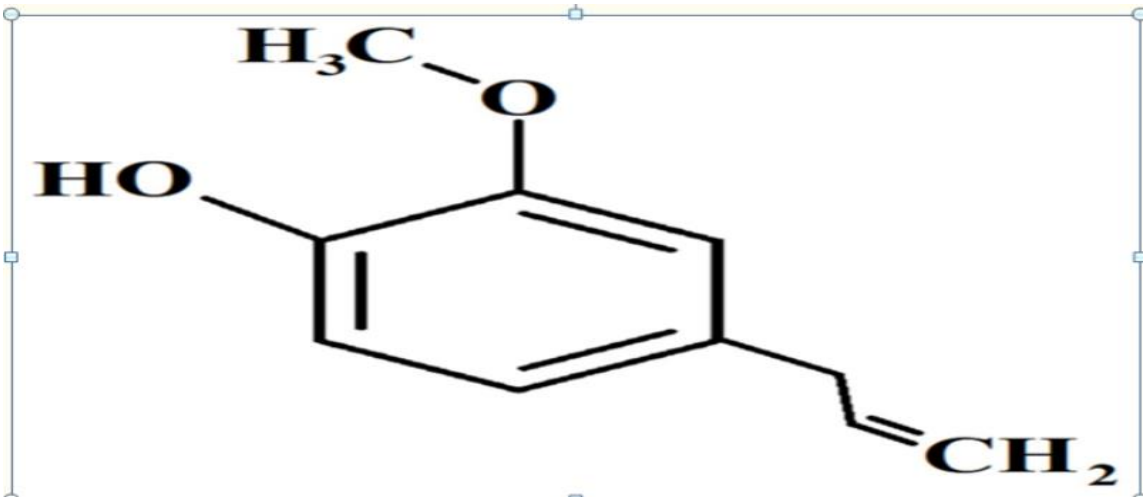


Şekil 2.9. Allisin (S-2-propenil-1-tiyosülfinat) (Akan, 2014).

2.7.4.7. Eugenol

Farklı bitki ve meyvelerde de bunuyor olmasına rağmen öjonalın(euganol=4-allil-2-metoksifenol), aslında en çok karanfilin uçucu yağlarından elde edildiği, birçok alanda kullanılabilen, çeşitli farmakolojik fonksiyonlara sahip doğal bir fenolik bileşik olduğu vekaranfilin(Syzygium aromaticum) ana bileşeni olduğu belirtilmiştir(Feng vd., 2018).

İlk olarak 1929'da *Eugenia caryophyllata*'dan uçucu bir bileşik olarak izole edilen ve 1940'ta ABD'de ticari üretimine başladığı belirtilen Eugenol, iyi bilinen ve üzerinde iyi çalışılmış bir bileşik olarak, birçok özelliği sebebiyle, çok çeşitli alanlarda çok geniş bir kullanım oranına sahiptir. Antibakteriyel, antiviral, antifungal, antikanser, antiinflamatuar ve antioksidan özellikleri ilekozmetik, tıp, farmakoloji gibi çeşitli alanlarda uzun süredir kullanılmakata olan bir bileşiktir(Ulanowska ve Olas, 2021).

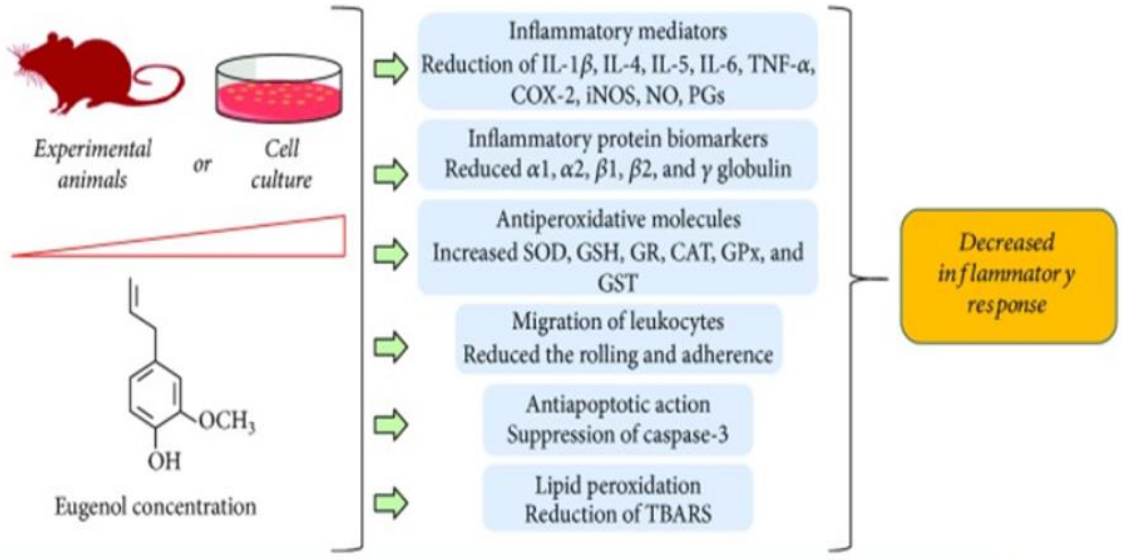


Şekil 2.10. Öjonalın kimyasal yapısı (Ulanowska ve Olas 2021).

Karanfil dışında birçok bitkive meyvede de bulunan öjonalın, yonca biberi, tombul biber, havuç, lale, Seylan çayı, tarçın, zerdeçal, defne, Çin zencefili, küçük hindistan cevizi, soya fasulyesi, fasulye, kahve, fesleğen, kaygan karaağaç bitkisi, muz ve küçük çiçekli kekikte de bulunduğu ancak farklı kısımlarında ve farklı oranlarda olduğu belirtilmiştir(Barboza vd., 2018).

Geniş bir Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri ve mantar grubu ile *Giardia lamblia*, *Fasciola gigantica* ve *Haemonchus contortus* dahil olmak üzere birçok insan patojenine karşı antimikrobiyal etkiler gösterdiği belirtilen Eugenolün, çeşitli antioksidan, analjezik, antimutajenik, anti-trombosit, antialerjik, anti-ödem ve anti-inflamatuar özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak; popüler bir antioksidan ve monoamin oksidaz(MAO) inhibitörü ve ayrıca nöroprotektif özellikler sergilediği de belirtilmiştir.

Tüm bunlar ile birlikte; Eugenol'ün serbest radikalleri süpürdüğü, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellediği, reaktif nitrojen formlarının üretimini engellediği, sito-antioksidan potansiyelini artırdığı ve mikrobiyal DNA ve proteinlerin işlevini koruduğu ve ayrıca oksidatif hasarı onarmaya, hasarlı molekülleri ortadan kaldırmaya ve kansere dönüşebilecek mutasyonları önlemeye yardımcı olabileceğide ifade edilmiştir (Ulanowska ve Olas, 2021).



Şekil 2.11.Öjonalın inflamasyon kontrolünde etkisi (Barboza vd.,2018).

Kardiyovasküler hastalıklarda temel etki mekanizmalarından biri olarak kabul edilen oksidatif stresin, klasik olarak reaktif oksijen türlerinin(ROS) aşırı üretimi ve/veya azalmış antioksidan savunma ile ilgili olarak tanımlandığı, metabolik, renal, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve yaşlanma ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik bulaşıcı olmayan patolojilerin büyük çoğunluğunda yaygın hücresel hasardan sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca son dönemlerde, yüksek yağlı diyetle belirli bir süre beslenen sıçanlarda öjenol uygulamasının hem toplam serum kolesterolünü hem de LDL kolesterolü önemli ölçüde azalttığı, aterosklerotik kökenli kalp krizi ile ilgili kardiyoprotektif etki gösterdiği de bildirilmiştir(Aburel vd.,2021).

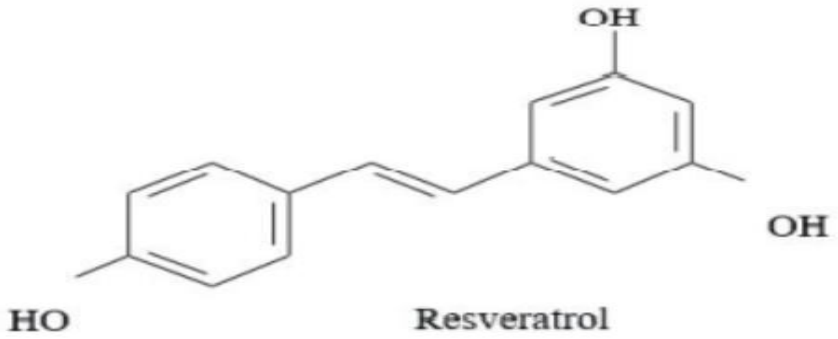
Yapilan bazi araştirmalarda deneysel olarak uygulanan öjenol tedavisinin, uygulanan sıçanlarda miyokardiyal malondialdehit içeriğini, serum kardiyak troponin I'i, kreatin kinaz-MB'yi, tümör nekroz faktörü-α ve interlökin-6 düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve miyokard hasarını önemli ölçüde hafiflettiği belirtilmiştir. Ayrıca öjenolün I/R kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruyucu bir etki sergilediği ve sıçan modellerinde izoproterenol uygulanarak oluşturulan kalp krizinde(MI) anti-iskemik özellikler sergilediği gösterilmiştir(Feng vd.,2018).

2.7.4.8. Resveratrol

Birçok alanda çok yönlü faydalarıyla bilinen ve özellikle sağlık sektörü çalışanları başta olmak üzere birçok bilim insanının ilgisini çekip, çokça araştırılmış olan ve ilk olarak Takaoka tarafından, 1939 yılında beyaz hellebore(*Veratrum grandiflorum O. Loes*) bitki köklerinden izole edilen Resveratrol'un, 1963 yılında kökleri, geleneksel Çin ve Japon tıbbında antiinflamatuvar ve antitrombosit ajanı olarak kullanılan *Polygonum cuspidatum* bitkisinden izole edildiği gösterilmiştir.

Faydaları veçoklu kullanım alanları ile dikkat çeken resveratrolun, doğada 100'den fazla bitkide bulunduğu ancak, bu bitkilerin sadece birkaç tanesinin yenilebilir RES kaynağı olarak tanımlanabildiği belirtilmiştir. Bu yenilebilir resveratrol kaynaklarının da ençok; üzüm, çilek, yer fıstığı ve kırmızı şarap olduğu bildirilmiştir(Çıracı ve Kalafat, 2021).

Bir stilben türevi olan flavonoid olmayan polifenolik bir bileşik olan Resveratrolün (RES), bitkiler tarafından üretilen bir fitoaleksin olduğu ve stilben polifenol olarak bilinen bir molekül sınıfına girdiği bilinmektedir. Maya, yer fıstığı, çilek vb besinlerde de bulunan resveratrolun özellikle vasküler fonksiyonlar ve yaşlanma geciktirici faktörler üzerinde etkili olduğu da ifade edilmiştir(Rajvd.,2021).



Şekil 2.12. Resveratrolun kimyasal yapısı (Raj vd.,2021).

Bir çok çalışmada dabelirtildiği üzere; Resveratrolün farmakodinamiğinin tam olarak anlaşılamadığı, ancak bu durumdan bağımsız olarak, hayvan modellerinde KVH

tedavisinde resveratrolün yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Sorumlu mekanizmaları net olmamakla birlikte, resveratrolün inflamasyonda azalma, artmış endotelyal fonksiyonve oksidatif streste azalma gibi çok sayıda olumlu etkiye neden olduğu belirtilmiştir(Garrison vd.,2019).

Kardiyovasküler hastalıklar ve mekanizmalar üzerindeki etkileri ile ilgili olarak; Resveratrolün, kalp fonksiyonunun yaşa bağlı azalmasına karşı koruduğu ve düşük dozda çeşitli hastalık modellerinde kalbin sistolik fonksiyonunu koruduğu belirtilmiştir. Bu etkilerinin yanı sıra, diette resveratrol ile daha uzun beslenmenin, yüksek yağlı diyetin neden olduğu ventriküler duvar kalınlığındaki artışa karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir(Sin vd.,2014).

Vasküler duvarların oksidasyonuna, inflamasyonuna, trombosit oksidasyonuna ve trombüs oluşumuna karşı koruyucu etkisi nedeniyle resveratrolün tedavi seçenekleri arasında yerini alma konusunda ön sıralarda yer aldığı bildirilmiştir. Oksidatif stres ile karakterize olan, kronik hiperglisemi, hızlanmış ateroskleroz dahil mikro ve makrovasküler komplikasyonlar, arteriyel intimada lipid birikimi, kronik inflamasyonun, endotel disfonksiyonu, proinflamatuar fenotip, hücre içi oksidatif stres ve buna bağlı olarak NO yolağının bozulması ile birlikte seyreden durumun resveratrolun vasküler fonksiyona etkisi ile azaltılabileceği yada önlenebileceği belirtilmiştir(Bonnefont ve Rousselot, 2016).

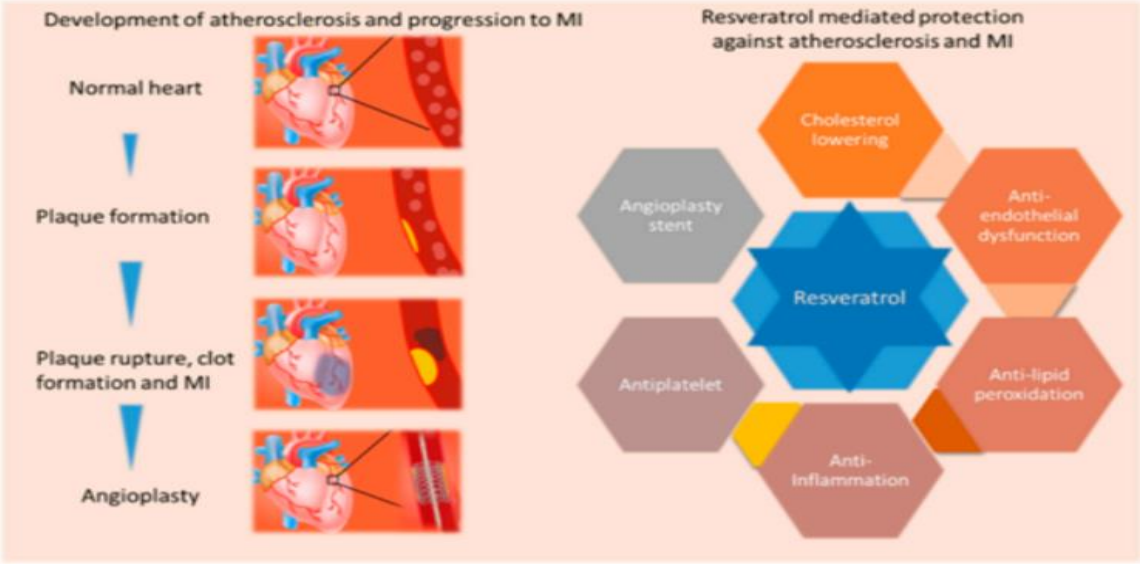
Diğer bir taraftan da Resveratrolün, ROS ve nitrik oksit (NO) üretimini baskılayarak anti-inflamatuar özellikleri indükleyebildiği ve ROS birikiminin neden olduğu oksidatif stres, kronik inflamasyon ve kanser gibi geniş bir hastalık yelpazesinde inflamasyonu teşvik etmede rol oynadığı bildirilmiştir. Daha önce farklı araştırmacılar tarafından elde edilen çok sayıda ikna edici kanıtta, resveratrolün, inflamatuar, nörolojik ve kanser türleri gibi birçok otoimmün ve inflamatuar kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir role sahip olduğuda belirtilmiştir(Meng vd.,202).

Bir çok çalışmada RES'in anti-hipertansif etkilerinin olduğu, düşük RES dozlarının göreceli olarak, hipertansiyon ile insülin direncini ilişkilendiren araştırmalarda kan

basıncını önemli ölçüde düşürdüğü ve bunun da diyabetli veya metabolik sendrom hastalığı olan hastalarda daha etkili olabileceği ifade edilmiştir. Resveratrolün ayrıca, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde düzenleyici T hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonu koruduğu vebununla birlikte, mitokondriyal biyogenezi uyardığı, mitokondrinin oksidatif metabolizmaları üzerindeki etkisinin belirli dokularla sınırlı olmadığı da söylenmiştir(Breuss vd.,2019).

Yapılan bazı klinik öncesi çalışmalarda, RES ile ön tedavinin, özellikle de enfarktüs boyutunu azaltarak ve aritmiyi azaltarak, iskemi sonrası miyokardiyal reperfüzyonun zararlı etkilerine karşı bir koruma ile sonuçlandığı ve etkilerinin kalıcı iskemi koşulları altındada gözlendiğinden, IR modelleriyle sınırlı olmadığı da belirtilmiştir. Çalışmalarda sol ön inen koroner arter ligasyonu ile elde edilen enfarktüs modellerinde RES ön tedavisi sonrası kardiyoproteksiyon sağladığı; enfarktüs boyutunda bir azalmaya ve kardiyak fonksiyonda bir iyileşmeye neden olduğu ve RES'in kalp krizinde yararlı etkisine dahil olan bir diğer anahtar mekanizmanında, doku perfüzyonunu iyileştiren güçlü bir vazodilatör olan NO düzeylerini artırma yeteneği olduğu ifade edilmiştir(Bonnefont ve Rousselot, 2016).

Ayrıca, Resveratrol kullanılarak uygulanan ön tedavi ile, miyokardiyal dokularda pro-apoptozis ile bağlantılı proteinlerin ve mRNA'ların seviyesini azalttığı, anti-apoptoz ile bağlantılı proteinlerin ve mRNA'larında seviyelerini arttırdığı belirtilmiştir. Aynı zamanda kardiyomiyosit apoptozunu da inhibe edebildiği, böylece CME'nin neden olduğu miyokard hasarını hafifletebildiği ve Resveratrolün, antiapoptatik sinyali indükleyerek kalbi koruduğu da ifade edilmiştir(Li vd.,2021).



Şekil 2.13. Çeşitli faktörleri hedefleyerek iskemik kalp hastalığında resveratrol aracılı azalmayı gösteren şema (Raj vd.,2021).

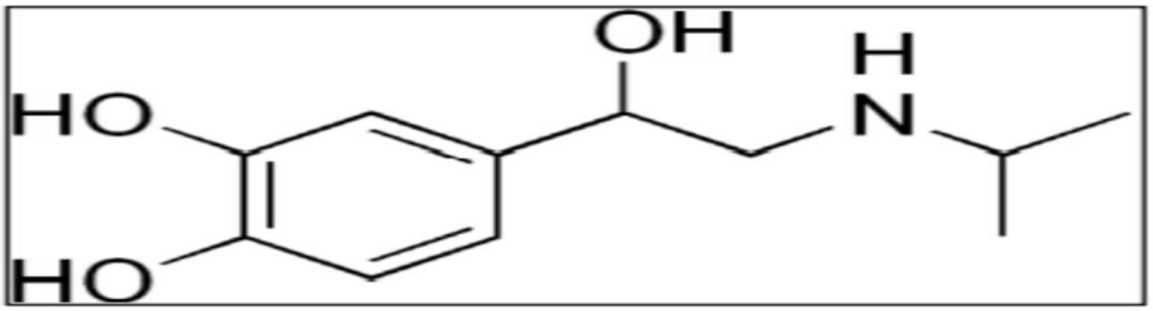
2.8. İsopretrenol (İzoprenalin)

Isoproterenol (ISO); Molekül ağırlığı ise 242,72 g olan sentetik bir katekolamin olup, sistemik ismi 4- (1- hidroksi-2-[(metiletil) amino]etil) -1, 2-benzendiol hidroklorit ve kapalı formülü de C11H17NO3.HCl şeklindedir. Adrenaline yapısal olarak çok benzemekle beraber sadece β1 ve β2 reseptörlerini uyardığı ve α reseptörlerini hiç etkilemediği belirtilmiştir.

İsopretrenolün yer aldığı grup olankatekolaminlerin, miyokardın (kalp kası) kasılma yeteneği ile birlikte metabolizmasının önemli düzenleyicisi olduğu belirtilmiş ve sadece normal kardiyovasküler düzenlemede değil, iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da önemli yere sahip oldukları ve aşırı endojen salınımı ile ekzojen alınımının kardiyak kas hücrelerinin enerji rezervlerini tükettiği, bununla birlikte nekroz başlatıp irreversibl hücre hasarına neden olan biyokimyasal ve yapısal değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir(Senthil vd., 2007).

Seçici olmayan bir β-agonist olan İzoproterenolün (ISO), düşük dozda pozitif kronotropik ve inotropik etkiler gösteren ve yüksek dozda deney hayvanında kalp kasında kardiyomiyositlerin enerji rezervini tüketen, sentetik bir madde olduğu

bildirilmiştir. ISO ile indüklenen miyokard enfarktüsünün birçok çalışmada tercih edilmesinin nedeninin de, insan miyokard enfarktüsünde gözlenene benzer şekilde deney hayvanının kalp kasındaki patofizyolojik değişiklikleri oluşturup, belirteç değişiklikleri iyi gözlenebilen ve iyi standardize edilmiş bir model olarak kullanılabilirliğinin olması şeklinde açıklama getirilmiştir(Siddiqui vd.,2016).



Şekil 2.14. Isopretrenolun kimyasal yapısı (Siddiqui vd.,2016).

Deneysel araştırmalarda isoproterenol uygulamasının, en çok tercih edilen uygulama olması ile ilgili olarak, sistolik fonksiyonda önemli bir bozulma olmaksızın endokardiyal hasarı ve diyastolik disfonksiyonu indüklemek için basit, invazif olmayan bir yol sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca diğer bir önemli nokta ise; düşük bir ölüm oranına sahip olduğu, gen veya kök hücre tedavisinin kalp fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkilerini invaziv prosedürlerin potansiyel kafa karıştırıcı etkileri olmadan değerlendirmek için faydalı olabileceği de ifade edilmiştir(Brooks ve Conrad, 2009)

Yapılan birçok çalışma, seçici olmayan bir beta adrenerjik agonist olan izoproterenolün, intravenöz olarak uygulandığı zaman, önce kalp hızında ve kasılmasında hızlı yükselmeler, bronşiyal düz kasta gevşeme ve diyastolik kan basıncında azalma ile sonuçlandığı bildirilmiştir. İzoproterenolün farmakolojik etkilerinin de, kandaki kısa yarılanma ömrü sebebiyle geçici olduğu, bir tek deneysel seansta tekrarlanabilir etkilerle tekrarlanan uygulamalar için bir fırsat sağladığı belirtilmiştir(Khalsa vd.,2009).

Deneysel olarak yapılan araştırmalarda kullanılan yüksek dozlarda Iso uygulamasının kan basıncını arttırdığı ve anestezi uygulanmış kedi ve köpeklerde arteriyel hipertansiyona neden olduğu, düşük yoğunluktaki dozlarda uygulanan Isopretrenolün

ise, astım, kronik bronşit ve amfizem tedavisi için kullanılabilirliğine bağlı olarak düz kas gevşemesine neden olduğu belirtilmiştir(Copik vd., 2015).

Yalnızca beta-adrenerjik reseptörler üzerinde etki eden bir sempatomimetik olduğu belirtilen isoprenalin(isoproterenol) 2004 WHO Temel İlaçlar Model Listesi'nde listelendiği görülmektedir. Şiddetli bradikardili hastaların Atropine yanıt vermeyen durumlardaki tedavisinde kalp hızını artırmak için kullanıldığı; kalp bloğunun kısa süreli acil tedavisi için; atriyoventriküler düğüm bloğuna sekonder ventriküler aritmiler için, elektrofizyolojik çalışma sırasında, supraventriküler ve ventriküler taşikardilerin indüksiyonunu kolaylaştırmak için kullanıldığı ve sinüs düğümünü hızlandırdığı, AV düğüm iletimini de iyileştirdiği gösterilmiştir(Beall, 2017 who ilaç listesi).

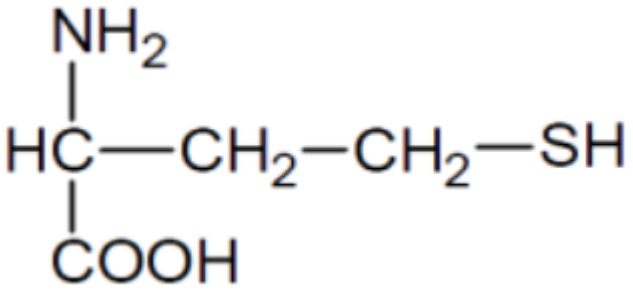
Kardiyovasküler sistemde angina (göğüs ağrısı), kızarma, hiper/hipotansiyon, solukluk, çarpıntı, paradoksal bradikardi (tilt masa testi ile), erken ventriküler atımlar, Stokes-Adams atakları, taşiaritmi, ventrikal ventriküler aritmi gibi bulgulara neden olduğu, bu bulgularında deneysel araştırmalarda kullanılabilecek, farmakolojik ilerleyişe katkıda bulunabileceği belirtilmiştir(Siddiqui vd., 2016).

İsopretrenolün kullanılabilirliğinin en avantajlı tarafının ise; ratlara yüksek dozda uygulanmasının insanlarda oluşan kalp krizinin tüm biyokimyasal, fizyopatolojik ve histopatolojik değişiklikleri ile birebir örtüşmesi ve bu sebepten ISO ile indüklenen kalp krizi modelinin iyi standardize edilmiş bir model olduğu, birçok ilacın yararlı etkilerini veya kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmak için sıklıkla kullanıldığı ifade edilmiştir(İlhan, 2016).

2.9. Homosistein (Hcy)

Homosisteinin, sülfhidril içeren bir amino asit olduğu, metionin ve sistein amino asitlerinin normal biyosentezinde yer alan bir ara ürün olduğu ve hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan diyet metioninin demetilasyonu yoluyla üretildiği, 1932'deki keşfinden beri de pek çok araştırmaya konu olduğu bilinmektedir. Homosistein adının

kimyasal özelliklerinin sistein ile benzerlik göstermesinden dolayı verildiği belirtilmiştir (Ganguly ve Alam, 2015).



Şekil 2.15. Homosistein kimyasal yapısı (Ganguly ve Alam, 2015).

Hcy'in fizyolojik seviyelerinin, öncelikli olarak diyet alımı vemevcut vitamin durumu ile belirlendiği ifade edilmiştir. Plazmada mevcut tespit edilmiş yüksek Hcy seviyeleri ile ilgili olarak, sebebin B12 vitamini veya folat eksikliğinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte yüksek homosistein seviyelerinin (Hiperhomosisteinemi=HHcy) farklı sistemik ve nörolojik hastalıklardan sorumlu olabileceği, hiperhomosisteineminin folik asit ve B vitaminleri ile tedavisinin ateroskleroz, KVH ve felç gelişiminin önlenmesinde etkili göründüğü de söylenmiştir (Moretti ve Caruso, 2019).

Toplam homosistein yoğunluğunun sağlıklı insanların plazmasındaki seviyesinin normalde düşük olduğu, hiperhomosisteineminin, kardiyovasküler hastalık ile önemli ölçüde ilişkisinin tespit edilmiş olmasının birçok araştırmacıyı homosistein kardiyovasküler hastalık gelişimi ve tedavisindeki rolünü araştırmaya duyulan ihtiyacı tartışmaya yönelttiği ve buna bağlı deneysel araştırmalarda tercih edildiği ifade edilmiştir(Baszczuk vd.,2014).

Aterojenik vasküler değişikliklerin ortaya çıkması ile Hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkinin ilk defa Amerikalı patolog Kilmer McCully tarafından fark edildiği, McCully ve Wilson tarafından 1975'te, yüksek serum homosistein düzeylerinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabileceğini varsaydığı, hatta Hhcy gözlenen bazı hastalarda, aterosklerotik lezyonlar ve tromboza zeka geriliğinin eşlik ettiği ve bu hastaların

kanındaki homosistein konsantrasyonunun genellikle sağlıklı insanların değerlerine göre 30-60 katını aştığı belirtilmiştir(Baszczuk vd., 2014).

Hiperhomosisteineminin, vasküler hastalık riskinin artmasıyla ilgili olduğu, bir amino asid olan homosisteine olan tıbbi ilginin 1969'da, doğuştan Hcy metabolizması hasarları olan çocuklarda yüksek idrar Hcy yoğunluğunun(homosistinüri) damarsal yapıdaki hasar ile ilişkili olduğunu belirten ve dikkat çeken bir raporla başladığı ifade edilmiştir. Son yıllarda, HHcy'nin nörotoksisiteye neden olabileceği, deneysel kanıtların, yükselmiş plazma homosistein düzeylerinin, doğrudan toksisite ve vasküler endotelyal hasarı içeren çeşitli mekanizmalarla ilişkili olabileceği açıklanmıştır.

Bu durumun, stabil ve akut koroner hastalığı olan hastalarda kötü sonucun bağımsız bir göstergesi olduğu ve HHcynin, inmenin akut fazındaki fonksiyonel yetersizlik ile yaş, plazma folatı ve B12 vitamin yoğunluğu, serum kreatinin, alkol tüketimi, diyet kısıtlamaları ve farklı patolojik durumlar (diyabet, hipertansiyon, böbrek yetmezliği) gibi diğer bazı faktörlerin, toplam Hcy seviyeleri ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (Morettive Caruso, 2019).

Tespit edilen plazma homosistein seviyeleri ile kalp hastalıkları ilişkisinin sıklığı ve ciddiyeti arasındaki güçlü ilişkinin, kardiyak disfonksiyon ile ilgili homosisteinin nedensel rolü, kardiyomiyositler üzerindeki doğrudan etkilerini gösteren deneysel hayvan ve in vitro çalışmalar tarafından öne sürüldüğü açıklanmıştır.Plazma yüksek Hcy değerinin miyokardiyal metabolizmayı etkilediği ve kardiyomiyosit disfonksiyonunu ve bununla birlikte apoptozu indükleyebileceği de ifade edilmiştir.

Artan oksidatif stres ve miyokardiyal fibrozisi teşvik edip, miyokardiyal disfonksiyona da sebep olabileceği, kronik metiyonin uygulamasının neden olduğu deneysel bir hiperhomosisteinemi modelinde, interstisyel miyokardiyal fibroz, dönüştürücü büyümenin artan ekspresyonu ile ilişkilendirildiği, epidemiyolojik çalışmalarda , belirti ve bulgu göstermeyen deneklerde plazma homosistein düzeyleri ile sol ventrikül kitle ve işlevi arasında bir ilişki olduğu, homosistein seviyelerinin ileriye dönük çalışmalarda

kalp hastalığı insidansını tahmin edebileceği ve kesitsel araştırmalarda kardiyovasküler hastalıkların ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir(Muthuramu vd., 2013).

1990'larda dikkat çekmeye başladıktan sonra, günümüzde kardiyo ve serebrovasküler hastalıklar için yüksek Hcy seviyesinin, bağımsız bir risk faktörü olduğunun yaygın olarak kabul edildiği, son çalışmalarda, yüksek Hcy seviyeleri ile nörolojik bozukluklar, kronik böbrek hastalığı, osteoporoz, gastrointestinal bozukluklar, kanser ve konjenital kusur gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edildiği belirtilmiş ve plazma toplam Hcy oranındaki 2. 5 μM'lik bir artışın bile, KVH riskinde %10'luk bir artış ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Endotel hücreleri üzerinde Hcy'nin olumsuz bir etkisi olduğu ve hHcy ile koroner arterlerin endotelyal hücrelerinde, nitrik oksitten türetilen vazodilatasyon için önemli bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin fonksiyonunun azalmasıyla sonuçlandığı, hHcy ve kalp krizinin görülme sıklığının, diğer KVH risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra bile pozitif olarak ilişkili olduğu, buna bağlı olarak da Hcy için, 21. yüzyılın kolesterolü olarak tanımlandığı açıklanmıştır. KVH ve Folat metabolizması ile ilgilibirçok çalışmada, Hhcy- kalp krizi ilişkisin önemli ölçüde dikkat çekici olduğu belirtilmiştir(Škovierová vd., 2016).

2.10. Beta Aktin, Sitokrom C ve Kaspaz 3 Genleri

2.10.1. Beta Aktin Geni (ACTB)

Beta Aktin geninin, yüksek oranda korunmuş hücre iskeleti yapısal proteini olduğu, yaygın bir housekeeping gen olarak kabul edildiği, uzun süredir referans gen olarak kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle, hücre büyümesi ve hücre göçü ile ilgili, hücrelerde ve dokularda endojen bir temizlik geni, bir referans gen olarak kabul edildiği ifade edilmiştir. Bununla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar, farklı şekillerde ifade edilen ACTB'nin birçok hastalıkta, özellikle de kanserlerde çok önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir(Gu vd.,2021).

Ökaryotik hücrelerde en çok bulunan protein olduğu bilinenaktinin, yüksek derecede korunmuş bir yapıya sahip olarak, sinir hücrelerinin farklılaşması ve hücre yapılanması gibi hücresel mekanizmalara katıldığı bilinmektedir. Tüm hücre tipleri ve dokularda benzer seviyelerde exprese olduğu için, genetik araştırmalara dayalı çalışmalarda çoğunlukla (house-keeping)kontrol geni olarak tercih edilmektedir(Akgül, 2018).

ACTB, Beta hücreiskelet aktin, BRWS1, PS1TP5 bağlayıcı protein 1, PS1TP5BP1 ve aktin beta isimleri ile de bilinen, altı farklı isoforma sahip, 7.Kromozomun P kolunda yer alan, 6 adet ekson içeren ve beta proteinini kodlayan, biyoteknoloji ve genetik çalışmalar için yaygın olarak kullanılan house-keeping bir gen olduğu ifade edilmiştir (int. kyn 1).

ACTB gibi house-keeping genlerin, çalışılan doku ve hücrelerde genelde ekspresyon seviyelerinin biliniyor oluşu sebebiyle biyoteknoloji ve genetik alanında sık kullanılması, ayrıca referans gen olarak kullanılıp, tespit edilecek olan genin ekspresyon düzeyinin yorumlanmasına olanak sağladığı açıklanmıştır(int. Kyn 2).

2.10.2. Sitokrom C (Cytc)

Enzimatik bir protein kompleksi olan Sitokrom C ’nin, hücre zarının lipit çift tabakasını geçebildiği ve esas olarak hem prokaryotik organizmalarda (bakteriler) hem de ökaryotlarda (tek hücreli ve çok hücreli) bulunan mitokondrinin iç zarı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Sitokrom adının "hücresel pigmentler” anlamına geldiği vebu enzimin, adenozin trifosfat veya ATP'yi depolamak için, salınan enerjinin bir kısmını yakaladığı elektron taşıma zincirinde gerekli olduğundan, organizmaların aerobik metabolik işlevlerinde hayati öneme sahip olduğu ifade edilmiştir(Colman vd.,2015).

Mitokondriyal enerji metabolizmasında önemli bir rolü olan, iç mitokondriyal zarda bulunan Sitokrom c’nin, suda çözünür bir protein olduğu, fizyolojik koşullarda, mitokondri içinde lokalize olduğu ve sağlıklı insan deneklerin kanında saptanabilir olmadığı belirtilmiştir. Yapılan deneysel araştırmalar neticesinde, uzun süreli iskemi ve reperfüzyon sonrasında, mitokondriyal disfonksiyona yatkın hale gelebileceği ve bu

durumunda sitozol içine sitokrom c salınımına neden olabileceği bildirilmiştir(Marenzi vd.,2016).

Hücresel solunumu sağlayan önemli bir unsur olduğu belirtilen Sitokrom c'nin temel görevinin, mitokondriyal iç zarın elektron taşıma zincirine dahil olması ve enerji iletim yolları için anahtar bileşenler olan, adenozintrifosfat(ATP) üretiminden, apoptoza (programlanmış hücre ölümü indüksiyonu) kadar uzanan hücresel süreçler için gerekli olan her yerde bulunan hemoproteinler olduğu gösterilmiştir(Verissimo ve Daldal, 2014).

OxPhos(mitokondriyal oksidatif fosforilasyon) sisteminin, hücresel enerjinin büyük çoğunluğunu ürettiği, fakat aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve apoptozun oluşumunda da rol oynadığı ve Sitokrom c (Cytc) ve sitokrom c oksidaz (COX) 'in, memeliler için önerilen hız sınırlayıcı reaksiyon olan, (ETC) elektron taşıma zincirinin son adımını temsil ettiği belirtilmiştir.

Enerji eksikliği ve oksijen yetersizliğine bağlı gelişen iskemi için, tek tedavinin, kan akışının hızlı restorasyonu olduğu, bununla birlikte, eşzamanlı olarak, iskemik strese maruz kalmış dokuya oksijen beslemesinin yeniden sağlamasına yönelik yapılacakların, büyük hasara neden olduğu belirtilmiştir. Oluşan bu sürecin sonunda da inme, kardiyak arrest/resüsitasyon, kalp krizi, myokard hasarı, akut tübüler nekroz ve neonatal hipoksik/resüsitasyon durumlarıda dahil olmak üzere bir çok klinik bozuklukla ilişkili, morbidite ve mortalitenin kötüleşmesine neden olabileceği ifade edilmiştir(Hüttemanna vd.,2013).

Sitokrom c'nin kalp krizi hastalarında, cTn düzeyleri tarafından sağlanan belirteçlere ek olarak, tamamlayıcı tanısal ve prognostik bilgi sağlayabilen mitokondriyal disfonksiyonun potansiyel bir biyobelirteci gibi göründüğü bildirilmiştir. Kalp kasında (myokard) gelişen nekrozun, Cytc enzimatik salınımı ile tahmin edilebilmesine rağmen, fonksiyonel olarak bozulma miktarın klinik uygulamada kolayca değerlendirilmesinin mümkün olmayabileceği söylenmiştir.

Hücre içi kalsiyum yüklenmesine ve mitokondriyal disfonksiyona yatkınlık oluşturup, hücre nekrozuna ek olarak miyokardiyal kontraktilite bozukluğuna katkıda bulunabilen iskemi ve reperfüzyon fenomeni için, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir. Bilinen ve altta yatan mekanizma haricinde, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasının ardındansüreci sitokrom c salınımının izlediği ve bu sebepten mitokondriyal disfonksiyonun bir belirteci olarak kabul edilebileceği şeklinde tanımlama yapılmıştır(Marenzivd.,2016).

2.10.3. Kaspaz 3 (Cas3)

Genel olarak tüm kaspazlar olarak bakıldığında; sistein proteazlar oldukları ve aspartik asitten sonraki peptid bağını kırdıkları belirtilmiştir. Hücrede inaktif olmalarına rağmen, proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirdikleri ve yüz farklı hedef proteini keserek apoptoza sebep oldukları bildirilmiştir. 1- Başlatıcı kaspazlar; (Kaspaz 2, 8, 9, 10) , 2- Efektör kaspazlar (Kaspaz 3, 6, 7) , 3- İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz 1, 4, 5, 11, 12, 13, 14) olmak üzere inflamasyonda ve apoptozdaki işlevlerine göre 3 tip oldukları gösterilmiştir. DNAreplikasyonu için gerekli enzimleri inaktive ettikleri, hücre iskeleti proteinlerini de keserek, hücre zarının tomurcuklanmasına neden oldukları belirtilmiştir (Adams ve Cory, 2001).

Kaspazların genel olarak, apoptotik hücre ölümüne dahil olan sistein bağımlı Aspartate - yönelimli proteazların bir ailesini oluşturdukları ve kaspaz-3 ve -7'nin, hücre ölümünü teşvik eden proteazlar olduğu bildirilmiştir. Kardiyomyosit kaspazlarının sadece gelişim sırasında ifade edildiği, bunun da organ olgunlaşma sürecine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Kaspaz 3 normalde, başlatıcı kaspazların akış aşağısında işlev gördüğü için, silinmesinin de kalp kası proliferasyonunu bozabileceği ifade edilmiştir(Cardona vd., 2015).

Kaspaz 3 aktivasyonuna genellikle apoptotik hücrelerde sitokrom c sızıntısının eşlik ettiği ve bu duruma bağlı olarak, aktiv kaspaz 3'ün, normal işlevinin apoptotik hücrelerde genomik DNA'yı parçalamak olan, aşağı akış efektörü endonükleaz G

aracılığı ile kalıcı genetik kararsızlığı indükleyerek insan hücrelerinde ve farelerde onkojenik dönüşümü teşvik edebileceği belirtilmiştir.

Miyokardiyal hücresel apoptoz ile ilgili kritik bir rol oynadığı belirtilen Kaspaz 3 aktivasyonu ile ilgili olarak, Bax ile ilgili proapoptotik bir protein olduğu, mitokondriyal dış zarın geçirgenliğini indükleyip, sitoplazmaya proapoptotik faktörlerin salınmasına sebep olan bir duruma yol açtığı bildirilmiştir. Bunun tam tersine, anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'nin de, mitokondriyal hasarı ve hücresel apoptozu azalttığı ifade edilmiştir(Liu vd., 2016).

Kaspaz 3'ün, hücresel işlev ve hayatta kalma için anahtar görevi gören çeşitli proteinleri proteolitik olarak parçalayarak, apoptotik hücre ölümü sırasında önemli bir rol oynadığı ve PARP-1(poli ADP riboz polimeraz 1) için, CASP3'ün ana substratı olduğu belirtilmiştir. CASP3'ün, apoptoz başladığı zaman, PARP-1'in enzimatik aktivitesini inaktive etmek için onu iki parçaya ayırdığı veDNA parçalanması yoluyla hücre apoptozunu indükleyebilen bir tür endonükleaz olanPARP-1 aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir(Linvd., 2016).

Bir çok araştırmada, miyokardiyal enfarktüslü bölgeye yakın olan sınır bölgesinde kardiyomiyositlerin apoptotik ölümünün ciddi kayba yol açtığı, bu kardiyomiyosit kaybının dakardiyak disfonksiyonu şiddetlendirdiği ve hatta kalp yetmezliğine, daha ileri düzeyde de mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir. İskemik kalp hastalığının tedavisinde anahtar bir yaklaşım olan kardiyak onarım ile ilgili olarak, Kalp krizinin erken evresinde kardiyomiyosit apoptozunun başladığı erken evrede, inhibisyonunu hedeflemek, enfarktüs boyutunu küçültmek ve teşvik etmek için, kritik öneme sahip olduğu ve bu tespitinde cas 3 tespiti ile belirlenebileceği ifade edilmiştir(Sun vd., 2017).

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile klinikte bradiaritmi vb. durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir katekolamin olan isopretrenolün, kalp krizi oluşturması ile tedavi olarak verilen euganol ve resveratrolun, alternatif ve destekleyici tedavi olarak kullanılabilirliğinin tespit edilmesi, homosistein verilerek oluşturulan myokard hasarı grubunda tedavi olarak verilen garlik ekstraktı ve resveratrolun myokardiyal hasarın

tedavisi ve koruyuculuğunun tespit edilmesi, bunun içinde genetik, histopatoloik ve biyokimyasal düzeyde araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek sonuçlar çerçevesinde kalp krizi ve hasarı sonrasında uygulanan alternatif tedavilerle hasarın giderilebilme boyutuortaya konmaya çalışılarak, TAT uygulamalarının etkinliğinin kalp krizi ve bağlantılı raatsızlıklardaki başarı düzeyi, olası avantaj ve dezavantajları ile belirlemeye çalışılacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (AKUHADYEK) AKUHADYEK-116-19nolu etik kurul raporu alınarak ugulamalar gerçekleştirilmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada kullanılan ratlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiş ve çalışma deney hayvanları merkezinde yürütülüp tamamlanmıştır.

Bu çalışmada 60 adet Sprague-Dawley cinsi, 3-3, 5 aylık 280-380 g erkek rat kullanılmıştır ve 60rat ile tamamlanmıştır. Ratlar beslenmesi standart bir diyetle yapılmıştır ve içme suları çalışmada belirtilen şekilde belli zamanlarda sınırlandırmalar yapılmıştır. Tüm deney gruplarında çevresel şartlar kontrol altında tutulmuştur (12saat/12saat aydınlık/karanlık siklüsü, 25-28 °C ortam ısısı).

Çalışma prosedürüne göre 60 adet erkek rat aşağıda belirtildiği şekilde 3 ana grup ve daha sonra toplamda 9 grup olacak şekilde subgruplar oluşturularak sınıflandırılmıştır.

Grup 1 Kontrol grubu (n=8): Kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamış olup günlük yaşam şartları korunmuştur.
Grup 2 İsopretrenol ile MI oluşturulması (n=26):İsopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulan grup
Grup 3 Homosistein ile Myokard hasarı oluşturulması (n=26): Homosistein verilerek deneysel myokard hasarı oluşturulan grup
Grup 4 grup 2 içerisinde kontrol grubu (n=6):İsopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulan fakat hiçbir tedavi uygulanmayan grup

Grup 5 grup 3 içerisinde kontrol grubu (n=6): Homosistein verilerek deneysel myokard hasarı oluşturulan fakat hiçbir tedavi uygulanmayan grup

Grup 6 grup 2 içerisinde tedavi amaçlı Euganol verilmesi (n=10):İsopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulup, tedavi olarak intraperitoneal Euganol uygulanan grup

Grup 7 grup 2içerisinde tedavi amaçlı Resveratrol verilmesi (n=10):İsopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulup, tedavi olarak intraperitoneal Resveratrol uygulanan grup

Grup 8 grup 3 içerisinde tedavi amaçlı garlik ekstraktı verilmesi (n=10): Homosistein verilerek deneysel myokard hasarı oluşturulup, tedavi olarak oral garlik ekstraktı uygulanan grup

Grup 9 grup 3 içerisinde tedavi amaçlı resveratrol verilmesi (n=10): Homosistein verilerek deneysel myokard hasarı oluşturulup, tedavi olarak intraperitoneal Resveratrol uygulanan grup 60 adet Sprague-Dawley cinsi erkek ratlardan; 26 adet isopretrenol ile deneysel kalp krizi oluşturulan, 26 adet homosistein ile deneysel myokard hasarı oluşturulan ve 8adet rat, hepsi erkek olmak üzere kontrol grubu olarak ayrılmış böylece 3 ana grup oluşturulmuştur.

Grup 1'de yer alan 8 adet kontrol grubu ratlara herhangi bir işlem uygulanmamış olup günlük yaşam şartları korunmuş, hiçbir hastalık veya tedavi uygulanmamıştır.

Grup 2'deyer alan 26 adet rat, hepsi erkek, bu ana grup içerisinde yer alan tüm ratlara uygulanan tedaviler sonlandırıldığında 24 saat ara ile 2 doz ve subcutan (cilt altı) olarak, 30 mg/gün/rat olacak şekilde isopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulmuştur.
Grup 2 içerisinde yer alanGrup 4 olarak adlandırılan, 6 adet erkek rattan oluşan grup sadece kontrol grubu olarak ayrılmış ve intraperitoneal isopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulmuş fakat hiçbir tedavi uygulanmamıştır.

Grup 2 içerisinde yer alan Grup 6 olarak adlandırılan, 10adet erkek rattan oluşan gruba, tedavi olarak, 7 gün boyunca günde bir kez olmak üzere 48 mg/gün intraperitoneal Euganol uygulanıp, 7. gün sonunda 24 saat ara ile 2 doz ve subcutan (cilt altı) olarak, 30 mg/gün/rat olacak şekildeisopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulmuştur.

Grup 2 içerisinde yer alan, Grup 6 olarak adlandırılan, 10 adet erkek rattan oluşan gruba, 14 gün boyunca günde 1 kez olarak 6 mg/kg intraperitoneal Resveratrol tedavi olarak uygulanmış ve 14 günün sonunda 24 saat ara ile 2 doz ve subcutan (cilt altı) olarak, 30 mg/gün/rat olacak şekilde isopretrenol verilerek deneysel kalp krizi oluşturulmuştur.

Grup 3'teyer alan 26 adet rat, hepsi erkek, bu ana grup içerisinde yer alan tüm ratlara uygulanan tedaviler ile birlikte 5 hafta boyunca, içme suyuna 4 mg/kg oral yoldan (ağızdan) uygulama şeklinde içme suyuna homosistein eklenerek, deneysel olarak myokard hasarı oluşturulmuştur.

Grup 3 içerisinde yer alan, Grup 5 olarak adlandırılan, 6 adet erkek rattan oluşan grup sadece kontrol grubu olarak ayrılmış ve 5 hafta boyunca, içme suyuna 4 mg/kg oral yoldan(ağızdan) uygulama şeklinde içme suyuna homosistein eklenerek, deneysel olarak myokard hasarı oluşturulmuştur.

Grup 3 içerisinde yer alan, Grup 8 olarak adlandırılan, 10 adet erkek rattan oluşan gruba, 6 hafta boyunca hergün, 0,2g/ml/gün/rat olacak şekilde içme suyuna garlik ekstraktı tedavi olarak uygulanmış ve 5 hafta boyunca, içme suyuna 4 mg/kg oral yoldan(ağızdan) uygulama şeklinde içme suyuna homosistein eklenerek, deneysel olarak myokard hasarı oluşturulmuştur.

Grup 3 içerisinde yer alan, Grup 9 olarak adlandırılan, 10 adet erkek rattan oluşan gruba, 14 gün boyunca günde 1 kez olarak 6 mg/kg intraperitoneal Resveratrol tedavi olarak uygulanmış ve 5 hafta boyunca, içme suyuna 4 mg/kg oral yoldan (ağızdan) uygulama şeklinde içme suyuna homosistein eklenerek, deneysel olarak myokard hasarı oluşturulmuştur.

Grup 2 olarak ayrılan ve deneysel olarak intraperitoneal isopretrenol uygulayarak kalp krizi oluşturulan grupta yer alan ratlara, 14. günün sonunda isopretrenol uygulaması tamamlandıktan sonra, inhalasyon anestezi uygulanmış ve ratlarsırtüstü yatırılmış ve operasyon masasına dört ekstremitelerinden tespit edilmiştir. Tespitleme işlemi

tamamlandıktan sonra batın ve toraks açılıp, intrakardiyak yöntemle heparinli ve heparinsiz enjektörlere, biyokimyasal analizler için, 5ml kan alınıp tüplere konulmuş ve kardiyak doku örnekleri de patolojik incelemeler için alınıp, fiksasyon için %10'luk formalin (%40'lık formaldehit su çözeltisi) solüsyonuna konulmuştur. Ayrıca genetik analizler içinde kardiyak doku örnekleri alınıp, uygun ependorflara konulduktan sonra, alınan doku örnekleri azot tankına konulup, laboratuara götürülüp, analiz gününe kadar -80 derecede saklanmıştır.

Grup 3 olarak ayrılan ve deneysel olarak oral yoldan homosistein uygulanarak myokard hasarı oluşturulan grupta yer alan ratlara, 5. haftanın bitiminde homosistein ve diğer tedavilerin uygulanması tamamlandıktan sonra, inhalasyon anestezi uygulanmış ve ratlar sırtüstü yatırılmış ve operasyon masasına dört ekstremitelerinden tespit edilmiştir. Tespitleme işlemi tamamlandıktan sonra batın ve toraks açılıp, intrakardiyak yöntemle heparinli ve heparinsiz enjektörlere, biyokimyasal analizler için, 5ml kan alınıp tüplere konulmuş ve kardiyak doku örnekleri de patolojik incelemeler için alınıp, fiksasyon için %10'luk formalin (%40'lık formaldehit su çözeltisi) solüsyonuna konulmuştur. Ayrıca genetik analizler içinde kardiyak doku örnekleri alınıp, uygun ependorflara konulduktan sonra, alınan doku örnekleri azot tankına konulup, laboratuara götürülüp, analiz gününe kadar -80 derecede saklanmıştır. Tüm bu işlemler tamamlandıktan sonra ratlar sakrifiye edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada, 60 hayvandan veri toplanmıştır. Toplanan verilerin analizinde yedi grup içeren değişkenler için Tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) uygulanmıştır. Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18. 0 programı ile analiz edilmiştir ve sonuçlar ortalama± standart sapma olarak ifade edilmiştir, $p<0.05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir.

Patolojik incelemede gruplar arası sürekli ve çok değişkenli karşılaştırmalar dağılımlara göre Anova testi kullanılarak yapılmıştır. Anovatestine göre istatistiksel fark gözlenen gruplar arası farklılığı göstermek için de, gruplar arasında farklılık olup olmadığını

belirlemek amacıyla n sayıda ortalamanın ikili karşılaştırmalarını yapmak için geliştirilmiş bir istatistiksel anlamlılık ve çoklu karşılaştırma sınaması olan Dunkan-testi kullanılmıştır ve p<0, 05'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Biyokimyasal Analizler

3.4.1. LDL (Low-density lipoprotein) Ölçüm Yöntemi

LDL seviyelerinin tespiti için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel içeren tüplere alınmıştır. Bu tüpler Serum eldesi (serumdan yapılan testlerde) kullanılır. Pıhtılaşmayı hızlandırmak için silikon ve mikronize silica parçacıkları ile kaplıdır. İç yüzeyin üzerindeki beyaz filmdeki parçacıklar, tüpler ters çevrilerek karıştırıldığında pıhtılaşmayı etkinleştirir. Çoğu serum tüplerinin duvarlarındaki silikon kaplama kırmızı hücrelerin tüp duvarlarına yapışmasını azaltır. Daha sonra alınan örnekler 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları alınıp analiz yapılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz aşamasında ise LDL seviyeleri, Roche integra 400 plus cihazında , Roche marka kitler ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar mg/dl olarak değerlendirilmiştir ve değerlendirme yapılırken normal referansaralığı değeri 0 – 100 olarak kabul edilmiştir.

3.4.2. LDH (Laktat Dehidrogenaz) Ölçüm Yöntemi

LDH seviyelerinin tespiti için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra alınan örnekler 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları alınıp analiz yapılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz aşamasında ise LDH seviyeleri, Roche integra 400 plus cihazında , Roche marka kitler ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar U/L olarak değerlendirilmiştir ve değerlendirme yapılırken normal referansaralığı değeri 135 – 225olarak kabul edilmiştir.

3.4.3. CK (Kreatin Kinaz) Ölçüm Yöntemi

Kreatin Kinaz seviyelerinin tespiti için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra alınan örnekler 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları alınıp analiz yapılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz aşamasında ise CK seviyeleri, Roche integra 400 plus cihazında , Roche marka kitler ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar U/L olarak değerlendirilmiştir ve değerlendirme yapılırken normal referansaralığı değeri 26 – 308olarak kabul edilmiştir.

3.4.4. CK-MB (Kreatin KinazMyokard Band) Ölçüm Yöntemi

Kreatin Kinaz Myokard Bandseviyelerinin tespiti için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra alınan örnekler 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları alınıp analiz yapılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz aşamasında ise CK-MB seviyeleri, Roche integra 400 plus cihazında , Roche marka kitler ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlar U/L olarak değerlendirilmiştir ve değerlendirme yapılırken normal referansaralığı değeri 0-24olarak kabul edilmiştir.

3.4.5. TnI (Troponin I) Ölçüm Yöntemi

Troponin Iseviyelerinin tespiti için kullanılacak olan kan örnekleri, (SST) Separatör jel içeren tüplere alınmıştır. Daha sonra alınan örnekler 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilmiş ve serum kısımları alınıp analiz yapılıncaya kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz aşamasında ise TnI seviyeleri, Roche integra 400 plus cihazında , Roche marka kitler ile çalışılmıştır (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland). Sonuçlarng/mLolarak değerlendirilmiştir ve değerlendirme yapılırken normal referansaralığı değerin< 0, 06 olarak kabul edilmiştir.

3.5. Patolojik İnceleme

Patolojik incelemeler için alınan kalp dokusukesilerek iki eşit parçaya bölünmüştür. Kardiyak doku örnekleri tamponlu nötral % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilmiştir. Dokular trimlenerek doku takip kasetlerine aktarılmış ve dokular 8 saat süreyle akan suda yıkanmıştır. Doku takip cihazı ile (Leica TP 1020) dereceli alkol serilerinden ve ksilenden geçirilerek parafinde bloklanmıştır. Rotary mikrotomla (Leica RM 2155) 6-8 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler (H&E) Hematoksilen eozin ile boyanmıştır. Zeiss ICC 5 kamera, ZEN görüntüleme yazılımı ile ışık mikroskobunda (Zeiss Axiolab. A1) değerlendirilmiş ve gerekli görüldüğünde dijital kamera ile mikroskobik olarak görüntüler alınmıştır.

3.6. Genetik Analizler

3.6.1. Dokudan RNA İzolasyonu

30 mg doku RNAase free ependorflara tartılmıştır. 300 µlLysis Buffer Solüsyonu eklenmiş, preslenerek parçalanmış ve10 sn. vortekslenmiştir. 600 µl Proteinaz K solüsyonu eklenmiş ve 24, 5°C de 10 dk inkübe edilmiştir. 10 dk. 12. 000 g' de +4 ° C de santrifüj edilmiş ve yeni RNAase free tüplere aktarılmıştır. 450 µlethanol (96-100 %) eklenmiş ve pipetlenmiştir. 700 µl solüsyondan alınarak filtreli coloumn tüplere aktarılmıştır. 1 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir. Çıkan tüpün alt kısmı dökülüp, üst kısmına kalan solüsyon aktarılmıştır. 1 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir.

700 µl Wash Buffer 1 solüsyonu eklenmiştir. 1 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir, alt kısmı dökülmüştür. 600 µl Wash Buffer 2 solüsyonu eklenmiştir. 1 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir, alt kısmı dökülmüştür. 250 µl Wash Buffer 2 solüsyonu eklenmiştir. 2 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir, alt kısımları yeni RNAase free ependorflarla değiştirilmiştir. 100 µl Nuclease-free water eklenmiştir, 2 dk. 12. 000 g'de +4 ° C de santrifüj edilmiştir. Daha sonra tekrar 1 dk. 12. 000 g'de

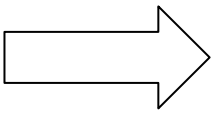
+4 ° C de santrifüj edilmiştir. İzole edilen RNA ‘lar -80 ° C de saklanmıştır. Bu çalışmanın tüm aşamaları buz üzerinde yapılmıştır.

Lysis Buffer Solüsyonu:1200µlLysis Buffer Solüsyonu
25µl Mercaptoethanol
Proteinaz K solüsyonu:10 µl Proteinaz K
590 µl Water
Wash Buffer 1 solüsyonu:8µl Wash Buffer 1
2µl ethanol
Wash Buffer 2 solüsyonu:4600µl Wash Buffer 2
7800 µl ethanol

3.6.2. Real Time PCR Analizleri

Her bir kuyu için 10 µl SYBR green master mix (Promega) , 2 µl Primer karışımı (Forward ve Reverse, 10 pmol) , 2µl cDNA ve 6 µl DNA içermeyen distile sudan alınıp bir PCR reaksiyon ortamı hazırlanmıştır. Real-time mikroplate üzerindeki kuyucuklara 2 µl cDNA örnekleri dağıtıldıktan sonra, hazırlanan bu karışım eklenmiştir. Ardından PCR mikroplate film ile kaplanarak, 1500 rpm’de 5 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Light cycler Roche 480 cihazında aşağıdaki reaksiyon basamakları izlenerek real-time PCR gerçekleştirilmiştir. Kullanılan RT-QPCR Protokolü (beta aktin, cyc ve cas 3 genleri için) için;

Reaksiyon basamakları ise şöyledir;
Pre-inkübasyon: 95°C 5 dakika
Amplifikasyon: 95°C 15 saniye
Bağlanma: 60 °C 30 saniyeuygulanmıştır
Uzama: 72°C 30 saniye



40 döngü şeklinde

3.6.3. cDNASentezi

Elde edilen RNA'ların nanodrop cihazında ölçümü yapılmıştır. Cihazda ölçülen değerler ng/ µl cinsinden olduğu için reaksiyon 20 ng'dan kurulmuştur. Gerekli hesaplamalar yapılmıştır.

Her bir örnek için;

Hesaplama

1µl (cihazda ölçülen değer) ng

X1000 ng

X= 1000/ (cihazdaölçülendeğer) µl şeklinde yapılmıştır.

cDNAStandart Reaksiyon (1 örnek için)

10X RT Buffer---------- 2 µl

25X dNTPMix (100 mM) ---------- 0. 8µl

10X RT RandomPrimers----------2 µl

MultiScribe™ ReverseTranscriptase----------1 µl

Nuclease-free H2O----------4,2 µl

Reaksiyon kaç örnek ise yukarıdakibirim değer o sayıyla çarpılacak şekilde hesaplanmıştır. 1. 5 mL' lik ependorf tüpe konup, hazırlanan mix eşit bir şekilde kuyucuklara dağıtılmıştır.

1 örnek başına Master Mix karışımı totalde 10µl olduğundan her bir örneğin RNA eklenip, ardından total hacim su ile 20 µl'ye çıkarılmıştır.

Data sheete göre sıcaklık ve süre değerleri cihaza girilmiştir.

Settings	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4
Temp.	25°C	37°C	85°C	4°C
Time	5 minutes	120 minutes	10minutes	∞

Primerlerin Sulandırılması ise data sheet'e göre uygulanmıştır. Hazırlanan stok primerler 10 µM'olacak şekilde dilüe edilmiştir.

3.6.4. Kullanılan Primerler

Gen	Primer	NCBI No.
BETA AKTİN FORWARD	5'-ACAACCTTCTTGCAGCTCCT- 3'	NC 005111. 4
BETA AKTİN REVERS	5'-CTGACCCATACCCACCATCA- 3'	
CYC FORWARD	5'-GCCTGATTGGGAGTGGTACT- 3'	K00750. 1
CYC REVERSE	5'-AGTGCTTTCACCTAGACCACGG-3'	
CAS3 FORWARD	5'-GGACAGCAGTTACAAAATGG- 3'	NM_012922
CAS3 REVERSE	5'-CGGCAGGCCTGAATGATGAA- 3'	

3.6.5. Data Analizleri

Analiz LightCycler 480 cihazının 465-510 kanalı kullanılarak yapılmıştır.Rölatif kantitasyon analizi ile elde edilen değerler (Target gene / referans gen) kullanılarak, hedef genlerin mRNA ekspresyon düzeylerinin değişim oranları 2 - ΔΔCt metodu ile hesaplanarak grafik oluşturulmuştur (Pfaffl 2001).Hesaplamada ΔΔCt= (Ct hedef gen-Ct App) denek grubu- (Ct hedef gen-Ct App) kontrol grubu formülünden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Tablo 4.1. Homosistein verilen deneklerin tüm biyokimyasal sonuçları

GRUPLAR	LAKTAT DEHİDROGENEZ (135-225)	LDL Kolesterol (0-100)	CK KREATİNİN KİNAZ (26-308)	CK-MB (0-24)	TROPONİN (< 0. 06)
HOMOSİSTEİN GRUBU GARLİC 1					
HG1	506	13	295	529, 32	0, 907
HG2	505	10	328	472, 51	5, 87
HG3	360	10	221	391, 71	1, 61
HG4	366	10	184	286, 12	3, 09
HG5	462	9	296	442, 77	16, 99
HG6	446	10	328	426, 59	13, 00
HG7	329	12	184	301, 95	2, 45
HG8	501	9	313	495, 60	2, 54
HG9	468	13	322	534, 35	2, 05
HG10	556	10	375	547, 68	9, 03
HOMOSİSTEİN GRUBU KONTROL					
HK1	701	7	695	650, 97	>25, 00
HK2	370	5	188	341, 22	0, 632
HK3	480	6	268	484, 94	1, 90
HK4	263	8	192	278, 48	2, 37
HOMOSİSTEİN RESVERATROL GRUBU					
HR1	283	7	232	311, 29	14, 41
HR2	212	4	148	263, 44	0, 652
HR3	174	5	124	189, 77	0, 275
HR4	272	6	208	313, 94	8, 13
HR5	359	3, 87	287	265, 99	5, 36
HR6	147	6	134	202, 47	2, 32
HR7	561	6	266	497, 91	0, 380
HR8	1162	5	1011	684, 21	>25, 00
HR9	403	6	239	370, 45	3, 07
HR10	379	9	237	366, 62	1, 94
HOMOSİSTEİN GRUBU					
SADECE HOMOSİSTEİN VERİLENLER					
H SH1	324	6	191	289, 07	3, 24
H SH2	824	5	426	658, 69	>25, 00
H SH3	816	4	384	691, 29	3, 05
H SH4	1620	4	668	1269, 45	6, 30
H SH5	324	3, 87	223	269, 73	5, 83
H SH6	407	4	285	333, 26	>25, 00

Tablo 4.2.İsopretrenol verilen deneklerin tüm biyokimyasal sonuçları

İSOPRETRENOL GRUBU					
İ E1	665	21	158	259, 35	4, 72
İ E2	935	17	252	442, 58	6, 08
İ E3	2037	19	400	675, 66	3, 48
İ E4	1640	19	456	355, 09	7, 34
İ E5	631	35	137	189, 75	5, 60
İ E6	939	16	358	582, 49	3, 90
İ E7	1560		868	584, 00	>25, 00
İ E8	549	18	1234	257, 34	2, 66
İ E9	734	19	399	373, 18	7, 36
İ E10	1440		1406	437, 35	21, 55
İSOPRETRENOL GRUBU RESVERATROL					
İ R1	3410		572	990, 39	6, 95
İ R2	775	19	350	312, 12	22, 73
İ R3	793	24	457	256, 71	11, 92
İ R4	2408	18	455	719, 81	3, 53
İ R5	1922	12	294	493, 81	6, 38
İ R6	513	22	225	185, 97	5, 62
İ R7	990	21	205	253, 91	18, 77
İ R8	809		295	206, 99	6, 59
İ R9	982		480	482, 68	4, 56
İ R10	1175	26	319	560, 12	2, 33
İSOPRETREONOL SADECE İSOPRETRENOL V.					
İ İSO1	1338	13	449	712, 39	4, 46
İ İSO2	2678	16	590	975, 55	17, 43
İ İSO3	2279	12	532	939, 85	2, 75
İ İSO4	1137	13	284	484, 16	3, 53
İ İSO5	2623	11	465	743, 34	14, 41
İ İSO6	1473	11	308	491, 79	10, 89
İSOPRETRENOL KONTROL GRUBU					
İ K1	1888	4	884	1212, 37	10, 34
İ K2	647	9	410	566, 44	1, 67
İ K3	2865	7	1040	1945, 60	1, 32
İ K4	989	6	544	869, 18	4, 26

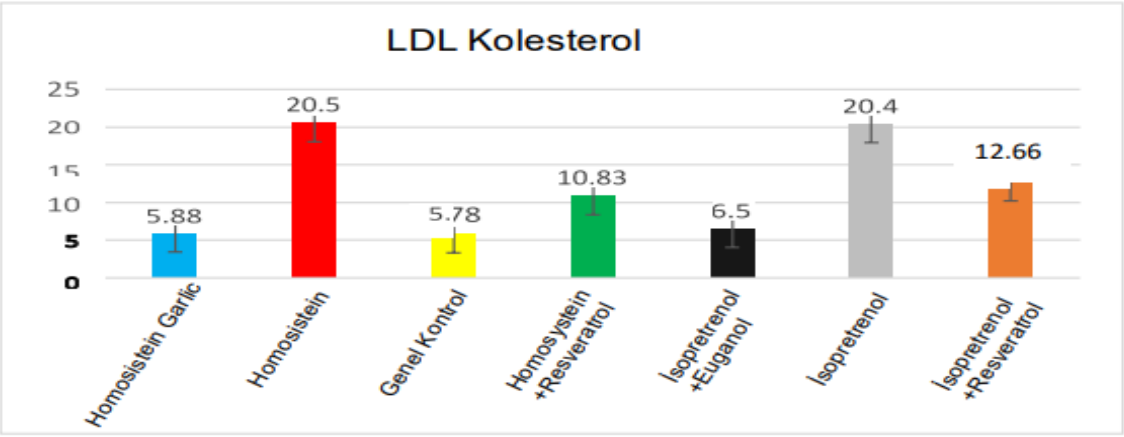
Tablo 4.3. LDL Kolestrol değerlerinin karşılaştırılması.

	$\bar{x}$	Std. Sapma	F	P
Homosistein Garlic	5, 88	2, 48		
Homosystein	20, 5	6, 04		
Genel Kontrol	5, 78	1, 49		
Homosistein Resveratol	10, 83	132	41, 171	0, 000
İsopretrenol Euganol	6, 5	1, 43		
İsopretrenol	20, 4	3, 74		
İsopretrenol Resveratol	12, 66	1, 86		

p>0, 05

Tablo 4.3'deki sonuçlar dikkate alındığında grupların ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p>0, 05).

Tabloya göre LDL kolesterol açısından, homosystein ve isopretrenolverilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin verilen etken isopretrenol ve homosystein uygulaması ile LDLdeğerleri bazında gerçekleştiği, homosysein+ garlikve isopretrenol+eugenol verilen ratlarda LDL kolesterol değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Her iki hastalık oluşturma etkenine karşı uygulanan tedavi amaçlı resveratrolün iyileştirici etkisi garlik ve eugenol uygulamasına karşı daha az başarılı bulunmuştur. Sarımsak etken maddesi olarak garlik ektratı ve karanfil etken maddesi olan eugenolun belirteçleri düşürmede ki etkisi belirgin olarak gözlemlenmiştir.



Grafik 4.1. LDL Kolesterol

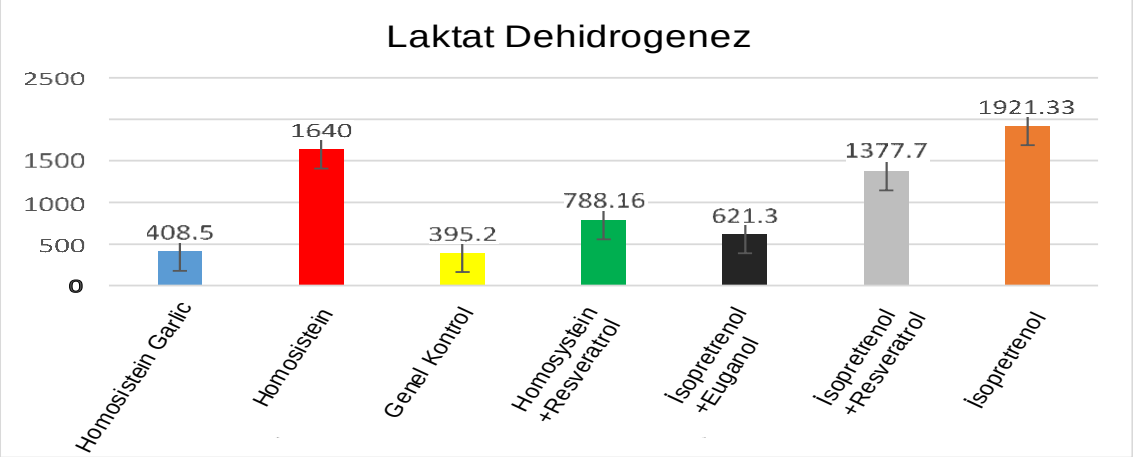
Tablo 4.4. Laktat Dehidrogenez değerlerinin karşılaştırılması.

	$\bar{x}$	Std. Sapma	F	P
HomosisteinGarlic	408, 5	74, 86		
Homosistein	1640	662, 42		
GenelKontrol	395, 2	296, 07		
HomosisteinResveratol	788, 16	441, 09	10, 723	0, 000
İsopretrenolEuganol	621, 3	218, 94		
İsopretrenolResveratol	1377, 7	919, 67		
İsopretrenol	1921, 33	685, 45		

p>0, 05

Tablo4.4'deki değerleri incelediğimizde grupların ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p>0, 05).

Tabloya göre Laktat dehidrogenez açısından, homosystein veisopretrenol verilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin verilen her iki etken ile gerçekleştiği özellikle isopretrenolün kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin etkili olduğu görülmüştür.Homosysein+ garlik ve isopretrenol+eugenol verilen ratlarda Laktat dehidrogenez değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür.Her iki hastalık oluşturma etkenine karşı uygulanan tedavi amaçlı resveratrolün iyileştirici etkisi aynı kolesterolde olduğı gibi garlik ve eugenol uygulamasına karşı daha az başarılı bulunmuştur.



Grafik 4.2. Laktat Dehidrogenez

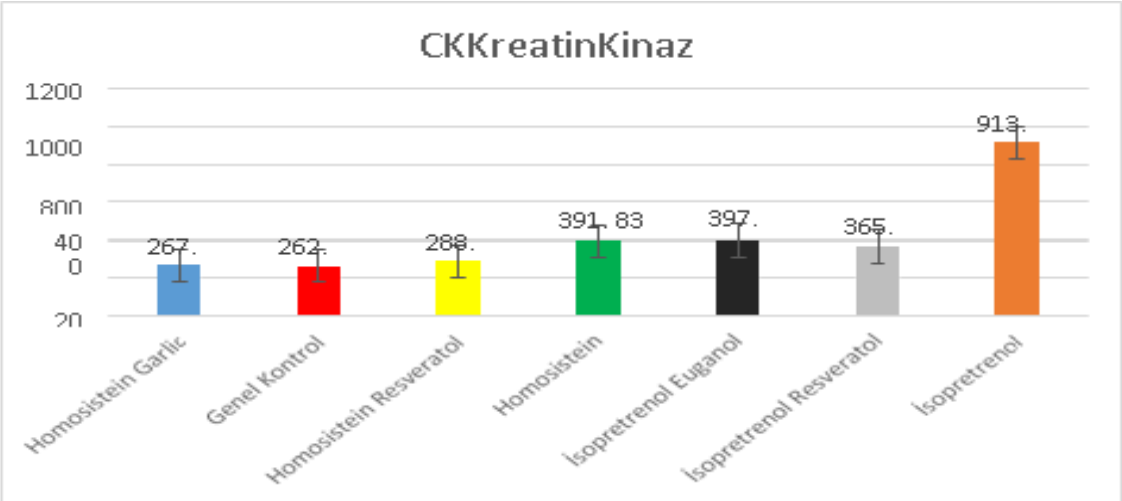
Tablo 4.5. CK Kreatenin Kinaz değerlerinin karşılaştırılması.

	$\bar{x}$	Std. Sapma	F	P
HomosisteinGarlic	267, 2	67, 59		
GenelKontrol	262, 12	134		
HomosisteinResveratol	288, 6	259, 90		
Homosistein	391, 83	151, 62	11, 988	0, 000
İsopretrenolEuganol	397, 1	85, 98		
İsopretrenolResveratol	365, 2	120, 24		
İsopretrenol	913, 83	287, 71		

p>0, 05

Tablo 4.5 incelendiğinde grupların ortalamasının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu söyleyebiliriz (p>0, 05).

Tabloya göre CK keratin kinaz açısından, homosystein ve isopretrenol verilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin gerçekleştiği özellikle isopretrenolün kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin olarak etkili olduğu bu değerdeki artışla görülmüştür. CK keratin kinaz açısından verileri genel kontrol seviyelerine en yaklaştıranlar tedavi amaçlı uygulanan homosystein+ garlic ve isopretrenol+resveratrololmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür.Daha önceki değerlerden farklı olarak isopretrenol uygulamasına karşı tedavi amaçlı verilen resveratrol eugenola göre daha başarılı bulunarak değerleri daha fazla düşürüp kontrole yaklaştırmıştır.



Grafik 4.3. CK Kreatenin Kinaz

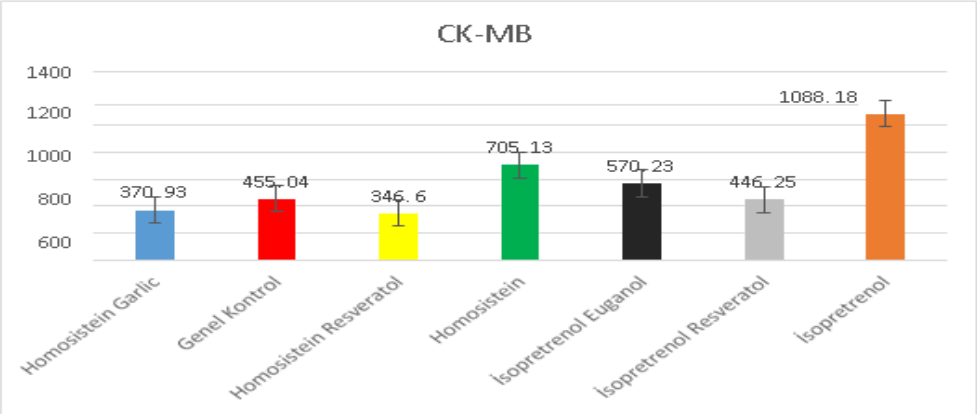
Tablo 4.6.CK-MB değerlerinin karşılaştırılması.

	$\bar{x}$	Std. Sapma	F	P
HomosisteinGarlic	370, 93	84, 89		
GenelKontrol	455, 04	231, 76		
HomosisteinResveratol	346, 6	148, 67		
Homosistein	705, 13	284, 84	8, 515	0, 000
İsopretrenolEuganol	570, 23	142, 78		
İsopretrenolResveratol	446, 25	258, 925		
İsopretrenol	1088, 18	457, 25		

p>0, 05

Tablo 4.6'daki değerleri incelediğimiz de grupların ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (p>0, 05).

Tabloya göre CK-MB değerleri açısından, homosystein ve isopretrenol verilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin gerçekleştiği özellikle isopretrenolün kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin olarak etkili olduğu bu değerdeki artışla görülmüştür.CK-MB açısından verileri genel kontrol seviyelerine en yaklaştıranlar tedavi amaçlı uygulanan homosysein+ resveratrol ve isopretrenol+resveratrol olmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür.Daha önceki değerlerden farklı olarak her iki uygulamaya karşı tedavi amaçlı verilen resveratrol hem eugenola hemde garlik uygulamalarına göre daha başarılı bulunarak değerleri daha fazla düşürüp kontrole yaklaştırmıştır.Üzüm çekirdeği etken maddesi olarak resveratrolün kalp krizi ve hasarına karşı tedavi ediciliği bu değerler bakımından belirgin olarak gözlenmiştir.



Grafik 4.4.CK-MB

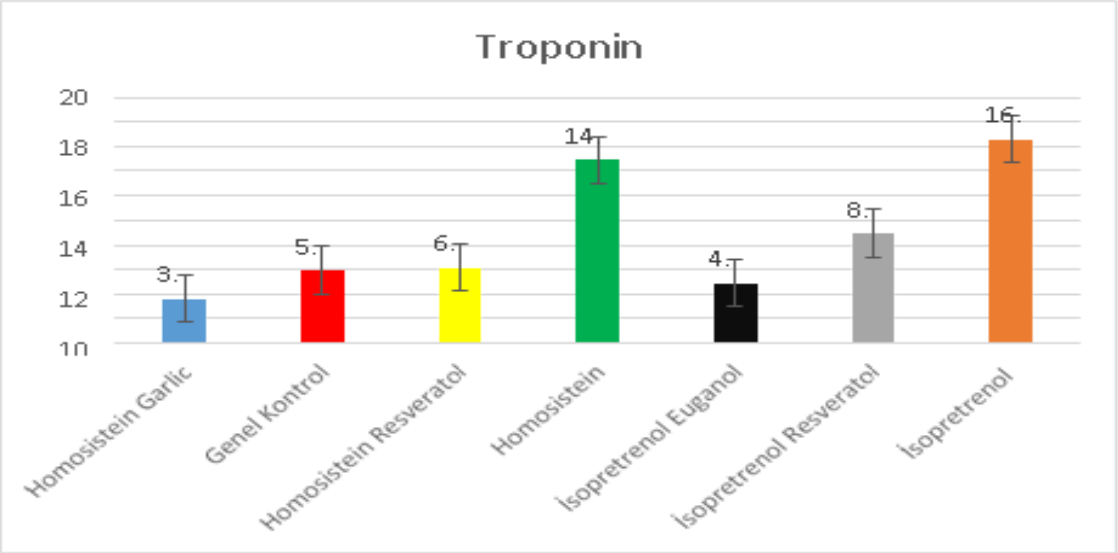
Tablo 4.7. Troponin değerlerinin karşılaştırılması.

	$\bar{x}$	Std. Sapma	F	P
HomosisteinGarlic	3, 64	2, 49		
GenelKontrol	5, 93	8, 30		
HomosisteinResveratol	6, 15	7, 94		
Homosistein	14, 92	9, 18	4,512	0, 001
İsopretrenolEuganol	4, 91	1, 63		
İsopretrenolResveratol	8, 93	6, 78		
İsopretrenol	16, 60	5, 87		

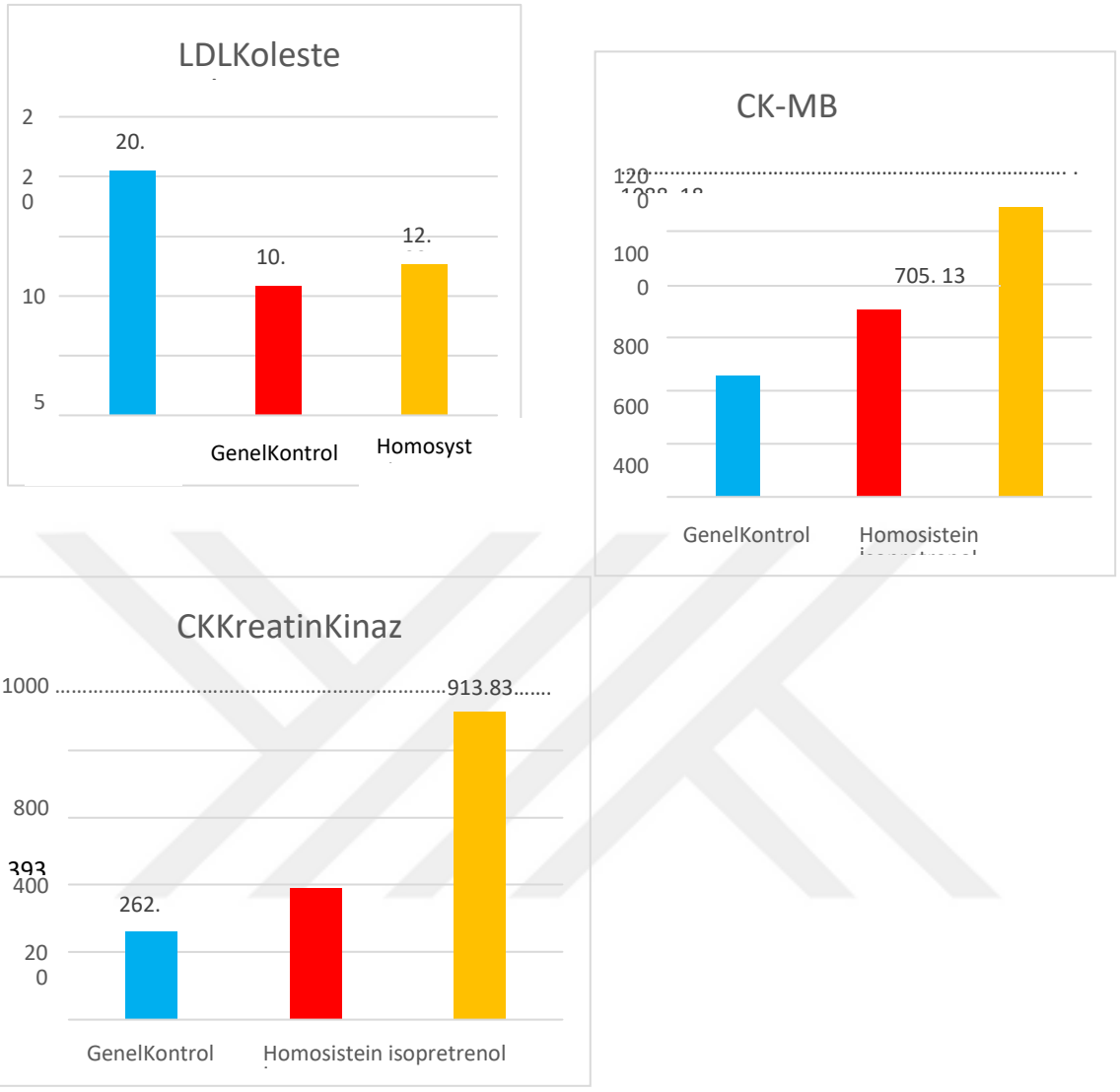
p>0, 05

Tablo 4.7 göz önüne alındığında grup ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p>0, 05).

Tabloya göre Troponin verileri açısından, homosystein ve isopretrenol verilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin gerçekleştiği özellikle isopretrenolün kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin olarak etkili olduğu bu değerdeki artışla görülmüştür.Troponin açısından verileri genel kontrol seviyelerine en yaklaştıranlar tedavi amaçlı uygulanan homosystein+ garlik ve isopretrenol+Eugenol olmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür.Tedavi amaçlı verilen resveratrolün eugenol ve garlik uygulamalarına kıyasla daha az başarılı olduğu görülmektedir.

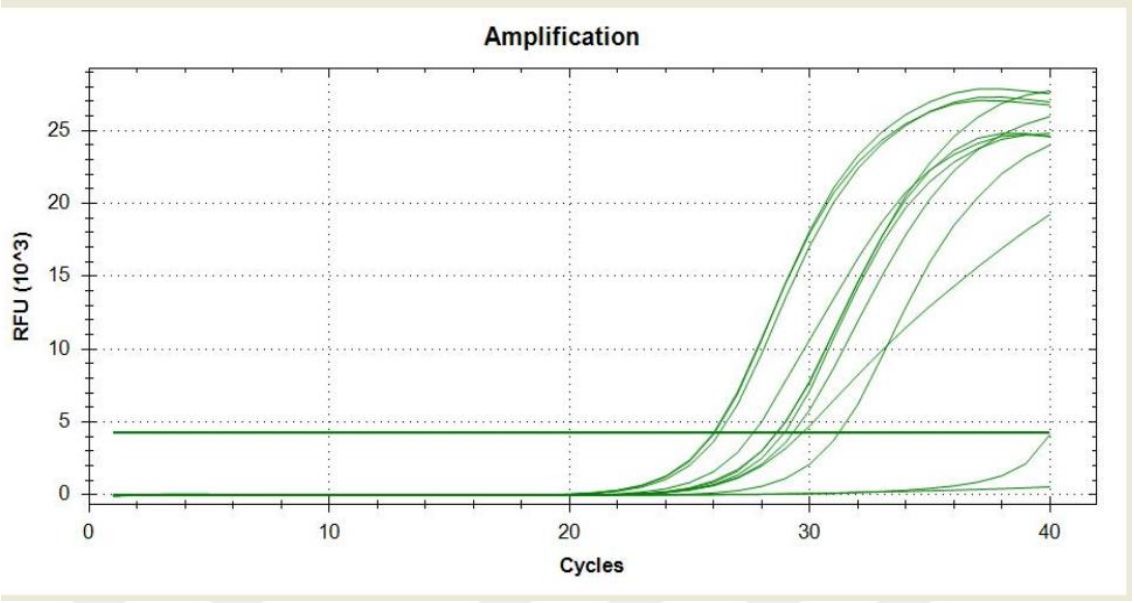


Grafik 4.5. Troponin

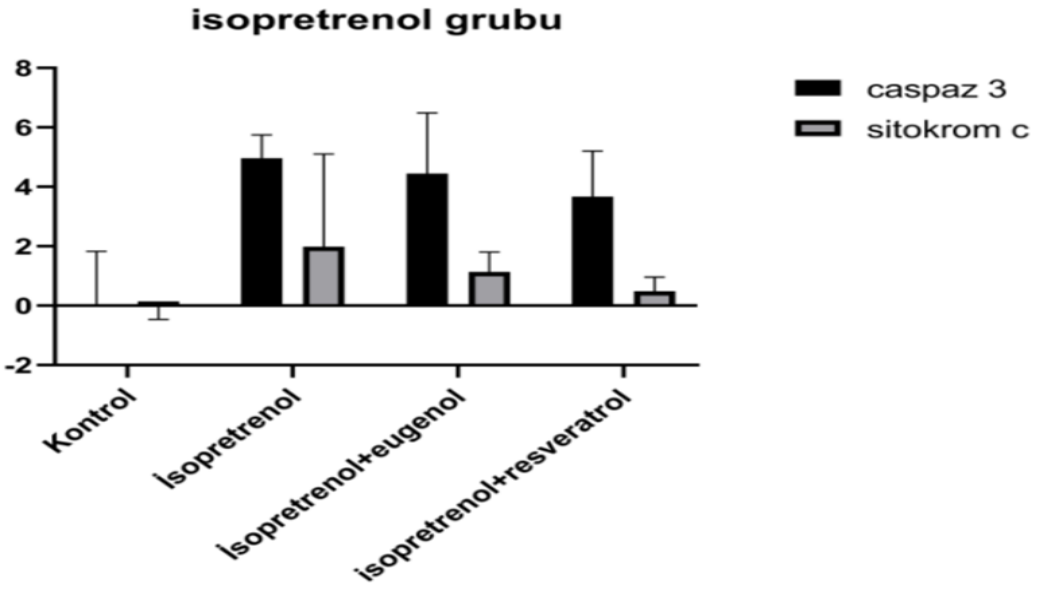


Grafik 4.6. Genel control grubu ile Sadece hastalık grubu ratların ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Bütün incelenen değerler açısından isopretrenolün kalp krizi oluşturmadaki olumsuz etkisi daha belirgin olarak gözlemlenmekte.



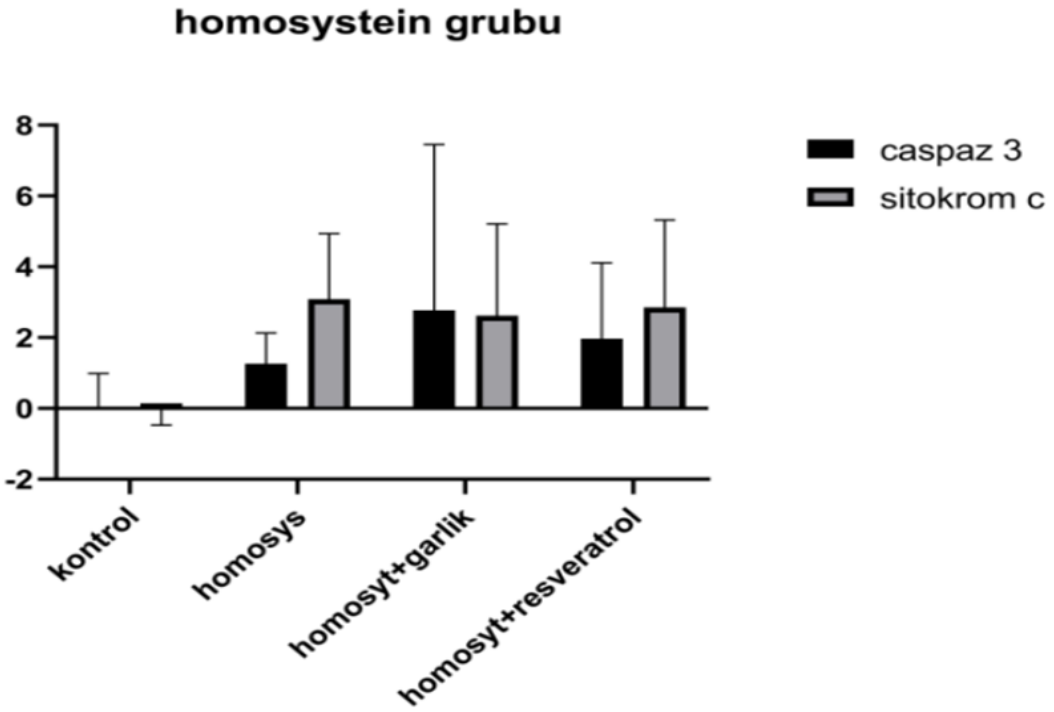
Grafik 4.7. Beta aktin geni (12 örnek) Amplifikasyonu



Grafik 4.8. Isopretrenol verilen grup cas 3 ve sitokrom c gen seviyeleri

Bu grafikte isopretrenoluygulanmış olan kontrol grubu ile, eugonal ve resveratrol tedavileri uygulanan gruplar arasında cas 3 aktivitesi karşılaştırıldığında, çok anlamlı bir fark olmamakla beraber, resveratrol tedavisi;verileri düşürmede hem cas 3 aktivitesi bakımından hemde Sitokrom c geninin aktivitesinde daha başarılı olarak elde edilmiştir. Bu sonuca göre; eugenola göre özellikle resveratrol tedavi uygulamasında her 2 gen aktivitesinde görülen düşme değerleri, özellikle sitokrom c açısından neredeyse kontrole yaklaşmış olup, resveratrolün koruyuculuğununön plana çıktığı görülmekte ve bu

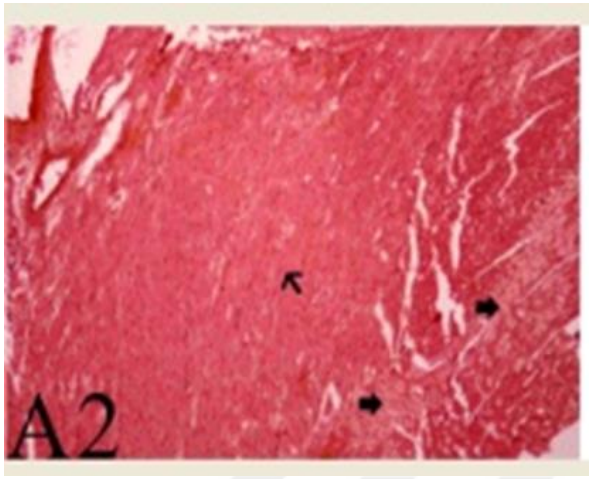
anlamda isopretrenol uygulamasına karşı olası yıkım veharabiyetleri azaltarak, kalb dokularını korumada resveratrolün daha başarılı olduğu söylenebilir. Eugenolün değerleri düşürmedeki başarısı da özellikle sitokrom c açısından yeterli olmakla beraber resveratrole kıyasla daha düşük elde edilmiştir.



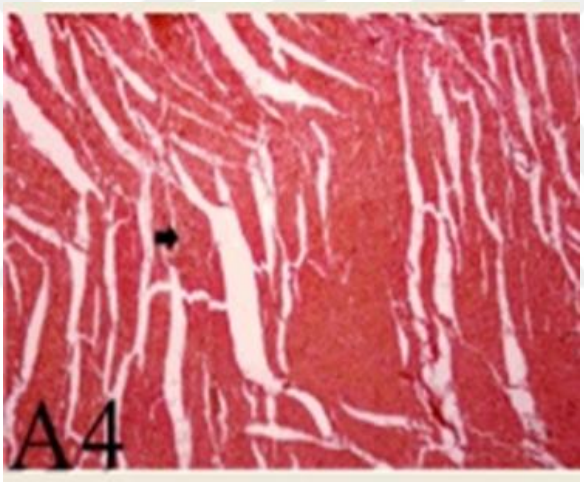
Grafik 4.9. Homosistein verilen grup cas 3 ve sitokrom cgen seviyeleri

Bu grafikte homosistein verilmiş olan her üç gruptada sitokrom c değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.Kaspaz 3 aktivitesi açısından garlik ekstraktı verilen grup ile resveratrol verilen grup arasındaki fark anlamlı bulunmuş olup resveratrol değerleri iyileştirmede daha öne çıkmaktadır .Burada ilginç olan yine resveratrol başarılı olmuşolmakla beraber bu etkisini isopretrenolün aksine verileri düşürmede özellikle Sitokrom c yerine daha çok kaspaz 3 seviyelerinde göstermiş olması ön plan çıkmakta.Resveratrolün kaspaz aktivitesini belirgin azaltarak, apoptozve hasar tetiklenmesini önlendiği ve koruyuculuğunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.Burada sarımsak etkeni olarak garliğinbaşarı düzeyi her 2 gen içinde yeterli bulunmamıştır.

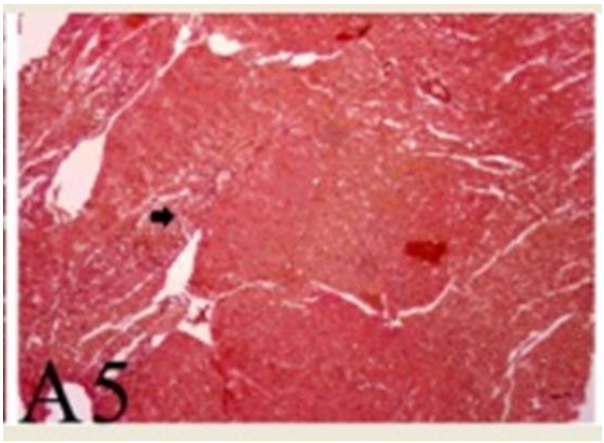
4.2. Patolojik Bulgular



Şekil 4.1. A2 Sadece ISO verilip kalp krizi oluşturulan



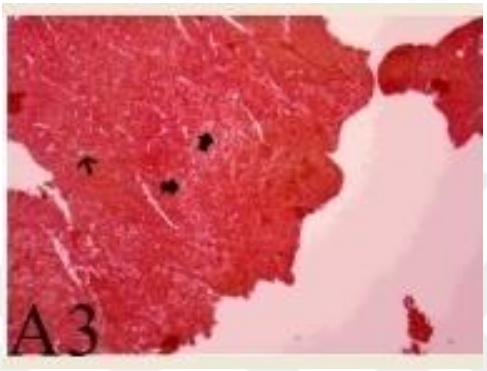
Şekil 4.2. A4 ISO+Euganol uygulanan



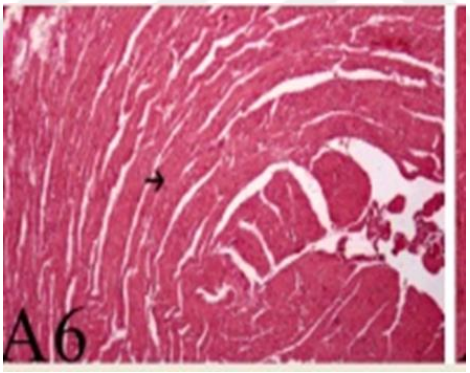
Şekil 4.3. A5 ISO+Resveratrol uygulanan grup

Şekil: Isopretrenol uygulamasını takiben kalp dokularında oluşan Histopatolojik değişiklikler. Tüm şekiller H&E ile boyanmıştır. Orijinal büyütme oranı olarak 10x ve 100 µm kullanılmıştır.

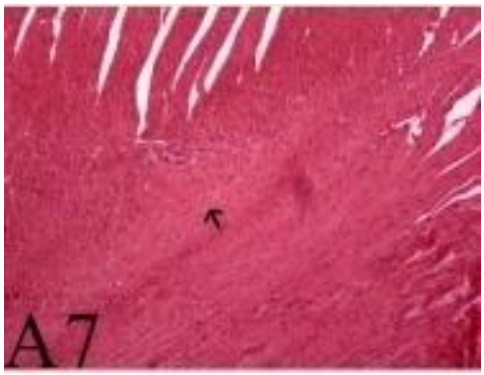
Burada belirtilen ince oklar kalp kası (myokard) dokusunda uygulanan işlemler sonucunda oluşan hyalin dejenerasyon alanlarını göstermektedir. Kalın ok ise myokardda nekroz alanlarını göstermektedir.



Şekil 4.4. A3 Sadece Homosistein verilerek myokard



Şekil 4.5. A6Homosistein+garlik ekstraktı hasarı

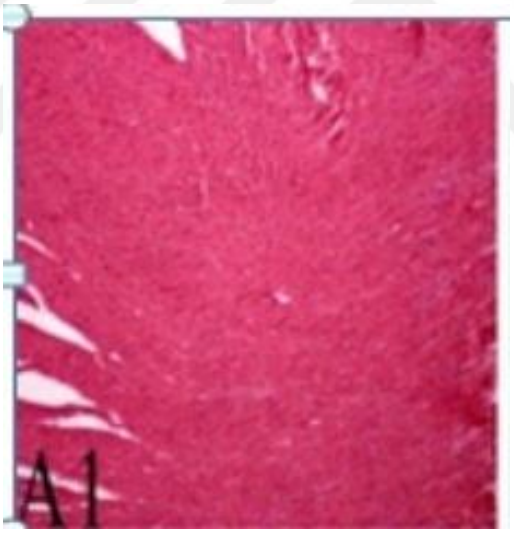


Şekil 4.6. A7 Homosistein+Resveratrol uygulanan grup

Şekil: Homosistein uygulamasını takiben kalp dokularında oluşan Histopatolojik değişiklikler. Tüm şekiller H&E ile boyanmıştır. Orijinal büyütme oranı olarak 10x ve 100 µm kullanılmıştır. Burada belirtilen ince oklarkalp kası (myokard) dokusunda uygulanan işlemler sonucunda oluşan hyalin dejenerasyon alanlarını göstermektedir. Kalın ok imyokardda nekroz alanlarını göstermektedir.

Tablo 4.8. Myokard hasarı patolojik dereceledirme

	Nekroz Alanları	Hyalindej Alanları
Kontrol	0	0
isopretrenol	3	2
Homosystein	2	2
İsopretrenol+Eugenol	2	1
İsopretrenol+Resveratrol	2	2
Homosystein+ Garlik	1	2
Homosystein+ Resveratrol	2	1



Şekil 4.7.A1 kontrol grubu

Yapılan Histopatolojik inceleme sonunda myokardda oklarla da gösterildiği üzere belirgin patolojik değişiklikler görülmüştür.Myokard dokusunda gruplara göre değişen miktarlarda farklı değişiklikler görülmüştür.Myokardın bazı kısımlarında kalın oklada gösterildiği üzere bölgede bulunan nekroz alanları gösterilmiş, ince okla gösterilen alanlarda ise hyalin dejenerasyon alanları tespit edilmiştir. Dejeneratif-nekrotik değişikliğe uğramış bu hücrelerin yüzdesine göre %50'den fazla ise (3) , %25-50

arasında ise ise (2) , %5-25 arasında ise (1) ve % 5'den az ise (0) şeklinde semikantitatif olarak skorlanarak sonuçlar yukarıdaki tabloda gösterilmiştir.

A1:Kontrol
A2:Isoprotenol Mykard Infarktüsü
A3:Homosistein Myokard Hasarı
A4:Isoprotenol+Euganol
A5:IsoprotenoL+Resveratrol
A6: Homosistein+Garlik Ekstraktı
A7: Homosistein+Resveratrol
Kalın Ok: Myokardda Nekroz Alanları
İnce Ok:Myokardda Hyalin Dejenerasyon Alanları ifade edilmiştir.

Bu verilere göre; A1 deki kontrol grubuna yani hiçbir işlem yapılmamış grubtan bir ratın kalp dokusudur.

A2 deki örnek sadece isopretrenol verilerek kalp krizi oluşturulmaya çalışılan gruba ait bir ratın kalp dokusudur.Bu dokuda çalışma sonunda şiddetli nekroz ve hyalindejalanları gelişmiştir.

A4 deki örnek doku isopretrenol verildikten sonra eugenol verilerek tedavi edilmeye çalışılan gruba aittir.Bu dokuda şiddetli nekroz ve hyalindej alanları gerilemiştir.

A5 deki örnek doku isopretrenol verildikten sonra resveratrol verilerek tedavi edilmeye çalışılan gruba aittir.Bu dokuda da şiddetli nekroz alanları azalmış ama hyaline dejenerasyon verilerinde değişme görülmemiştir.Buna göre isopretrenol uygulamasına karşı eugenolun oluşan kalp hasarlarını resveratrole kıyasla düzeltmede daha başarılı olarak öne çıktığı görülmektedir.

A3 deki örnek sadece homosystein verilerek kalp hasarı oluşturulmaya çalışılan gruba ait bir ratın kalp dokusudur.Bu dokuda çalışma sonunda isopretrenol uygulaması kadar şiddetli olmasa da ona yakın derecede hasarlı nekroz ve hyalinedejalanları gelişmiştir.

A6 daki örnek doku homosystein verildikten sonra garlik verilerek tedavi edilmeye çalışılan gruba aittir.Bu dokuda şiddetli nekroz gerilemiş, ancak hyalinedejalanları fazlaca düzelme göstermemiştir.

A7 deki örnek doku homosystein verildikten sonra resveratrol verilerek tedavi edilmeye çalışılan gruba aittir.Bu dokuda ise şiddetli nekroz alanları aynı kalmışlakinhyalinedej verilerindeazalma gözlenmiştir.Buna göre homosystein uygulamasına karşı garlik ve resveratrolün oluşan kalp hasarlarını düzeltmede hemen hemen aynı derecede başarılı olduğu görülmektedir.

Tüm bu biyokimyasal, patolojik ve genetik analizlerin sonucu çerçevesinde; isopretrenolün kalp krizi oluşturmadaki etkisi homosystein uygulanarak kalp hasarı meydana getirmedeki derecesine göre daha fazla etkili bulunmuştur. Tedavi amaçlı verilen etken maddelerin farklı analizlere göre başarısı farklı olmakla beraber resveratrolün başarısı 3 biyokimyasal analiz (kolesterol, laktat dehirogenaz ve troponin) değerleri hariç diğer tüm analizlerde daha ön plana çıkmakta.Eugenol ve garlik uygulamaları özellikle kolesterolleri düşürmede çok başarılı bulunurken diğer analizlere göre başarıları resveratrolün altında kalmıştır.

5. TARTIŞMA

Kalp krizi diğer adıyla myokard enfarktüsü çene ve boyuna yayılan ağrı, göğüste mengene ile sıkıştırılıyormuş izlenimi veren basınç ve sıkışma hissi, mide spazmı ve hazımsızlık ile karıştırılabilen, üst batında rahatsızlık bulguları sık görülen, kulak ve çene çevresinden başlayıp sol el yüzük parmağı ve serçe parmakta uyuşma ile seyreden, ancak tüm hastalarda bütün bulguların aynı anda ve aynı şekilde saptanamadığı bilinen bir hastalıktır.

Kalp kasının ciddi iskemisine bağlı ortaya çıkan, müdahale edilmez ise sonrasında kalp yetmezliği gibi ciddi sorunlara yol açan bu iskemik durum, myokardın oksijensiz kalması sebebiyle bir süre sonra işlevini yapamaz hale gelmesine sebep olur. Mortalite ve morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan kalp krizi, birçok risk faktörüne bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Miyokard enfarktüsü tedavisine yönelik farklı alanlarda çalışmalar yoğun olarak sürmektedir.Bu çalışmada ratlara deneysel olarak etken madde (ısopretrenol) verilerek Miyokardenfarktüsü oluşturulup, diğer ratların içme suyuna homosistein eklenerek miyokard hasarı oluşturulmuştur.Akabinde tedavi amaçlı etken maddeler (euganol, resveratrol, garlik ekstraktı) kullanılarak, Miyokardenfarktüsüne ve miyokard hasarınakarşı bu maddelerin etkileri araştırılmaya çalışılmıştır.

Elde edilen analizlerin sonuçlarından yola çıkarak alternatif tedavilerin insanlar üzerinde de kullanılabilirliği test edilebileceği düşünülmektedir. Böylece bilinen yöntemlere ek olarak resveratrol, euganol ve sarımsak ekstresinin Miyokard enfarktüsüne ve myokard hasarına karşı koruyuculuğu da test edilerek gösterilmiş ve ortaya çıkabilecek ve hastalığakadar götürebilecek DNA hasarlarının tamirinde alternatif tıp içinde yer alan bu maddelerin etkinliği ortaya konarak farklı tedavi olanaklarının da kullanılabilirliğinin değerlendirmesi yapılmıştır.

Son yıllarda, kalp krizi geçiren hastaların tedavisi ile ilgili önemli ölçüde ilerleme olduğu bilinmektedir.Daha büyük bir problem olarak tanımlanmaya başlanan sol kalp

yetmezliğinin, MI sonrası daha fazla sol ventrikül (LV) disfonksiyonu ile daha fazla hastayı mağdur ettiği belirtilmektedir.Kalp krizi geçiren hastalarda gelişen ölüm nedeninin sadece nekroz olduğu düşünülse de, son çalışmalarda, MI sonrası miyosit kaybı sürecinde ve ayrıca LV yeniden şekillenmesi ile gelişme sürecinde apoptozun çokönemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar olduğu belirtilmiştir.Tüm bu gelişmelere bağlı olarak yüksek riskli hastaları tanımlamaya yardımcı olacak hassas bir apoptotik belirtecin ortaya konmasının, mortalite oranlarını düşürebileceği ifade edilmiştir (Teringova and Tousek, 2017).

Kalp krizi konusunda yapılan deneysel araştırmaların, cerrahi girişime gerek kalmaksızın, etkin, ulaşılabilirliği kolay, maliyet oranları ulaşılabilir seviyelerde olan, herkesin en hızlı ve etkili bir şekilde tedavi olması ve mortalite, morbidite oranlarının düşürülmesi amacı ile planlandığı gösterilmiştir. Bir çok farklı madde ile oluşturulan kalp krizi modelleri ile ilgili ülkemizde ve dünyada birçok araştırma yapılmış ve yapılmaktadır.

Bu alanda yapılan araştırmalarla ilgili en çok dikkat çeken hususlardan biride; tedavi araştırmalar arasında en çok TAT (Tamamlayıcı Alternatif Tedaviler) tercih ediliyor oluşudur.Tıp alanında klinik düzeyde kullanılan ilaçların birçoğunun içeriğindede TAT kapsamında tercih edilen fitoterapotik bitkilerin de bulunması bu alana ilgiyi arttırmışve tüm dünyada, özellikle Çin, Amerika, Hindistan gibi birçok ülkede olduğu gibi, önümüzdeki yıllarda ülkemizdede TAT yöneliminin hızla artacağı belirtilmiştir. Fitoterapi (bitkisel kökenli alternatif tedavi) başta olmak üzere TAT uygulamalarının daha ön plana çıkacağı düşünülmektedir.Ayrıca bir çok hastada sıklıkla görülebilen, kalp hastalığına yada kalp krizine bağlı olsun olmasın, kaygı veya depresyonun hastalık şiddetini artırabileceği için, bu konuda TAT yöntemlerinin dikkat çekmeye ve çokça araştırılmaya başlandığı görülmektedir (Han vd.,2021).

Leong ve arkadaşları 2014'te yaptıkları araştırmada, kalp krizi, hipertansiyon ve ateroskleroz vb, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olarak deney hayvanlarının çalışmalarda kullanılmasına yönelik anlayış ve bakış açılarının geliştirilmesinde, yeni farmakolojik tedavilerin çok değerli olduğunu belirtmişlerdir. Kardiyovasküler

hastalıklarda, araştırma sonrası kardiyak dokunun alınıp incelenebilir olması, hastalığın oluşturulması esnasında daha az risk taşıması, özellikle murin modellerinin kardiyak araştırmalar başta olmak üzere, genetik araştırmalarda insana benzerliği gibi faktörler göz önüne alındığında, çok önemli olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da kalp krizi modelini rat kullanarak denemiş olmamız, ratların en çok bilinen murin modeli olması sebebiyle uygun bir çalışma modeli oluşturmuş olduğumuz sonucunu desteklemektedir (Leong vd.,2014).

Tüm bu araştırmalar ve kalp krizi konusunda yapılan ve arasında bu çalışmanında yer aldığı deneysel tedavi modelinde, ısopretrenol verdiğimiz ratlarda kalp krizi, homosistein uyguladıklarımızda ise myokard hasarı oluşturmaya çalıştık.İsopretrenol (ISO) uygulamasınnnın, ekstrasellüler sıvıdan suyun hareketine ve kalp ağırlığında artışa neden olan kalp kas sisteminin bozulması ve yırtılması ile nihayetinde kalp hipertrofisine yol açan bir dizi olayı tetiklediği de bilinmektedir. Deneysel hastalık modelleri ile ilgili tedavi olarakta garlik ekstrakt, euganol ve resveratrolun koruyuculuğunu, biyokimyasal, patolojik ve genetikanalizlere dayanarak görmeye çalıştık.

5.1. Kalp Krizi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Kalp krizinin semptomları neredeyse herkes tarafından biliniyor olmasına rağmen, hastaların çoğu, düşük sosyo-ekonomik düzey, yeterli ulaşım imkanına sahip olamama, tedaviye ulaşabilirliğin zorlukları, kalp krizi sonrasında oluşabilecek farklı etkilerle, bir sağlık kuruluşundan yardım bile isteyemeden hayatını kaybedebilmektedir.

5.1.1. Isopretrenol ve Homosistein Kullanılarak Yapılan Hastalık Modeli Çalışmaları

Hassan ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada kalp krizi oluşturmak için, 85 mg/kg vücut ağırlığı olacak şekilde ve 24 saat ara ile iki doz oloarak, sc (subkutan) ısopretrenol verildiği belirtilmiş. ISO ile tedavi edilen grupta laktat dehidrojenaz (LDH) ,kreatin kinaz-MB (CK-MB) , C - reaktif protein ve kaspaz-3 aktivite seviyelerinde önemli artış

gözlendiği ve ciddi düzeyde artan kaspaz 3 seviyesine eşlik eden C-reaktif protein seviyesi olduğu ifade edilmiştir. Ratlarda isopretrenol kullanılarak kalp krizi oluşturulması ve hem biyokimyasal hemdegenetik analizler sonucunda elde edilen veriler bakımından çalışmamızı desteklemektedir(Hassan vd.,2015).

Ganguly ve Alam'ın 2015'te yaptığı homosistein ve bunun kardiyovasküler sisteme olan etkilerini belirlemeye yönelik çalışmada; homosisteinin CRP üretimini uyararak vasküler düz kas hücrelerinde inflamatuar bir yanıt başlatabildiği ifade edilmiş. Bu bulgular, homosisteinin hastalık patogenezindeki rolüne dair yeni kanıtlar sağlamış ve homosisteinin kardiyovasküler hastalık patogenezindeki rolunü kanıtlamaya yeterli olabileceği belirtilmiştir(Ganguly ve Alam, 2015).

Folat, vitamin B12 veya kolinin eksikliğine bağlı hiperhomosisteineminin gelişebileceği belirtilen bu çalışmada, beslenme ve egzersiz gibi destek tedavilerle olumsuz durumun düzeltilebileceği ve yol açtığı kvh riskinin önlenebileceği ifade edilmiş.Bu çalışma myokard hasarı oluşturmakla ilgili olarak homosistein kullanılması ve hiperhomosisteinemi maruziyetinin myokard hasarı vb kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini arttırdığı hususunda çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (Ganguly ve Alam, 2015).

Boarescu ve arkadaşları tarafından 2020'de yapılan bir araştırmada kurkumin ile tedavinin isopretrenol ile oluşturulan kalp krizi üzerinde koruyuculuğu arştırılmış.Toplamda elli altı Wistar-Bratislava beyaz sıçanı, rastgele her biri yedi sıçandan oluşan sekiz gruba ayrılmış vekurkumin ve kurkumin nanoparçacıkları, 15 gün boyunca üç farklı dozda (100 mg/kg vücut ağırlığı (v) ,150 mg/kg canlı ağırlık ve 200 mg/kg canlı ağırlık) gavaj yoluyla verilmiş. İlk dozdan 24 saat sonra ikinci doz olmak üzere iki kez uygulanan 100 mg/kg ISO kullanılarak 13.gündekalp krizinin indüklendiği, kan örneklerinin, son ISO dozundan 24 saat sonra alındığı, antioksidan, antiinflamatuar ve kardiyoprotektif etkilerin tüm gruplarda değerlendirildiği belirtilmiştir (Boarescu vd. 2020).

Biyokimyasal belirteçlerle kalp krizi oluşumunun destekleyici sonuçlar alındığı, özellikle CK, CK-MB değerlerinde açıkça tespit edilebilir artış olması sebebiyle iso induksiyonunun başarılı olduğu, kurkiminle uygulanan koruyuculukla ilgili myokard dokusunda özellikle histopatolojik incelemede ciddi bir koruma sağladığı iade edilmiş.Bu çalışmada ıso ile kalp krizi indüksiyonu yapılıp değerlendirmek için biyokimyasal olarak CK, CK-MB değerlerine bakılmış olması, bitkisel bir alternatif tedavi yöntemi olarak kurkiminin koruyuculuk için tercih edilmiş olması gibi veriler açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur(Boarescu vd. 2020)

Soumya ve arkadaşları tarafından 2021'de pasiflora edulis suyu takviyesinin iso ile indüklenen deneysel kalp krizi uygulanan sıçanlarda enfarktüsü hafifletip hafifletmediğini araştırmak için yapılan çalışmada; indüksiyon ajanı olarak iso kullanılmış, kalp krizi sonrasında LDH, CK, SGPT, SGOT değerlerine bakılıp, histopatolojik inceleme yapılmış. Bu çalışma; bizim çalışmamızda olduğu gibi kalp krizi oluşturmak için ıso kullanılması ve biyokimyasal belirteçler olarak LDH, CK değerlerine bakılması yönleri ile benzerlik göstermekte.Kullanılan bazı diğer etken maddeler ve bakılan daha farklı kriter bakımından aynı olmamakla beraber, deneysel kalp krizi oluşturmadakullanılan etken madde ve biyobelirteçler açısından yapmış olduğumuz çalışmanın doğruluğunu teyit etmesi açısıdan önemlidir(Soumya vd.,2021).
Alshehri'nin 2022' de yayınlanan Artemisia herba bitkisini tedavi etkeni olarak kullandığı araştırmasında; isopretrenol ile indüklenen kalp krizi oluşturulduğu, sonrasında biyobelirteç olarak CK, CK-MB, Troponin, LDH seviyelerine bakıldığı, genetik açıdan apoptoz tayini ve hasarın belirlenmesi için beta aktin geni referans alınarak, PPAR-a, ADD1, FASN ve ACC genlerine bakıldığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi biyokimyasal biyobelirteçler olarak aynı verilere bakılması, çalışma için erkek ratların tercih edilip, indüksiyon etkeni olarak isopretrenol verilmesi açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Tedavi etkeni olarak farklı bir bitki olan Artemisia herba bitkisinin kullanılması, çalışmamızda tedavi ajanı olarak resveratrol ve euganol verilmiş olması açısından farklı olmakla beraber, alternatif tedavi ajanının uygulanması ve bunun verildiği grupta belirlenen kardiyak biyobelirteçlerin seviyesinde, sadece iso verilen gruba göre düşmenin görülmüş olması ile;alternatif

tedavinin destekleyici tedavi olarak etkin olduğu konusunda çalışmamızıdesteklemektedir(Alshehri, 2022).

Ansari ve arkadaşlarının 2019'da yaptıkları çalışmada, isopretrenol ile deneysel olarak oluşturulan kalp krizi modelinde nimodipin ve türlerinin tedavide etkinliği araştırılmış.Kalp krizi oluşturmak için ISO 85 mg/kg, i. p olarak uygulandığı, tedavi etkinliğini saptamak için nimodipin (ca kanal blokeri) ve vinconetinin kullanıldığı belirtilmiştir.Yine bu çalışmada da diğerlerinde olduğu gibi, ISOuygulamasının, hemodinamik parametreleri (HR, SAP, DAP ve MAP) ,biyokimyasal parametreleri (CK-MB, LDH, SGOT, cGMP ve Troponin-T) ve antioksidan belirteçleri (TBARS, SOD, CAT, GSH, GPx) önemli ölçüde değiştirdiğibelirtilmiştir(Ansari vd., 2019).

Kalp dokusunun hematoksilen ve eozin boyaması yapıldığında, önemli miyokardiyal hasar oluştuğu gözlemlenmiş.Nimodipin (10 ve 15 mg/kg, i. p) ,vinpocetin (10 mg/kg, p. o) ile ön tedavi ve bunların kombinasyonunun, kalpteki antioksidan durumu, hemodinamik profili, hücresel mimariyi ve ultrastrüktürel değişiklikleri önemli ölçüde düzelttiği belirtilmiştir. Bu çalışmada kalp krizinin iso ile induklenmesi, buna bağlı gelişen biyokimyasal belirteçlerdeki değişiklik düzeyleri, histopatolojik incelemede iso uygulanan grupta, diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda myokardiyal hasar saptanmış olması bizim çalışmamız ile uyumludur(Ansari vd.,2019).

2012'deWang ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak homosistein kullanılarak Myokard hasarı oluşturulmaya çalışılmış ve homosisteininkardiyomiyosit sağkalımını etkileyip etkilemediğini incelemek üzere hücrelerin, 24 saat Hcy ile inkübe edildiği, apoptoz durumunun daTUNEL ile değerlendirildiği ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre;TUNEL pozitif hücrelerin yüzdesi, kontrol hücrelerine kıyasla Hcy ile tedavi edilen kardiyomiyositlerde önemli ölçüde artış bulunmuş. Bu hücrelerin (kardiyomiyositlerin) , kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında; bölünmüş kaspaz-3 ekspresyonuna eşlik eden bir artış gösterdiği ifade edilmiş. Çalışmada homosisteinin kardiyomyositlerde yani kalp kası hücrelerinde aktif bir cas-3 artışına yol açmış olması; myokardda hasar oluşturduğunu desteklemekte

ve bizim çalışmamızda kullandığımız homosisteinin hasar oluşturma ve apoptozu tetiklemesi açısından benzer sonuçlara yol açtığı görülmektedir(Wang vd.,2012).

Khalifa ve arkadaşlarının timokinonun (Nigella Sativa tohumlarının ana aktif bileşeni) kardiyak mtDNA içeriğini koruma ve oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozu iyileştirmedeki rolünü araştırmak için izoproterenol (ISO) ile indüklenen kalp krizi modeli ile ilgili yaptığı çalışmada, serum kardiyak parametreler ve histopatolojik inceleme yapıldığı, serum kardiyak belirteçleri olarak Troponin ve LDH değerlerine bakılıp, genetik incelemesinde apoptozu değerlendirmek için, BAX, Bcl2 ve kaspaz- 3 tespiti yapıldığı ve sonuçlara bakılıp değerlendirme yapıldığında; timokinon ile tedavi uygulanan ıso verilmiş grupta; serum kardiyak belirteçlerinde, oksidatif stres belirteçlerinde, inflamatuar sitokinlerde ve apoptoz sürecinde önemli bir azalmaya neden olduğu, bununla birlikte kardiyak mtDNA'yı koruduğu ifade edilmiştir. Kalp krizi indükleyicisi olarak iso verilmesi, histopatolojik inceleme yapılması, genetik açıdan apoptozu değerlendirmek için kaspaz- 3'e de bakılması ve alternatif tedavinin apoptoz üzerine etki seviyesinin belirlenmesi ilekardiyak biyobelirteçlerinin bazılarının (Troponin ve LDH) aynı olması açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar itibarı ile tam benzerlikler göstermemesi, çalışmamızda tedavi edici olarak farklı etken madelerin yer alması ve analizlerde farklı kriterlerin de değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir(Khalifa vd.,2021).

5.1.2. Hastalık Oluşturmak İçin Kullanılan Diğer Yöntemlerle İlgili Çalışmalar

Farklı bir indükleme yöntemi ile gerçekleştirilen kalp krizi modelie örnek olarar; Taive arkadaşlarının 2022'de yayınlanan vemitokondriyal fonksiyon düzenlemesi ile akut miyokard enfarktüsü oluşturulan obez sıçanlarda miyokard apoptozu üzerine, Huayu Qutan Tarifi (HQR) denen ve 9 bitki bileşeni içeren özel bir beslemenin etkisini belirlemeye yönelik yaptıkları araştırmalarında; besleme ile obezite oluşturulan erkek ratlarda kalp krizi modeli oluşturulmuş. Çalışmada kullanılan indüksiyon yöntemi farklı olmasına rağmen; kalp krizi için kullanılan biyobelirteçler arasında kolesterol, LDL, Troponin, ck, CK-MB de yer alırken, histopatolojik incelemede belirtilen Miyokardiyal hasarın derecelendirmesi 0 ila 4 arasında bir ölçekte çalışmamıza benzer şekilde

yapılmış. Ayrıcaçalışmada apoptozu değerlendirmek için kas-3 ve kas-9değerlendirmelerine de bakılmış olması ve özellikle kas-3 değerlendirmesi açısından, kalp krizi tedavisinde kullanılan alternative tedavi yönteminin (HQR beslemesinin) serum kardiyak belirteçleri iyileştirmesi, özellikle LDL ve Troponin değerlerinin daha düşük çıkması, histopatolojik incelemede belirlenen nekrotik dokuları azaltması ve totalde de miyokardial enfaktüse iyi gelmesi açısından, çalışmamızda olduğu gibi bir tamamlayıcı tedavi yöntemi olan bu bitkisel karışımın etkinliğinin başarılı olarak belirlenmiş olması yönleri ile çalışmamızı desteklemektedir(Tai H vd., 2022).

Başka bir çalışmada ise; Manole ve arkadaşları tarafından 2018' de, Arter ligasyon yöntemi kullanılarak kalp krizi deneysel modeli oluşturulmuş.Bu araştırmada; Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan kalp krizi sonrasında yapılan histopatolojik incelemede kıkırdak ve kemik metaplazisi alanları tespit edilmiş, kalp dokusundaki papiller kaslarda ve ventriküler kitlede iki hyaline kıkırdak doku parçasının (C1 ve C2) varlığıbelirlenerek, bu durumun iskemi sonrası gelişen hücre yıkımına bağlı oluştuğu ve iskeminin uzamasına bağlı olarak gelişenhyaline kıkırdak dokunun kemikleşebileceği şeklinde açıklama yapılmış. Bu çalışmada da benzer şekilde, yapılan patolojik incelemede kalp krizi sonrası hyaline dejenerasyon alanlarının tespit edilmiş olması ve bu alanların kalp krizinin özellikle iskeminin boyutu açısından önemli bir belirleyici olduğunun ortaya konması açısından çalışmamız ile uyumlu ve destekleyici bulunmuştur(Manolevd.,2018).

Annapurna ve arkadaşları 2009'da yaptıkları bir çalışmada, normal ve streptozotosin ile indüklenen tip I diyabetik sıçanlarda deneysel miyokard enfarktüsü oluşturup, iki biyoflavonoid, kersetin ve rutinin kardiyoprotektif etkilerini araştırmışlar. Elde edilen sonuçlarda , in-vivo iskemi-reperfüzyona tabi tutulan diyabetik sıçan kalplerinde, normal sıçanlara kıyasla daha büyük enfarktüs boyutu, artmış lipid peroksidasyonu, antioksidan enzimlerin kısmi tükenmesi ve kalp hızında şiddetli düşüş olduğu görülmüş ve ayrıca, kersetin ve rutinin, benzer şekilde hem normal hem de diyabetik sıçanlar da enfarktüs boyutunu önemli ölçüde sınırladığı ifade edilmiş. Özellikle rutinin, sınırlayıcı enfarktüs boyutu açısından uygun dozlarda tam kardiyoproteksiyon sunduğu, her iki flavonoidin de lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltabileceği belirtilmiş.Bu

çalışmada deneysel olarak kalp krizi modellemesinin kullanılması ve lipid düzeylerine bakılması ve tamamlayıcı tedavi edici olarak farklı ajanların kullanılmasına rağmen, koruyuculuk ve iyileştiricilik etkilerinin gözlenmesi ile alternatif tedavilerinin önemini vurgulaması bakımından çalışmamızı desteklemektedir(Annapurnavd.,2009).

Cerrahi olarak oluşturulan kalp krizi modelinde hayvanlara tedavi modeli olarak gavaj yoluyla T3 ve T4 hormonları uygulanmış ve sonrasında verilen tedavinin etkisinin belirlenmesi için proapoptik proteinler p53, JNK, BAX, Bcl2 değerlerine bakılmış.Elde edilen verilere göre, troid hormonlarının kalp fonksiyonunu iyileştirdiği ve kalp krizi sonrası proapoptik proteinlerin ekspresyonununu azaldığı belirlenmiş olup, genetik açıdan p53 değerlendirmesi ile apoptoz tayini yapıldığından; TAT yötemleri arasında yer alan hormonal tedavinin de kalp krizini iyileştirici etkisi ile alternatif tedavilerin kalp krizine karşı kullanılabilirliğini göstermesi açısından çalışmamızı desteklemektedir (Castro vd., 2016).

Genelde çok fazla tercih edilmeyen ancak yinede kalp krizi ve myokardiyal hasarı apoptoz ve nekroz modellemelerinde kullanılan bir diğer ajan da adriamicin (doksurubucin) dir. Chen ve arkadaşlarının 2022'de adriamicinin indüklediği kardiyomiyosit atrofisinin sebep olduğu durumlar ile ilgili çalışmasında; kalp kası hasarı, kalp krizi, iskemik durum ve kardiyomyosit hasarı ve ölümüne yönelik değerlendirmeler yapılmış; ancaken çok reçete edilen antrasiklin kemoterapi ajanı olan (DOX) doksorubisinin, doza bağlı kardiyotoksisitesi yüzünden klinik uygulamasının sınırlı tutuluyor olmasına rağmen, dünya genelinde en yaygın kullanılan anti-kanser ilaçlarından biri olmaya devam ettiği belirtilmiştir. Dox genellikle kardiyotoksistenin ileri düzeyde oluşması ve hızla yayılmasına sebep olan ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi durumlara yol açabilen bir etken olarak ifade edilmiştir.DOX kullanılan çalışmaların çoğunda; sağlıklı farelerde kalp ağırlığı kaybına neden olduğu belirtilmiş ve kullanımının çok tavsiye edilemeyebileceği ifade edilmiştir.Bu veriler deneysel kalp krizi modellemesinde çalışmamızda kullandığımız isopretrenol'un daha doğru bir ajan olduğunu ve çalışmamızınistenilen yönde uygulandığını işaret etmesi açısından önemli bulunmuştur(Chen vd.,2022).

Matsumura ve arkadaşları tarafından yapılan doksurubucin ve kardiyotoksiste kaynaklı kalp krizi ve kardiyomyosit hasarının resveratrol kullanılarak önlemesine yönelik olarak uygulanan çalışmada; erkek ratlara 3 hafta boyunca doksurubucin verildiği, tedavi grubuna da hastalık etkenine ek olarak resveratrol uygulandığı, sonrasında hastalık oluşturulup tedavi sonlandırıldığında genetik ve histopatolojik değerlendirmelere bakıldığı ifade edilmiş. Bu incelemelere gore; genetik olarak ANP gen ekspresyonu ve p53 miktarının arttığı, resveratrol verilen grupta hipertansiyonun ve p38 aktivasyonun önlendiği belirtilmiş.Bu çalışmada tedavi ajanı olarak resveratrol kullanılması, resveratrolun kardiyak toksisite, kardiyak hücrelerde apoptik süreci azaltması ve önlemesi açısından ve resveratrolun destekleyici tedavi olarak önerilmesi bakımndan çalışmamızı desteklemektedir(Matsumura vd.,2018).

2021'de Shahid ve arkadaşlarının yaptığı doksurubucinin neden olduğu kalp krizi modelinde; iki hafta boyunca gün aşırı ve intraperitoneal olarak doksurubucinin verildiği, tedavi amaçlı olarak boswellik asitlerin kardiyoprotektif etkisinibelirlemeye yönelik14 gün boyunca oral uygulama yapıldığı bildirilmiş. LDH, CK-MB, CPK, SGOT ve troponin T dahil olmak üzere kan lipid profili ve kardiyak biyobelirteçlerin ölçüldüğü, histopatolojik açıdanda değerlendirmelerin yapıldığı belirtilmiş. Elde edilen sonuçlara gore;kontrol grubuna göre hastalık oluşturulan grupta, kardiyak enzim düzeylerinde ve tam lipid profili parametrelerinde anlamlı bir artış olduğu, Boswellik asitlerle yapılan ön tedavinin, histopatolojik çalışmalarla desteklendiği gibi, ölçülen tüm parametrelerin seviyesini düşürdüğü ve miyokard hasarının şiddetini azalttığı ifade edilmiş. Kuullanılan etken maddeler farklı olmakla beraber bu çalışmada da kalp krizi belirteçleri olarak çalışmamıza uygun analiz ve verilerin kullanımı çalışmamızın doğruluğunu teyit etmesi açısından önemli olarak değerlendirilmektedir (Shahidvd.,2021).

Dikkat çekici ve diğerlerinden daha farklı bir deneysel kalp krizi oluşturma yöntemi ise kriyonekrozdur. Alonzo ve arkadaşları tarafından 2020'de yapılan bir araştırmada Kriyonekrozis ile kalp krizi oluşturmuş. Bu yönteme göre; kriyo-enfarktüs oluşturmak için, 3 mm'lik kesitler halindeki paslanmaz çelik çubuktan (316 SS, Arcelor Mittal) yapılmış bir kriyo-sondanın sıvı nitrojene yerleştirildiği, daha önceden yayınlanmış ve

araştırılmışbir protokol izlenerek torakotomi yapıldığı, dördüncü sol interkostal boşluktan geçip, Kalbin yerini tespit ettikten ve perikardı çıkardıktan sonra, kriyo-sondanın ucunun 10 saniye boyunca ön sol ventriküler serbest duvarına dokundurulmasıyla kriyo-infarkt oluşturulduğu ifade edilmiş. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen kalp krizi verilerinin değerlendirilmesinde çalışmamızda da kullandığımız histopatolojik incelemeler yapılmış olup çalışmamızda doğru yöntemleri tercih ettiğimizi desteklemesi açısından önemli bulunmuştur(Alonzo vd.,2020).

5.2. Tedavi Yöntemleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar

5.2.1. Bitkisel Tedavi ve TAT Uygulamaları ile Ilgili Çalışmalar

Jaliah ve arkadaşları 2018'de Aliskirenin, düşük dozda ıso ile indüklenen kalp krizinde etkinliğinin araştırmak için bir çalışma yapmışlar.Bu çalışmada aliskirenin (doğrudan renin inhibitörü) ,serum kardiyak enzimleri (LDH ve CK-MB) , elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ve miyokardiyal oksidatif stres belirteçleri (MDA, CAT ve GSH) ve Bcl2 ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiş. Serum kardiyak enzimleri (LDH ve CK-MB) ,serum K ve kreatinin ve PRA'nın bazal değerleri, tüm gruplar (NC, Ali, ISO ve Ali + ISO grupları) arasında istatistiksel bir anlamlılık göstermemiş. NC grubu ile karşılaştırıldığın da, Ali grubunun 3.ve 5. günlerde bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği;LDH ve CK-MB ve PRA seviyelerinin, ISO'da NC ve Ali gruplarıyla karşılaştırılmasında;CK-MB ve LDH serum seviyelerininise, ISO ve Ali gruplarına kıyasla Ali + ISO grubunda 3. ve 5. günlerde anlamlı bir artış gösterirken ($p < 0.05$) , PRA aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmediği ifade edilmiş. Bu çalışma ıso ile indüksiyon oluşturma ve kalp krizi biyobelirteçleri olarak LDH, CK, CK-MB değerlerinin kullanılması açısından çalışmamızı desteklemektedir.Kullanılan tedavi yöntemi olan Aliskrenin koruyuculuk ve etkinliğine yönelik değerler bakımından verilerçalışmamızda yer alan TAT sonuçlarına kıyasla istenilen düzeylerde elde edilememiştir(Jaliah vd.,2018).

Fitoterapotik tedaviler ve kardiyovasküler hastalık oluşumu, tedavisi ve koruyuculuğu açısından geniş kapsamlı olarak incelenen Silva ve arkadaşları tarafından yürütülen

çalışmada; uçucu yağların ve bunların bileşiklerinin tedavi etkinliği ile KVH'lerin yükünü azaltma potansiyeline değinilmiş.KVH gelişimine yol açan çok sayıda risk faktörü olmasına rağmen, uçucu yağların kullanıldığı çalışmaların çoğunda, hipertansiyon, diyabet ve/veya dislipidemi/obezite üzerine odaklanıldığı ancak, kalp krizi, myokard hasarı gibi durumlar üzerinde de vazodilatör, antiatereskleroik vb etkilerinden dolayı faydalı olabileceği belirtilmiş. Ayrıca dünya genelinde bitkisel temelli tedaviler ile ilgili olarak yapılan araştırma sayısı ve beraberinde tedavi etkinlik düzeylerinde artış saptandığı da ifade edilmiş(Silva vd.,2021).

Geleneksel Çin tıbbı ve kardiyovasküler etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada, kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinin, kilit olarak kalsiyum sinyalini içeren çok faktörlü ve karmaşık bir sistem olduğu belirtilmiş.Çin bitkisel ilaçlarının ve bunların aktif bileşenlerinin, kalsiyum kanallarının ve reseptörlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek kardiyomiyosit fonksiyonunu iyileştirebileceği, kardiyovasküler hastalıkların birçoğunu tedavi edebileceği gösterilmiş olup, Çin bitkisel tıbbının çok yönlülüğü ve çok bileşenliliğinin, birkaç yan etki ile bu hastalıkların tedavisi ile ilgili şahane avantajlar sunduğu ifade edilmiş. Toplanan kanıtların, geleneksel Çin tıbbı tedavilerinin, kalsiyum homeostazını korumada ve KVH semptomlarını hafifletmek için kalsiyum sinyalini iyileştirmede önemli bir rol oynadığından bahsedilen bu çalışma;çalışmamız da yer alan TAT geleneksel tamamlayıcı alternatif tedavilerin kullanımının sağladığı avantajlara verdiği destek açısından benzerlik göstermektedir(Li vd.,2021).

Alpinia spp'den elde edilen uçucu yağların, hem KVH'ın ana risk faktörleri hem de ilgili iyon kanalları aktivitesi üzerindeki geniş etkileri nedeniyle en etkili bitkisel tedavi olarak öne çıktığı, Ayrıca, Citrus cinsinden uçucu yağların çok etkili hipotansif ajanlar olduğu, ve Foeniculum vulgare'denolanların hem antidiyabetik hem de antiplatelet agregasyon etkileri gösterdiği belirtilmiş. Bu çalışma özellikle bitkisel tedavi yöntemlerinin kardiyovasküler hastalıklarda etkinliğinin önemini ifade etmesi, hemde citrus cinsinden olan maddelerin antihipertansif ekileri ile dolaylıda olsa kalp krizi gelişiminde kardiyoprotektif etkiye sahip olması açısından çalışmamızla uyumludur(Li vd.,2021).

İsoproterenol (ISO) ile indüklenen miyokard enfarktüsünde (MI) ,bir flavonoid olan morinin antioksidan potansiyelini araştırmak üzere yapılmış olan bir çalışmada; Ayurveda Tıbbında MI tedavisi için birçok bitki ve bitki kaynaklı bileşik kullanıldığı belirtilmiş. Bitkilerin, yapı ve biyolojik özellikleri bakımından büyük farklılıklar gösteren, aktif doğal ürünlerin önemli bir kaynağını oluşturduğu ve son yıllarda, özellikle kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önlenmesinin taze meyve-sebzelerin veya doğal antioksidanlar açısından zengin bitkilerin tüketilmesiyle ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir(Numairvd.,2014).

Flavonoidlerin, çay, otlar, turunçgiller gibi bitki kaynaklarında bulunan ve her yerden temin edilebilen bileşikler olduğunun gösterildiğibuda dahil birkaç farklı epidemiyolojik çalışmada, flavonoidlerin KVH riskini azalttığı belirtilmiş. Bu çalışmada ıso ile MI oluşturulması, MI için kullanılacak biyobelirteçlerin bizim çalışmamızda kullanılan belirteçlerle nerdeyse aynı olması, morin maddesinin bitki ve meyve köklerinde bulunan bir fitobileşen olması ve kalp krizi tedavisinde bitkisel kökenli bir tedavi etkinliğinin araştırılıp koruyuculuğununyüksek olduğunun tespit edilmesi açısından bizim çalışmamızla uyumludur(Numair vd.,2014).

Hesari ve arkadaşları tarafından 2021'de , nanofitotıp tedavilerinin KVH üzerinde etkinliğini araştırmak için yürütülen bir çalışmada; Nanoteknolojinin, özellikle tıptaki önemi göz önüne alındığında, KVH'leri önlemek veya tedavi etmek için yenilikçi bir araç olabileceği ve bitkisel ürünlerin, ciddi hastalıkları tedavi etmek için uzun zamandır yaygın olarak kullanıla geldiği ek olarakbirçok farmasötik ürününbitkilerden elde edildiği de belirtilmiştir (Hesari vd., 2021).

Muazzam kimyasal çeşitlilik, düşük toksisite, terapötik potansiyeller ve maliyet etkinliği, doğal bileşiklerin değerine değer katmıştır.Özellikle Resveratrolün nanokapsüllerinin uygulanmasının, tüm vücut yağını azaltması nedeniyle farelerde, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarını önemli ölçüde azalttığı ve insülin direncini hafiflettiği tespit edilmiş. Hem kurkuminin hem de resveratrolün kemosensitizörler ve antioksidan ajanlar olarak hareket edebildiğinden, kardiyotoksisiteyi azaltmak, kardiyoprotektif etki oluşturmak ve apoptozu önleme oranın yüksekliği nedeniyle,

özellikle kalp krizi tedavisinde alternatif ve koruyucu tedavi olarak tercih edilebileceği ifade edilmiş. Çalışmada Resveratrol ile elde edilen verilerin olumlu sonuçlar sunmasıve alternatif tedavilerin kardiyovasküler hastalıklardaki etkinliğinin ortaya konması açısından çalışmamızlauyumludur(Hesari vd.,2021).

5.2.2. Resveratrol ile İlgili Çalışmalar

Resveratrolun tedavi yöntemi olarak denendiği ve iso ile kalp krizi indüklemesinin yapıldığı başka bir çalışmada, ratlar 4 gruba ayrılarak30 gün boyunca ISO tedavisi ile indükleme yapılmış. Bu çalışmada kontrol grubuna salin verilmiş, 30 gün boyuncaISO grubuna 5.0 mg/kg ISO, RES grubuna 10 mg/kg RES ve ISO+RES grubuna ise 10 mg/kg RES uygulanmış(Sehirli vd.,2020).

Sehirli ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, LDH, CK ve lizozomal enzim aktivitelerinin yüksek bulunduğu, ıso uygulamasından kaynaklanan diğer parametrelerdeki değişimlerin RES uygulaması grubunda baskılandığı bildirilmiş.RES'in katekolamin (iso vb.)maruziyetine karşı umut verici birtedavi takviyesi olduğugösterilmiş. Bu çalışma; bizim çalışmamızla benzer şekilde, resveratrol tüketiminin (RES, 5- (e) -2- (4-hidroksifenil) etenilbenzen-1, 3-diol),koroner kalp hastalığından ölümleri azaltabileceği sonucun göstermesi açısından uyumlu bulunmuştur. Hem RES kullanımı hemde ıso indüksiyonu açısıdan çalışmamız ile kıyaslandığımızda benzerlikler yüksek bulunmuştur. Çalışmada; resveratrolun deneysel kalp krizi için koruyuculuğunun anlamlı oranda yüksek olması, ve ıso kullanımının farklı dozajlarda olsa bile kalp krizi oluşturmada etkinliğinin yüksek olması sebebiyle bizim çalışmamızı desteklemektedir(Sehirli vd.,2020).

Manjunatha ve arkadaşları tarafından 2020'de yapılan bir başka çalışmada; sıçanlarda ıso uygulamasının koroner kalp hastalıklarına sebep olan lipidlerdeki artışla bağlantılı olduğu; ISO uygulanan sıçanlarda HDL-c'nin seviyesinin düştüğü ve oluşan kolesterol lipit dengesizliğinin kalp hastalığı ve kalp krizi riskini önemli ölçüde arttırdığı ifade edilmiş.Resveratrolun tedavi amaçlı olarak çok yönlü bir kullanımın olduğu bilinmekle beraber, antioksidan özelliği ile diyabetik ve kardiyomiyopatili sıçanlarda lipid profilini,

özellikle LDL-c'yi etkili bir şekilde azalttığı, HDL-C'yi arttırdığı vehiperkolesterolemik, anti-hiperlipidemik ve antioksidan etkiler göstererek kalp krizi ve myokard hasarı gelişimine neden olan mekanizmaya iyileştirici etkide bulunduğu ifade edilmiş. Çalışmamızda da resveratrolün özellikle CK, CK-MB ve Cas-3 aktivitesi üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu tespit edilmiş, garlik ve egonal ile karşılaştırıldığında kolesterol üzerindeki etkisinin daha az olduğu gözlemlenmiştir. Uygulanan resveratrol tedavisinin, Cas-3 üzerindeki etkisi kardiyovasküler sistem üzerinde koruyuculuğunun yüksek olduğunu göstermektedir(Manjunatha vd.,2020).

5.2.3. Sarımsak (garlik) ile İlgili Çalışmalar

2021'de Cui ve arkadaşlarının yapmış olduğu, alisini ve kardiyoprotektif etkilerini içeren çalışmalarında, allisin'in (sarımsak etken maddesi) kalp krizi modellemesi uygulanan sıçanlarda kardiyak fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği, hatta kardiyak Troponin ve LDH seviyelerini kontrol ve diğer gruba kıyasla önemli ölçülerde azaltarak kardiyoprotektif etki gösterdiği ifade edilmiştir. Sarımsağın bu olumlu özellikleri, Troponin ve LDH seviyelerinde olan düşürücü etkisi ile kardiyak fonksiyonun korunması açısından bizim çalışmamız ile uyumluluk göstermektedir(Cui vd.,2021).

Alisinin kardiyomiyositlere olan etkisi aracılığı ile kalp krizi etkilerini hafifletici ve koruyuculuğunun seviyelerini belirlemeye yönelik yapılanbaşka bir çalışmanın sonuçlarında, allisinin miyokard enfarktüsü alanını önemli ölçüde zayıflattığı, patolojik miyokard değişikliklerini iyileştirip fibrotik alanları azalttığı ve kardiyomiyosit kayıp oranını düşürdüğü ifade edilmiş ve bu durumun; allisinin MI sonrası miyokard hasarını iyileştirmede çok yönlü bir etkiye sahip olabileceği göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtilmiş. Yürüttüğümüz çalışmamızda da garlik kullanımının özellikle allisinin en temel bulunduğu madde olarak, biyokimyasal biobelirteçleri (troponin, LDH, LDL, Ck, Ck-MB) düşürücü etkisi, resveratrolle kıyaslandığında daha azetkiliolsada Cas-3 aktivitesindeki düşürücü etkisi ile apoptozu azaltması açısından bu çalışma ile benzerlik göstermekte, hatta kardiyoprotektif etkisi açısından desteklenmektedir(Yue vd.,2019).

2015’ te Ebrahimi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sarımsak ekstraktı ile tedavi edilen grupta HDL ve LDL değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlendiği, elde edilen verilere göre GE'nin (sarımsak ekstraktı) yüksek LDL alımı olan sıçanlarda HDL üzerinde koruyucu etkileri olduğunu ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı riskini azaltmaya yardımcı olmak amacıyla hiperkolesterolemiyi tedavi etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda garlik LDL, Laktat Dehidrogenez, CK ve Troponin değerlerini kontrol grubu ve diğer tedavi etken maddelerinin uygulandığı gruplara göre resveratrol ile benzer şekilde anlamlı oranda düşürmüş ve kardiyovasküler hastalıklar özellikle myokard hasarı ve kalp krizi açısından koruyuculuk ve tedavi etkinliğinin yüksek olması ve benzer sonuçlar sebebi ile bizim çalışmamızı desteklemektedir(Ebrahimi vd. 2015).

Saravanan ve Prakash tarafından 2004’tesarımsağın (Allium sativum) kalp krizinde lipid peroksidasyonu üzerine etkisini araştırmak için yapılan çalışmada; kalp krizi oluşturmak için ıso ve tedavi ajanı olarak da sarımsak yağı kullanılmış. Çalışmada belirtildiği üzere; İsoproterenolün neden olduğu miyokardiyal nekrozda; serum demir içeriğinde önemli bir artış, plazma demir bağlama kapasitesinde, seruloplazmin aktivitesinde ve glutatyon (GSH) seviyesinde önemli bir düşüş gözlenirken, lipid peroksit seviyelerinde önemli bir artış, süperoksit dismutaz (SOD) , katalaz (CAT) , glutatyon peroksidaz (GPX) , glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GRD) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde de isoproterenol ile indüklenen miyokardiyal nekrozlu kalpte önemli ölçüde azalma olduğu ifade edilmiş. Elde edilen sonuçlara göre de; Sarımsak yağının, isoproterenolün neden olduğu kalp krizine bağlı olarak gelişen metabolik değişikliklerde;iyileştirici etkisi ile belirgin bir geri dönüş sağladığı belirtilmiş. Çalışmada sarımsak içerikli yağın tedavi ajanı olarak kullanılması, isopretrenol ile kalp krizi indüklemesinin yapılması ve sarımsağın alternativ destekleyici tedavi olarak benzer şekilde iyileştirici etkisinin ortaya konması açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur(Saravanan ve Prakash, 2004).

Sarımsak sulu ekstraktının kolesterol ve kan lipid düzeylerine etkileri ile kardiyovasküler sistem ve kalp krizini azaltma ve önlemede etkinliği ile ilgili olarak yapılan ve özellikle ele alınış açısından da bizim çalışmamız ile benzerlik gösteren

2021’ de Seshadri tarafından yapılan bir araştırmada; isopretrenol ile indüklenen sıçanlarda tedavi amaçlı verilen sulu Sarımsak eksraktının, LDL oksidasyonunu bastırdığı; bununla birlikte LDL seviyesini düşürdüğü belirtilmiş. Sarımsak ekstraktının lipid düşürücü etkisi olduğu ve HDL miktarını arttırıp, kolesterol seviyelerini iyileştirerek vasküler alanda ve kardiyovasküler sistemde koruyuculuk gösterdiği ifade edilmiş. İso indüksiyonunun yol açtığı hasar ile Aspartat aminotransferaz, alkalin transminaz ve alkalin fosfatazda önemli artışa sebep olduğu ve sarımsak ekstraktının kontrol grubuna kıyasla tedavi gruplarında bu değerleri düşürdüğü ve kardiyoproteksiyon sağlayıp kalp krizini ve diğer kardiyovasküler hastalıklar ve hasarı önlediği belirtilmiş. Çalışma sonuçları ve uygulamaları bizim çalışmamızla oldukça benzerlik göstermekte olup, özellikle sulu sarımsak ekstraktı, iso kullanımı ve kardiyoproteksiyon aracılığı ile apoptoz ve hasarın önlenmesi açısından çalışmamaızı desteklemektedir(Seshadri, 2021).

5.2.4. Euganol ile İlgili Çalışmalar

Euganolun inflamatuar yanıt ve apoptoz ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada kardiyak Troponin, Ck-MB, TNF-α değerleri üzerinde anlamlı bir düşüşe yol açtığı, bu belirteçlerin myokard hasarı ile ilgili temel belirteçler olarak kabul edilmesi nedeniyle, euganol verilen tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda koruyuculuk sağlandığı belirtilmiştir. Ayrıca TNF-α (tümör nekroz faktör α) değerinin hasar boyutunun büyüklüğü ile önemli ilişkisi olduğu ve bu değerde de anlamlı düşüş olmasının apoptozu baskılamada etkili olduğununbir işareti olabileceği ifade edilmiştir. Çalışmamızda euganolun tedavi amaçlı kullanımına bağlı olarak LDL, LDH, Troponin değerleri üzerinde yarattığı anlamlı düşüş açısından bu çalışma ile benzerlik göstermekle birlikte, çalışmamızda TNF-αyerine sitokrom c ve caspaz 3 değerleri belirteç olarak kullanılmıştır. Ancak özellikle LDL, LDH düzeylerine olan düşürücü etkisi ateroskleroz ve buna bağlı kardiyovasküler hastalık oluşumunda önemli rol oynaması açısından euganolun dolaylıda olsa apoptoz baskılamada etkili olduğunu ifade etmesi açısından çalışmamızla uyumludur(Feng vd.,2018).

Mnafgui ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada; ıso ile indüklenen kalp krizi modelinde euganolun antitrombotik, antienflamatuar ve kardiyak oluşumunu önleyici etkilerininaraştırıldığı, hastalık oluşturulan ve tedavi verilen grupların tamamında troponin-T, CK-MB ve LDH ve ALT plazma seviyelerinde önce olumsuz sonra olumlu değişikler olduğu, eugonal verilen tedavi grubunda kardiyak hasarı gösteren belirteçlerde iyileşme gözlendiği, inflamatuar mediatör proteinlerini azaltarak yangıyı düşürdüğü, kısaca öjenolün, kardiyak oluşum sürecinde yüksek düzeyde koruyucu etkilere sahip olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da ıso ile hastalık oluşturma ve öjonalın tedavi ajanı olarak kullanılması, ve sonrasında kardiyak biyobelirteçler olarakTroponin-T, CK-MB ve LDH düzeylerine bakılarak, benzer şekilde sarımsak etken maddesinin iyileştirici etkilerini elde etmek açısından çalışmamızla uyumlu bulunmuştur(Mnafguivd.,2016).

Lopes ve arkadaşları tarafından 2018'de yapılan bir araştırmada; euganol tedavi ajanı olarak araştırılmış ancak kalp krizi veya kalp hasarı yerine, antienflamatuar ve antioksidan özellikleri göz önüne alınarak dermatit tedavisi için başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiş. Çalışma bizim araştırmamızla eugonalın tedavi edici özelliğinin araştırılması ve sonuçların iyileştirici etkisini ortaya koyması açısından uyumluluk göstermektedir(Lopesvd.,2018).

Fathy ve arkadaşları tarafından 2019'da yürütülen bir araştırmada, *hela* hücreleri, sisplatin ve radyasyona duyarlılık ile ilgili olarak öjonalın apoptik etkisi belirlemeye çalışılmış.Çeşitli sinyal yollarıyla hareket eden öjenolün, insan serviks kanseri *HeLa* hücreleri üzerindeki antikanser etkisinin altında yatan moleküler mekanizmasını anlamaya yönelik yapılan çalışmada, öjenolün umut verici bir anti-inflamatuar, antikanserojenik, sitotoksik ve kemo- ve radyo- olarak iyileştirici özelliklerinin ortaya koyulduğu ifade edilmiş. Çalışmamızda da öjonalın alternatif tıp içerisinde, tedavi edici ajan olarak yer alması, genetik açıdan değerlendirilerek apoptoz düzeyine bakılmış olması ve sonuç itibarı ile iyileştirici etkisinin gözlenmesi yönlerinden çalışmamızı desteklemektedir(Fathyvd.,2019).

Euganol daha çok karanfilden elde edilen bir madde olarak antioksidan, inflamatuar ve kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra, Wafai ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada ifade edildiği üzere;cyt-c, Bax ve Bcl-2 dahil apoptotik belirteçlerin ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırılmış ve artan öjenol yoğunluğu ile cyt-c seviyesinin önemli ölçüde azaldığı, cyt-c bandı hücre lizatından tamamen kaybolduğu ifade edilmiştir. Bu durumun; öjenolün membran yapıları üzerinde yıkıcı bir etkisi olduğu ve LDH salınımına ek olarak cyt-c salınımına neden olduğu anlamına gelebileceği şeklindeaçıklamada bulunulmuş. LDH salınımının ortamda olmasının, membran yapılarının bozulduğunun yani jasar göstergesi olarak kabul edildiğinden, yüksek miktarda öjanolun hasar verici etkiye sahip olabileceği hatta,sitokrom c salınımını arttırmasının da apoptoz ile ilgili istenilen etkiyi oluşturmak için doz ayarı konusunda dikkatli olunması gerektiği uyarısı anlamına gelebileceği ifade edilmiş. Öjonalın bu çalışmada doza bağlı olarak hasar etksinin olabilirliği; bizim çalışmamızla farklılık göstermekle birlikte, daha öncede bahsedildiği gibi biyokimyasal belirteçler üzerindeki düşürücü etkisi sebebiyle çalışmamızla benzerlik göstermektedir(Wafai vd.,2017).

Ulanowska ve Olas'ın 2021'de yaptığı çalışmada öjonal ile ilgili olarak; analjezik, anestezik ve antienflamatuar etkileri nedeniyle daha çok diş hekimliğinde kullanılmasının yanısıra, öjenolün kanser hücrelerini bir antioksidan olarak, mutasyonunu önleyip, bir pro-oksidan şeklinde davranarak, sinyal yollarını etkileyip, kanser hücrelerini ortadan kaldırarak kanser tedavisinde doz ayarı yapılmak koşulu ile yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Karanfil etken maddesinin kanser gibi çok ciddi hastalıkların tedavisinde dahi yardımcı destek tedavi etkeni olarak kullanılabilirliğinin ortaya konması bakımından çalışmamızı desteklemektedir (Ulanowska ve Olas, 2021).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Isopretrenol ile indükleme metodu ile deneysel kalp krizi ve homosistein uygulaması ile myokard hasarı oluşturulması çalışması sonucunda; tedavi amaçlı olarak verilen tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kullanılan etken maddelerin(garlik ekstraktı, resveratrol, euganol) kalp krizi ve myokard hasarına karşı etkinlikleri araştırılmıştır. Patolojik bulguların tedavisinde(hiyalin dejenerasyon alanları ve nekroz alanları), hastalık kontrol grubuna kıyasla, etken maddelerin kullanıldığı gruplarda tespit edilen iyileştirici etkiler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Patolojik bulguların iyileştirilmesin de nekroz alanlarının iyileştirilmesi açısından en etkili tedavinin garlik ekstraktı, hyaline dejenerasyon alanları açısından ise euganol ve resveratrolun eşit oranda; ancak daha etkili olduğu bulunmuştur.

Biyokimyasal bulgularda ise Laktat dehidrogenez açısından; homosistein ile hasar oluşturulan grupta garlik ekstraktı ile uygulanan tedavinin, iso ile kalp krizi oluşturulan grupta ise euganol verilen grupta LDL değerinin belirgin olarak düştüğü tespit edilmiştir. Sarımsak etken maddesi olarak garlik ektratı ve karanfil etken maddesi olan eugenolun LDL de olduğu gibi Laktat dehidrogenaz değerlerini düşürmede ki etkisi belirgin olarak gözlemlenmiştir ve resveratrolün iyileştirici etkisinin de, kolesterolde olduğı gibi garlik ve eugenol uygulamasına karşı daha az etkili olduğu bulunmuştur.

CK değerleri açısından; iso uygulamasının kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin bir etkiye ssahip olduğu görülmüştür. CK değeri kıyaslandığında, verileri genel kontrol seviyelerine en yaklaştıranlar tedavi amaçlı uygulanan homosysein grubu için garlik uygulaması ve isopretrenol grubu için de resveratrololmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Daha önceki değerlerden farklı olarak isopretrenol uygulamasına karşı tedavi amaçlı verilen resveratrol eugenola göre daha başarılı bulunarak değerleri daha fazla düşürüp kontrol grubu değerlerine yaklaştırmıştır.

CK-MB değerleri açısından sonuçlara bakıldığında, homosystein ve isopretrenol verilen ratlarda daha fazla yükselme olduğu gözlenmiş, genel kontrole göre kap krizi ve hasarının tetiklenmesinin gerçekleştiği, özellikle isopretrenolün kalp krizi oluşumunda

homosysteine göre daha belirgin olarak etkili olduğu bu değerdeki artışla görülmüştür.CK-MB açısından en etkili olan tedavi yöntemleri; homosysein uygulanan grup içinresveratrol ve isopretrenol uygulanan grup için resveratrol olmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Daha önceki değerlerden farklı olarak her iki uygulamaya karşı tedavi amaçlı verilen resveratrol hem eugenola hemde garlik uygulamalarına göre daha başarılı bulunarak değerleri daha fazla düşürüp kontrole yaklaştırmıştır. Üzüm çekirdeği etken maddesi olarak resveratrolün kalp krizi ve hasarına karşı tedavi ediciliği bu değerler bakımından belirgin olarak gözlenmiştir.

Troponin verileri açısından, homosystein ve isopretrenol verilen ratlarda değerlerin daha fazla yükseldiği gözlenmiş, genel kontrole göre kalp krizi ve hasarının tetiklenmesinin gerçekleştiği, özellikle de isopretrenolün kalp krizi oluşumunda homosysteine göre daha belirgin olarak etkili olduğu bu değerdeki artışla görülmüştür. Troponindeğerlerindeki etkinlikleri açısından, verileri genel kontrol seviyelerine en fazla yaklaştıran tedavi amaçlı uygulamalar ise; homosysein uygulanan grup için garlic ekstraktı ve isopretrenol uygulanan grup için Eugenol olmuş ve değerlerinin belirgin olarak düştüğü görülmüştür. Tedavi amaçlı verilen resveratrolün eugenol ve garlik uygulamalarına kıyasla daha az başarılı olduğu görülmüştür.

Bütün incelenen değerler açısından isopretrenolün kalp krizi oluşturmadaki olumsuz etkisi daha belirgin olarak gözlemlenmiştir.Ayrıca, isopretrenol uygulanangrupta, kontrol grubu ile eugonal ve resveratrol tedavileri uygulanan gruplar arasında cas 3aktivitesi karşılaştırıldığında, çok anlamlı bir fark olmamakla beraber, resveratrol tedavisininverileri düşürmede cas 3 aktivitesi bakımından daha başarılı olduğu bulunmuştur.

Sitokrom c geninin aktivitesinde ise; isopretrenol uygulamasına karşı özellikle tedavi amaçlı verilen resveratrol grubunda anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Bu sonuca göre; Sitokrom c'nin apoptozu yöneten kaspazları aktive ettiği ve düşüşüyle bu kaspazları, özellikle kas 3 aktivitesini uyaramadığı, uygulanan tedavilerinin koruyuculuğunun yüksek olduğu sonucunu doğurduğu düşüncesine varılmıştır.

Homosistein verilen her üç gruptada sitokrom c değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kaspaz 3 aktivitesi açısından garlik ekstraktı verilen grup ile resveratrol verilen grup arasındaki fark anlamlı bulunmuş olup resveratrol değerleri iyileştirmede daha öne çıkmaktadır. Sitokrom c aktivitesi ve kaspaz 3 seviyelerinde anlamlı artış olmaması nedeniyle apoptoz ve hasar tetiklenmesinin önlendiği ve koruyuculuğun yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak kalp krizi ve hasarı ile ilgili olarak resveratrol, garlic eksraktı ve euganol tedavisinin farklı dozlarda ve düzeylerde koruyuculuk ve tedavi edicilik etkisinin olduğu, apoptozu baskılayıp, sitokrom c aktivitesi ve cas-3 aktivitesi üzerinde etkilerinin bulunduğu, tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak bu etken maddelerin içinde hepsinin farklı şekillerde ve farklı belirteçler üzerinde de olsa etkili oldukları sonucuna ulaşılmıştır.

7. KAYNAKLAR

Abdo Ahmed, A. A., Al-Shami, A. M., Jamshed, S., Nahas, A. R. F., Ibrahim, M. İ. M. (2020).Public awareness of and action towards heart attack symptoms: an exploratory study, *Int. J. Environ. Res. Public Health, ;*10. 3390/ijerph17238982

Aburel, O. M., Pavel, I. Z., Dănilă, M. D., Lelcu, T., Roi, A., Lighezan, R., Muntean, D. M., Rusu, L. C. (2021).Pleiotropic Effects of Eugenol: The Good, the Bad, and the Unknown, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10. 1155/2021/3165159.

Adams J. M., Cory S. (2001).Life or death decions by the Bcl-2 family, *Trends Biochem Sci* ,10. 1016/s0968-0004 (00) 01740-0

Aggarwal, M., Aggarwal, B., Rao, J. (2017).Integrative Medicine for Cardiovascular Disease and Prevention, *Med Clin N Am,*10. 1016/j. mcna.2017. 04. 007

Akan, S. (2014). Sarımsak (Allium sativum L.)Tüketiminin İnsan Sağlığına Yararları, *Academic Food Journal,* 12 (2) (2014) 95-100

Akgül, E., (2018) , Formaldehit maruziyeti sonucu rat akciğerinde oluşan oksidatif hasara karşı ve deneysel olarak oluşturulan kolon kanseri üzerine köpek balığı kıkırdağı ve köpek balığı karaciğer yağının (slo) koruyucu etkisinin belirlenmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri enstitüsü, Doktora tezi, s:153, Afyonkarahisar

Alonzo, M., Delgado, M., Cleetus, C., Kumar, S. A., ThakurV.,Chattopadhyay, M., Joddar, B. (2020). Methods for histological characterization of cryo-ınduced myocardial ınfarction in a rat model, *Acta Histochem,* 10. 1016/j. acthis.2020. 151624.

Alshehri, M. A. (2022). Cardioprotective properties of Artemisia herba alba nanoparticles against heart attack in rats: A study of the antioxidant and hypolipidemic activities, *Saudi J Biol Sci*, 10. 1016/j. sjbs.2021. 12. 009

Annapurna, A., Reddy, C. S., Akondi, R. B., Rao, S. R. C. (2009). Cardioprotective actions of two bioflavonoids, quercetin and rutin, in experimental myocardial infarction in both normal and streptozotocin-induced type I diabetic rats, *J Pharm Pharmacol*, 10. 1211/jpp/61.10. 0014

Ansari, M. A., Iqubal, A., Ekbbal, R., Haque, S. E. (2019). Effects of nimodipine, vinpocetine and their combination on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats, *Biomed Pharmacother*, 10.1016/j. biopha.2018. 10. 199

Arslankaya, S., Çelik, T. M. (2021).Prediction of heart attack using fuzzy logic method and determination of factors affecting heart attacks, *IJCESEN*, Vol. 7-No.1pp. 1-8

Azuaje F. J., Dewey F. E., Brutsaert D. L., Devaux Y., Ashley E. A., Wagner D. R. (2012) Systems-based approaches to cardiovascular biomarker discovery. *Circ. Cardiovasc. Genet.*5:360–367. 10. 1161/CIRCGENETICS. 112. 962977

Barboza, J. N., Filho, C. S. M. B., Silva, R. O., Medeiros, J. V. R., Sousa, D. P. (2018). An Overview on the Anti-inflammatory Potential and Antioxidant Profile of Eugenol, *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10.1155/2018/3957262

Baszczuk, A., Kopczyński, Z., (2014). Hiperhomocysteinemia u chorych na schorzenia układu krążenia hyperhomocystei nemia in patients with cardiovascular disease, *Postepy Hig Med Dosw*, 68: 579-589

Beall, R. F. (2016). The patent landscape of the WHO Model List of Essential Medicines, Global Challenges Brief, *WIPO,* Geneva, 18th Edition

Bocsan, I. C., Pop, R. M., Sabin, O., Sarkandy, E., Boarescu, P. M., Roşian, Ş. H., Leru, P. M., Chedea, V. S., Socaci, S. A., Buzoianu, A. D. (2021). Comparative Protective Effect of *Nigella sativa* Oil and *Vitis vinifera* Seed Oil in an Experimental Model of Isoproterenol-Induced Acute Myocardial Ischemia in Rats, *Molecules*, 10.3390/molecules26113221

Bonnefoy, E., Steg, P. G., Boutitie, F., Dubien, P. Y., Lapostolle, F., Roncalli, J., Dissait, F., Vanzetto, G., Leizorowicz, A., Kirkorian, G. (2009). Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up, Eur Heart J, 10. 1093/eurheartj/ehp156

Bonnefont-Rousselot**,** D. (2016). Resveratrol and Cardiovascular Diseases, *Nutrients*, 10. 3390/nu8050250

Boarescu, P. M., Chirilă, I., Bulboacă, A. E. Bocșan, I. C., Pop, R. M., Gheban, D., Bolboacă, S. D. (2019). Effects of Curcumin nanoparticles in ısoproterenol-ınduced myocardial ınfarction, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10.1155/2019/7847142

Bradley, E. H., Nallamothu, B. K., Stern, A. F., Cherlin, E. J., Wang, Y., Byrd., J. R., Linnander, E. L., Nazem, A. G., Brush, J. E. , Krumholz, H. M. (2009). The Door-to-Balloon alliance for quality: who joins national collaborative efforts and why?,Jt Comm J Qual Patient Saf, 35 (2): 93–99

Breuss, J. M., Atanasov, A. G., Uhrin, P. (2019). Resveratrol and Its Effects on the Vascular System, *Int. J. Mol. Sci*, 10.3390/ijms20071523

Brooks, W. W., Conrad, C. H. (2009). Isoproterenol-Induced Myocardial Injury and Diastolic Dysfunction in Mice: Structural and Functional Correlates, *Comparative Medicine, American Association for Laboratory Animal Science*, 59, P: 339–343

Cabello J. B., Burls A., Emparanza J. I., Bayliss S. E., Quinn T. (2016). Oxygen therapy for acute myocardial infarction, *Cochrane Library*, 10.1002/14651858.CD007160. pub4

Campbell B. C, , Mitchell P. J., Kleinig T. J., Dewey H. M., Churilov L., Yassi N., Yan B., Dowling R. J., Parsons M. W., Oxley T. J., Wu T. Y., Brooks M., Simpson M. A., Miteff F., Levi C. R., Krause M., Harrington T. J., Faulder K. C., Steinfort B. S., Priglinger M., Ang T., Scroop R., Barber P. A., McGuinness B., Wijeratne T., Phan T. G., Chong W., Chandra R. V., Bladin C. F., Badve M., Rice H., de Villiers L., Ma H., Desmond P. M., Donnan G. A., Davis S. M. (2015). Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection.*N Engl J Med*. ; 372:1009–1018. 10. 1056/NEJMoa1414792

Cardona M., Inserte J., Poncelas-Nozal M., Hernando V., Vilardosa U., Aluja D., Parra V. M., Sanchis D., Garcia-Dorado D. (2016) Studies on the role of apoptosis after transient myocardial ischemia: genetic deletion of the executioner caspases-3 and -7 does not limit infarct size and ventricular remodeling. *Basic Res Cardiol*, 10.1007/s00395-016-0537-6

Castro, A. L. D., Fernandes, R. O., Ortiz, V. D., Campos, C., Bonetto, J. H. P., Fernandes, T. R. G., Conzatti, A., Siqueira, R., Tavares, A. V., Schenkel, P. C., Belló-Klein, A., Araujo, A. S. R. (2016). Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction, *Apoptosis*, 10. 1007/s10495-015-1204-3

Ceyhan, D., Tasa Yiğit, T. (2016).Güncel tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedavilerin sağlık uygulamalarındaki yeri, *Journal of Duzce Universty Healt Science İnstitu*, 6 (3): 178-189

Chapman, A. R., Shah , A. S. V., Lee , K. K., Anand , A., Francis , O., Adamson , P., McAllister , D. A., Strachan , F. E., Newby , D. E., Mills , N. L., (2018). Long-Term outcomes in patients with type 2 myocardial ınfarction and myocardial ınjury. *Circulation* . . 137 (12):1236-1245. 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 031806

Chen, D. S., Yan, J., Yang, P. Z. (2022). Cardiomyocyte atrophy, an underestimated contributor in doxorubicin-ınduced cardiotoxicity, *Front. Cardiovasc.Med,* 10.3389/fcvm.2022. 812578

Chuang, A. M., Nguyen, M. T., Khan, E., Jones, D., Horsfall, M., Lehman, S., Smilowitz, N. R., Lambrakis, K., Than, M., Vaile, J., Sinhal, A., French, J. K., Chew, D. P. (2021). Troponin elevation pattern and subsequent cardiac and non-cardiac outcomes: Implementing the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction and high-sensitivity troponin at a population level, *Plos One,* 10. 1371/journal.pone. 0248289

Colman, V., Costa, E., Chaves, R., Tortora, V. (2015).Biological roles of Cytochrome c: mitochondrial electron transport, programmed cell death and gain of peroxidatic activity, *Anales de la Facultad de Medicina,* 2301-1254, 2015;2 (s1). 12 p

Copik, A. J., Baldys, A., Nguyen, K., Sahdeo, S., Ho, H., Kosaka, A., Dietrich, P. J., Fitch, B., Raymond, J. R., Ford, A. P. D. W., Button, D., Milla, M. E. (2015). Isoproterenol Acts as a Biased Agonist of the Alpha-1A-Adrenoceptor that Selectively Activates the MAPK/ERK Pathway, *PLoS ONE,* 10 (1): e0115701. 10. 1371/journal.

Cui, T., Liu, W., Yu, C., Ren, J., Li, Y., Shi, X., Li, Q., Zhang , J. (2022). Protective effects of allicin on acute myocardial ınfarction in rats *via* hydrogen sulfide-mediated regulation of coronary arterial vasomotor function and myocardial calcium transport ,*Front Pharmacol,* 10. 3389/fphar.2021. 752244

Çevik, A. (2016). Maharişi Ayurveda ile sağlık kavramında yeni bir açılım, *Ankara Akupunktur ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 4 (2): 18-24

Çıracı, E., Kalafat, T. (2021).Effects of Resveratrol on Cardiovascular Diseases, *Bes Diy Derg*, 10.33076/2021. BDD.1362

Dömbekci, H. A., Öztürk, Y. E., Ünal, S. N. (2020). Geleneksel tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımı, *Journel of Integrative and Anatolian Medicine*, 1 (3): 23 - 35, 2020

Ebrahimi, T., Behdad, B., Abbasi, M. A., Rabati, R. G., Fayyaz, E. F., Behnod. V., Asgari, A. (2015).High doses of garlic extract significantly attenuated the ratio of serum LDL to HDL level in rat-fed with hypercholesterolemia diet, *Diagnostic Pathology*, 10. 1186/s13000-015-0322-0

Erol, M. K., Kayıkçıoğlu, M., Kılıçkap, M., ArınC.B., Kurt, İ. H., Aktaş, İ., Güneş, Y., Özkan, E., Şen, T., İnce, O., Örnek, E., Asoğlu, R., Aladağ, N., Zeybey, U., Sinan, Ü. Y., Dural, M., Tüner, H., Doğan, A. C., Yenerçağ, M., Akboğa, M. K., Deveci, O. S., Somuncu, M. U. (2020). Baseline clinical characteristics and patient profile of the TURKMI registry: Results of a nation-wide acute myocardial infarction registry in Turkey, *Anatol J Cardiol*, 10. 14744/AnatolJCardiol.2020. 69696

Fathy, M., Fawzy, M. A., Hintzsche, H., Nikaido T., Dandekar, T., Othman, E. M. (2019). Eugenol exerts apoptotic effect and modulates the sensitivity of hela cells to cisplatin and radiation ,*Molecules*, 10. 3390/molecules24213979.

Feng, W., Jin, L., Xie, O., Huang, L., Jiang, Z., Ji, Y., Li, C., Yang, L., Wang, D. (2018). Eugenol Protects The Transplanted Heart Agaınst Ichemıa/Reperfusıon Damage ın Rats by Inhıbıtıng the Inflammatory Response and Apoptosıs, *Exp Ther Med*, 10. 3892/etm.2018. 6598

Ganguly, P., Alam, S. F., (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease, *Nutr J*, 10.1186/1475-2891-14-6

Garrison, J. B. D., Raj, P., Zierot, S., Dyck, J. R. B., Ezekowitz, J. A. (2019).The Effects of Resveratrol in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure, *Int. J. Mol. Sci*, 10.3390/ ijms20040904

Gönen, E., Ada, S. (2014). GATT uygulamalarına ortopedi ve travmatoloji kliniği . . . açısından yaklaşım, *Hekimlik Uygulamalarında Geleneksel Alternatif Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları*, 978-605-9665-25-4, S:143-147

Gu, Y., Zhang, B., Zhou, H., Qıan, C., Huang, N., Huang, Y., Lı, W., WEI, B., Mao, S., Lı, S., Lıu, X. (2021). Effect of MiR-133 on myocardial cell apoptosis in rats with myocardial infarction through the Notch1 signaling pathway, *Minerva Medica,* 10.23736/S0026-4806.19. 06226-8

Gulizia, M. M., Colivicchi, F., Abrignani, M. G., Ambrosetti, M., Aspromonte, N., Barile, G., Caporale, R., Casolo, G., Chiuini, E., Di Lenarda, A., Faggiano, P., Gabrielli, D., Geraci, G., La Manna, A. G., Maggioni, A. P., Marchese, A., Massari, F. M., Mureddu, G. F., Musumeci, G., Nardi, F., Panno, A. V., Pedretti, R. F. E., Piredda, M., Pusineri, E., Riccio, C., Rossini, R., Scotto di Uccio, F., Urbinati, S., Varbella, F., Zito, G. B., De Luca, L. (2018). Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/ GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease, *European Society of Cardiology,* 10. 1093/eurheartj/suy019

Guo, J., Liu, H. B., Sun, C., Yan, X. Q., Hu, J., Yu, J., Yuan, Y., Du, Z. M. (2019). MicroRNA-155 promotes myocardial ınfarction-ınduced apoptosis by targeting RNA-binding protein qkı, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10. 1155/2019/4579806

Han, X., Liu, X., Zhong, F., Wang, Y., Guan, H., MDa ,Zhang, Q. (2021). Comparison of efficacy and safety of complementary and alternative therapies for coronary heart disease complicated with anxiety or depression disorder, *Medicine*, 10. 1097/MD.0000000000025084

Hao, P., Jiang, F., Cheng, J., Ma, L., Zhang, Y., Zhao, Y. (2017).Traditional Chinese Medicine for Cardiovascular Disease: Evidence and Potential Mechanisms, *J Am Coll Cardiol,* 10. 1016/j. jacc.2017. 04. 041

Hassan, Q., Akhtar, S., Akhtar, M., Ali, J., Haque, S. E., Najmi, A. K. (2015).Edaravone protects rats against oxidative stress and apoptosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence, *Redox Rep,* 10. 1179/1351000215Y.0000000011

Hesari, M., Mohammadi, P., Khademi, F., Shackebaei, D., Momtaz, S., Moasefi, N., Farzaei, M. H., Abdollahi, M. (2021). Current Advances in the Use of Nanophytomedicine Therapies for Human Cardiovascular Diseases, *Int J Nanomedicine*, 10.2147/IJN.S295508.

Heusch, G. (2019). Coronary microvascular obstruction: the new frontier in cardioprotection, *Basic Res Cardiol*10. 1007/s00395-019-0756-8

Hiçerimez, A., Enç, N. (2021). COVID-19'un kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ve hemşirelik bakımı, *Turk J Cardiovasc Nurs*, 10.5543/khd.2021. 93723

Hüttemann, M., Lee, I., Grossman, L. I., Doan, a, J. W., Sanderson, T. H. (2013).Chapter X. Phosphorylation of mammalian cytochrome *c* and cytochrome *c* oxidase in the regulation of cell destiny: respiration, apoptosis, and human disease, *Adv Exp Med Biol*, .10. 1007/978-1-4614-3573-0_10

İnt. Kay.1, http://www.tekinakpolat. com, 22.04. 2022

İnt. Kay.2: nccam. nih. gov, 28. 03. 2022

İnt. Kay.3: https://medlineplus. gov/genetics, 12.04. 2022

İnt. Kay.4: sitokromc. newworldencyclopedia. org', 12. 04. 2022

Jaliah, B., Hussein, A. M., Sakr, H. F., Eid, E. A. (2018). Effects of low dose of aliskiren on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats, *Physiology International*, pp. 127–144, 10.1556/2060.105. 2018. 2. 11

Jonas, W. B., Linde, K., Ramirez, G. (2000). Homeopathy and rheumatic disease, *Rheum Dis Clin North Am,* 10.1016/s0889-857x (05) 70125-3

Kaier, T. E., Alaour, B., Marber, M. (2021).Cardiac troponin and defining myocardial infarction, *European Society of Cardiology, Oxford University Press* 10.1093/cvr/cvaa331.

Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., Korthuis, R. J. (2017).Ischemia/Reperfusion, *Compr.Physiol*, 10.1002/cphy.c160006.

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Sandesara, C., Olshansky, B., Tranel, D. (2009). Bolus isoproterenol infusions provide a reliable method for assessing interoceptive awareness, *Int J Psychophysiol,* 10. 1016/j. ijpsycho.2008. 08. 010

Khalifa, A. A., Rashad, R. M., El-Hadidy, W. F. (2021). Thymoquinone protects against cardiac mitochondrial DNA loss, oxidative stress, inflammation and apoptosis in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats, *Heliyon*, 10. 1016/j. heliyon.2021. e07561

Kim, H. K., Ahn, Y., Chang, K., Jeong, Y. H., Hahn, J. Y., Choo, E. H., Kim, M. C., Kim, H. S., Kim, W., Cho, M. C., Jang, Y., Kim, C. J., Jeong, M. H., Chae, S. C. 2020 Korean Society of Myocardial Infarction Expert Consensus Document on Pharmacotherapy for Acute Myocardial Infarction, *Korean Circ J,* 10. 4070/kcj.2020. 0196

Leong, X. F., Ng, C. Y., Jaarin, K. (2015). Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis, *Biomed Res Int,* 10. 1155/2015/528757

Li, Y., Zhang, Z., Li, S., Yu, T., Jia, Z. (2021).Therapeutic effects of traditional chinese medicine on cardiovascular diseases: the central role of calcium signaling, *Front. Pharmacol*, 10.3389/fphar.2021. 682273

Lin, J., Zhang, y., Wang, H., Chang, J., Wei, L., Cao, L., Zhang, Z., , X. (2016). Genetic Polymorphismsin the ApoptosisAssociated Gene CASP3 and the Risk of Lung Cancer in Chinese Population, *Plos One,* 10.1371/journal.pone. 0164358

Lin, K. Y., Hu, Y. T., Chang, K. J., Lin, H. F., Tsauo, J. Y. (2011). Effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health of patients with cancer: a meta-analysis, *Evid Based Complement Alternat Med*. 10. 1155/2011/659876

Lindsey M. L., Bolli R., Canty J. M., Du X. J., Frangogiannis N. G., Frantz S., Gourdie R. G., Holmes J. W., Jones S. P., Kloner R., Lefer D. J., Liao R., Murphy E., Ping P., Przyklenk K., Recchia F. A., Schwartz Longacre L., Ripplinger C. M., Van Eyk J. E., Heusch G., (2018). Guidelines for Experimental Models of Myocardial Ischemia and Infarction, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 10. 1152/ajpheart.00335. 2017.

Liperoti, R., Vetrano, D. L., Bernabei, R., Onder, G. (2017). Herbal Medications in Cardiovascular Medicine, *JACC*, 10.1016/j. jacc.2016. 11. 078

Liu, X., He, Y., Li, F., Huang, Q., Kato, T. A., Hall, R. P., Li, C. Y. (2016). Caspase 3 promotes genetic instability and carcinogenesis, *Mol Cell*, 10. 1016/j. molcel.2015. 03. 003

Lokhande P. D., Jagdale S. C., Chabukswar A. R. (2006). Natural remedies for heart diseases, *Indian Journal of Traditional Knowledge,* 5 (3) ,pp. 420-427

Lopes, A. A., Fonseca, F. N., Rocha, T. M., Freitas, L. B., Araújo, E. V. O., Wong, D. V. T., Júnior, R. C. P. L., Leal, L. K. AM. (2018). Eugenol as a Promising Molecule for the Treatment of Dermatitis: Antioxidant and Anti-inflammatory Activities and Its Nanoformulation, *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 10. 1155/2018/8194849

Mahajan, S., Valero-Elizondo, J., Khera, R., Desai, N. R., Blankstein, R., Blaha, M. J., Virani, S. S., Kash, B. A., Zoghbi, W. A., Krumholz, H. M., Nasir, K. (2019). Variation and disparities in awareness of myocardial ınfarction symptoms among adults in the United States, *JAMA Network Open*, 10.1001/jamanetworkopen.2019. 17885

Manjunatha S. , Shaik, A. H., Maruthi Prasad E. , Al Omar, S. Y., Mohammad, A., Kodidhela, L. D. (2020). Combined cardio-protective ability of syringic acid and resveratrol against isoproterenol induced cardio-toxicity in rats via attenuating NF-kB and TNF-α pathways, *Scientific Reports*, 10. 1038/s41598-020-59925-0

Manole, C. C., Marınescu, B. G., Marta, D., Nıcolescu, M. I. (2019). Areas of Cartilaginous and osseous metaplasia after experimental myocardial ınfarction in rats, *The Anatomıcal Record*, 302:947–953

Marenzi, G., Cosentino, N., Boeddinghaus, J., Trinei, M., Giorgio, M., Milazzo, V., Moltrasio, M., Cardinale, D., Sandri, M. T., Veglia, F., Bonomi, A., Kaech, A., Twerenbold, R., Nestelberger, T., Reichlin, T., Wildi, K., Shrestha, S., Kohzuharov, N., Sabti, Z., Cipolla, C. M., Mueller, C., Bartorelli, A. L. (2016). Diagnostic and Prognostic Utility of Circulating Cytochrome c in Acute Myocardial Infarction, *Circ Res*, 10.1161/CIRCRESAHA.116. 309792

Matsumura, N., Zordoky, B. N., Robertson, I. M., Hamza, S. M., Parajuli, N., Soltys, C. L. M., Beker, D. L., Grant, M. K., Razzoli, M., Bartolomucci, A., Dyck, J. R. B. (2018). Co-administration of resveratrol with doxorubicin in young mice attenuates detrimental late-occurring cardiovascular changes, *European Society of Cardiology,* 10. 1093/cvr/cvy064

Mehta, S. R., Bassand, J. P., Chrolavicius, S., Diaz, R., Eikelboom, J. W., Fox, K. A. A., Granger, C. B., Jolly, S., Joyner, C. D., Rupprecht, H., Widimsky, P., Afzal, R., Pogue, J., Yusuf, S. (2010). Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndrome, *NEJMoa*, 10.1056/NEJMoa0909475

Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., He, J. (2021).Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol, *Molecules*, 10.3390/molecules26010229

Montalescot, G., Sideris, G., Meuleman, C., Bal-dit Sollier, C ., Lellouche, N., . Steg, G., Slama, M., Milleron, O., Collet, J. P., Henry, P., Beygui, F., Drouet, L. (2006). A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial, *J Am Coll Cardiol,* 10. 1016/j. jacc.2006. 04. 090.

Moretti, R., Caruso, P. (2019). The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice, *Int J Mol Sci*, 10. 3390/ijms20010231

Mnafgui, K., Hajji, R., Derbali, F., Gammoudi, A., Khabbabi, G., Ellefi, H., Allouche, N., Kadri, A., Gharsallah, N. (2016). Anti-inflammatory, antithrombotic and cardiac remodeling preventive effects of eugenol in ısoproterenol-ınduced myocardial ınfarction in wistar rat, *Cardiovasc Toxicol* ,10. 1007/s12012-015-9343-x.

Muthuramu, I., Jacobs, F., Singh, N., Gordts, S. C., Geest, B. D. (2013). Selective homocysteine lowering gene transfer improves infarct healing, attenuates remodelling, and enhances diastolic function after myocardial infarction in mice, *PLoS One,* 10. 1371/journal.pone. 0063710.

Nebioglu, S., Gülenç, S. (1988).Oral yolla askorbik asit alan kişilerde sigara kullanımına Bağlı serum Trigliserit, Total Kolesterol ve HDL- Kolesterol düzeyler, *FABAD Farın. Bil.Der.*,13, 493 - 499, 1988

Numair, K. S. A., Chandramohan, G., Alsaif, M. A., Veeramani, C., Newehy, A. S. E. (2014). Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ıschemic rats, *Afr J Tradit Complement Altern Med*, .10. 4314/ajtcam. v11i3. 3

Oğlakçı İlhan, A. (2016).,Ratlarda isoproterenol ile oluşturulan kalp krizi modelinde kronik alkol kullanımının miyokardiyal apoptoz üzerine etkisi ve kalpain inhibitörü 1'in (n-asetil-lösin-lösin-norlösinal) kardiyoprotektif rolünün araştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 119s, Eskişehir.

Olivier, C. B., Mulder, H., Hiatt, W. R., Jones, W. S., Fowkes, F. G. R., Rockhold, F. W., Berger, J. S., Baumgartner, I., Held, P., Katona, B. G., Norgren, L., Blomster, J., Patel, M. R., Mahaffey, K. W. (2019). Incidence, Characteristics, and Outcomes of Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease, *JAMA Cardiol*, 4 (1): 7–15. 10. 1001/jamacardio. 2018. 4171

Onat, A. (2017). (ed) TEKHARF 2017, Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük, Logos Yayıncılık Tic. A. Ş. Yıldız Posta Cad.Sinan Ap. No. 36 K. 12 D. 66-67 34349 Gayrettepe, İSTANBUL, s: 20-24.

Raj, P., Thandapilly, S. J., Wigle, J., Zieroth, S., Netticadan, T. (2021). A Comprehensive Analysis of the Efficacy of Resveratrol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Myocardial Infarction and Heart Failure, *Molecules*, 26, 6600. 10. 3390/ molecules26216600

Rana, S. V., PaL, R., ,Vaiphei, K., Sharma, S. K., Ola, R. P. (2011). Garlic in health and disease, *Nutrition Research Reviews,* 10.1017/S0954422410000338

Reddy, K., Khaliq, A., Henning, R. J. (2015).Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction, *Dünya J Cardiol,* 26;7 (5):243-76., 10. 4330/wjc.v7. i5. 243.

Richards, D. J., Li, Y., Kerr, C. M., Yao, J., Beeson, G. C., Coyle, R. C., Chen, X., Jia, J., Damon, B., WilsonR., Hazard, E. S., Hardiman, G., Menick, D., Beeson, C. C., YaoH., Ye, T., Mei, Y. (2020). Human cardiac organoids for the modelling of myocardial infarction and drug cardiotoxicity, *Nat. Biomed.Eng.*, 4 (4): 446–462. 10. 1038/s41551-020-0539-4.

Roger, V. L., Weston, S. A., Gerber, Y., Killian, J. M., Dunlay, S. M., Jaffe, A. S., Bell, M. R., Kors, J., Yawn, B. P., Jacobsen, S. J. (2010). Trends in Incidence, Severity and Outcome of Hospitalized Myocardial Infarction, *Circulation*, 10.1161/CIRCULATIONAHA.109. 897249

Safi, S., Sethi, N. J., Nielsen, E. E., Feinberg J., Gluud C., Jakobsen J. C. (2019). Beta-blockers for suspected or diagnosed acute myocardial infarction, *Cochrane Library*, 10.1002/14651858.CD012484. pub2

Saravanan, G., Prakash, J. (2004). Effect of garlic (Allium sativum) on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats, *J Ethnopharmacol*, 10.1016/j. jep.2004. 04. 029.

Sehirli, A. Ö., Aykac, A., Tetik, Ş., Yiginer, Ö.,Cetinel, Ş., Ozkan, N., Akkiprik, M., Kaya, Z., Yegen, B. Ç., Tezcan, M., Sener, G. (2020). The effects of resveratrol treatment on caveolin-3 expression and Na+/K+ ATPase activity in rats with isoproterenol-induced myocardial injury, *North Clin Istanb***,** 10. 14744/nci.2020. 97957

Senthıl, S., Srıdevı, M., Pugalendı, K. V., (2007).Cardioprotective Effect of Oleanolic Acid on Isoproterenol-Induced Myocardial Ischemia in Rats, Toxicologic Pathology, *Tamil Nadu, India*, 10.1080/01926230701230312

Seshadri, V. D. (2021).Cardioprotective properties of natural medicine in isoproterenol induced myocardial damage in the male Albino rats ,*Saudi Journal of Biological Sciences*, 28/6, 3169-3175

Sharma, A. K., Munajjam, A., Vaishnav, B., Sharma, R., Sharma, A., Kishore, K., Sharma, A., Sharma, D., Kumari, R., Tiwari, A., Singh, S. K., Gaur, S., Jatav, V. S., Srinivasan, B. P., Agarwal, S. Ş. (2012). Involvement of adenosine and standardization of aqueous extract of garlic (Allium sativum Linn.)on cardioprotective and cardiodepressant properties in ischemic preconditioning and myocardial ischemia-reperfusion induced cardiac injury, *J Biomed Res*, 10. 1016/S1674-8301 (12) 60004-9

Shahid, M. H., Anjum, I., Mushtaq, M. N., Riaz, S. (2021). Cardioprotective effect of boswellic acids against doxorubicin induced myocardial infarction in rats, *Pak J Pharm Sci*, 359-365.

Siddiqui, M. A., Akhtar, J., Siddiqui, H. H., Badruddeen, Ahmad, U., Khan, A. A. (2016). Isoprenaline: A tool for inducing myocardial infarction in experimental animal, *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied sciences*, 2249-1236, 1 Pg:1318-1326

Sin, T. K., Yu, A. P., Yung, B. Y., Yip, S. P., Chan, L. W., Wong, C. S., Ying, M., Rudd, J. A., Siu, P. M. (2014). Modulating effect of SIRT1 activation induced by resveratrol on Foxo1-associated apoptotic signalling in senescent heart, *J Physiol*, 10. 1113/jphysiol.2014. 2

Singh, A., MMSca, Gupta, A., DeFilippis, E. M., Qamar, A., Biery, D. W., Almarzooq, Z., Collins, B., Fatima, A., Jackson, C., Galazka, P., Ramsis, M., Pipilas, D. C., Divakaran, S., Cawley, M., Hainer, Klein, J., Jarolim, P., Nasir, K., Januzzi, J. L., Di Carli, M. F., Bhatt, D. L., Blankstein, R. (2020). Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults. *J Am Coll Cardiol*, 75 (9): 1003–1013. doi:10. 1016/j. jacc.2019. 12. 052.

Sinha, D., Efron, D. (2005). Complementary and alternative medicine use in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Journal of Pediatrics and Child Health*, 10.1111/j. 1440-1754. 2005. 00530. x

Silva, J. M. A., Zuzarte, M., Girão, H., Salgueiro, L. (2021).The Role of Essential Oils and their main compounds in the management of cardiovascular disease risk factors, *Molecules*, 10. 3390/molecules26123506

Skovierová, H., Vidomanová, E., Mahmood, S., Sopková, S., Drgová, A., Červeňová, T., Halašová, E., Lehotský, J. (2016). The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health, *Int J Mol Sci*, 10.3390/ijms17101733

Soumya, R. S., Raj, K. B., Abraham, A. (2021). Passiflora edulis (var. Flavicarpa) juice supplementation mitigates ısoproterenol-induced myocardial ınfarction in rats, *Plant Foods Hum Nutr,* 10. 1007/s11130-021-00891-x

Steinberg, D., Witztum, J. L. (2010). Oxidized Low-Density Lipoprotein and atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 30:2311-2316

Sun, C., Liu, H., Guo, J., Yu, Y., Yang, D., He, F., Du, Z. (2017).MicroRNA-98 negatively regulates myocardial infarction-induced apoptosis by down-regulating Fas and caspase-3, *Scıentıfıc reports,* 10. 1038/s41598-017-07578-x

Şentürk, S. (2008).İsoproterenol ile miyokart infarktüsü oluşturulmuş ratlarda L-Lizin'in total sialik asit düzeylerine etkisinin incelenmesi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, S66, Edirne.

Taggart, C., Wereski, R., Mills, N. L., Chapman A. R. (2021). Diagnosis, Investigation and Management of Patients with Acute and Chronic Myocardial Injury, *Clin.Med.* 10, 2331.10. 3390/ jcm10112331

Tai, H., Tong, Y. J., Yu, R., Yu, Y., Yao, S. C. , Li, L. B., Liu, Y., Cui, X. Z., Kuang, J. S., Meng, X. S., Jiang, X. L. (2022). A possible new activator of PI3K-Huayu Qutan Recipe alleviates mitochondrial apoptosis in obesity rats with acute myocardial infarction ,*J Cell Mol Med,* 10. 1111/jcmm.17353

Teringova, E., Tousek, P. (2017). Apoptosis in ischemic heart disease, *J Transl Med,* 10.1186/s12967-017-1191-y

Tetzlaff, J., Geyer, S., Westhoff-Bleck, M., Sperlich, S., Epping, J., Tetzlaff, F. (2021). Social inequalities in mild and severe myocardial infarction: how large is the gap in health expectancies, *BMC Public Health,* 10. 1186/s12889-021-10236-7

Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D. (2013). Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı, *Türk Kardiyol. Dern.Arş.*Suppl. 3.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction *J Am Coll Cardiol,*72:2231–64

Tilea, I. ;Varga, A. ;Serban, R. C. (2021). Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial ınfarction—promises and challenges, *Diagnostics,* 10.3390/diagnostics11050881

Ulanowska, M., Olas, B. (2021).Biological Properties and Prospects for the Application of Eugenol, *Int J Mol Sci,* 10.3390 /ijms 220 73671

Uysal, H. (2016). Current Approaches to Complementary and Alternative Medicine in Cardiovascular Diseases, *Journal of Cardiovascular Nursing,* 10.5543/khd.2016. 44227

Üner, S, Balcılar, M, Ergüder, T. (2018).Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı 2017 (STEPS) ,*Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi*, 978-605-68577-0-6

Van Der Ende, M. Y., Juarez-Orozco, L. E., Waardenburg, I., Lipsic, E., Schurer, R. A. J., Van Der Werf, H. W., Benjamin, E. J., Veldhuisen, D. J. V., Snieder, H., Harst, P. V. D. (2020). Sex-Based Differences in Unrecognized Myocardial Infarction.*J Am Heart Assoc,* 9:e015519. 10. 1161/JAHA. 119. 015519

Venugopal, J. R., Prabhakaran, M. P., Mukherjee, S., Ravichandran, R., Dan, K., Ramakrishna, S. (2011). Biomaterial strategies for alleviation of myocardial infarction, *J. R. Soc. Interface,* 10.1098/rsif.2011. 0301

Verissimo, A. F., Daldal, F., (2014).Cytochrome c Biogenesis System I: an Intricate Process Catalyzed by a Maturase Supercomplex?,*Biochim Biophys Acta*, 10. 1016/j. bbabio.2014. 03. 003

Wafai, R. A., El-Rabih, W., Katerji, M., Safi, R., Sabban, M. E., El-Rifai, O., Usta, J. (2017). Chemosensitivity of MCF-7 cells to eugenol: release of cytochrome-c and lactate dehydrogenase, *Sci Rep* **,**10. 1038/srep43730

Wang, X., Cui, L., Joseph, J., Jiang, B. Pimental, D., Handy, D. E., Liao, R., Loscalzo, J. (2012). Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress, *J Mol Cell Cardiol*, 10. 1016/j. yjmcc.2011. 12. 009

Wereski, R., Kimenai, D. M., Bularga, A., Taggart, C., Lowe, D. J., Mills, N. L., Chapman, A. R. (2022).Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction.*European Heart Journal*, 43, 127–135, 10.1093

Woods, M. J., Stewart, R. L., Merry, H., Johnstone, D. E., Cox, J. L. (2003).Use of complementary and alternative medical therapies in patients with cardiovascular disease, *Am Heart J*, 10.1016/S0002-8703 (03) 00084-X

Wu, Y., Pan, N., An, Y., Xu, M., Tan, M., Zhang, L. (2020). Diagnostic and prognostic biomarkers for myocardial ınfarction, *Front Cardiovasc.Med*, 10.3389/fcvm.2020. 617277

Yue, L. J., Zhu, X. Y., Li, R. S., Chang, H. J., Gong, B., Tian, C. C., Liu, C., Xue, Y. X., Zhou, Q., . Xu, T. S., Wang, D. J. (2019). S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) alleviates myocardial infarction by modulating cardiomyocyte necroptosis and autophagy, *Int J Mol Med*. 10. 3892/ijmm.2019. 4351

Ziaeian, B., Fonarow, G. C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure, *Nat. Rev. Cardiol*, 13 (6): 368–378.