

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA CARVACROL'ÜN İSKELET KASINDA
İSKEMİ/REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış MARDİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa Hakan ZOR

ANKARA

2018



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Barış MARDİN
Baba Adı	Alattin
Doğum Yeri/Tarihi	Keçiören 20.07.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	16.08.2012 2011/01/137
Mezun Olduğu Fakülte	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kalp ve Damar Cerrahisi
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Sıçanlarda carvacrol'ün iskelet kasında iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine etkisi

JÜRİ KARARI:

Adı geçen araştırma görevlisinin hazırlamış olduğu tez 03.05.2018 tarihinde incelenmiş olup, daha önce tespit edilen eksik kısımların giderildiği görülmüş ve bitirme tezi olarak kabul edilmesi uygun bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

ÜYE

Doç. Dr. Mustafa Hakan ZOR
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Kalp Damar Cerrahisi
Dip.No:2012 Dip.Tes. No: 109027

BAŞKAN

Prof. Dr. Gürsel Levent OKTAR
T.C. G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Kalp Damar Cerrahisi
Dip.No: 6349 Dip.Tes. No: 63828

ÜYE

Başkent Üniversitesi Hastanesi
Prof. Dr. Hakkı Pakut AKAY
Dip. Tes. No: 2012
Kalp Damar Cerrahisi A.D.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Tez Tutanağı	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	IV
Şekil, Tablo ve Resimler	VI
Önsöz	VII
1. GİRİŞ	1
1.1. Periferik Damar Hastalıkları	1
1.2. İskemi	3
1.3. Reperfüzyon	3
1.4. Carvacrol	4
1.5. Çalışma Amacı	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İskemi Patofizyolojisi	5
2.2. Reperfüzyon Patofizyolojisi	6
2.3. İnflamasyon Oluşumu	7
2.3.1. Marjinasyon ve Yuvarlanma	8
2.3.2. Adezyon ve Transmigrasyon	9
2.4. Reaktif Oksijen Türevleri	10
2.5. Oksidatif Hasar Mekanizması	13
2.6. Antioksidanlar	15
2.6.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)	16
2.6.2. Katalaz (CAT)	17
2.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GPX)	18
2.6.4. Glutasyon	20
2.6.5. Koenzim-Q (CoQ, CoQ₁₀, Q₁₀)	21
2.6.6. Askorbik Asit (Vitamin C)	21
2.6.7. Tokoferoller (Vitamin E)	22
2.6.8. Karotenler ve Retinol (Vitamin A₁)	22
2.6.9. Ürik Asit	22

2.7. Hasar Belirteçleri	23
2.7.1. İnterlökin-6 (İL-6)	23
2.7.2. Hipoksiyle İndüklenen Faktör (HİF)	24
2.7.3. İskemi Modifiye Albümin (İMA)	24
2.7.4. Malondialdehid (MDA)	25
2.7.5. Glutatyon-S Transferaz (GST)	25
2.7.6. Katalaz Düzeyi (CAT)	26
2.8. Carvacrol (Car)	26
3. ARAŞTIRMA DETAYLARI	27
3.1. Gereç ve Yöntemler	27
3.2. Bulgular	29
4. TARTIŞMA	41
4.1. İ/R Hasarının Klinik Önemi	41
4.2. Literatür Taraması	42
4.3. Araştırma Sonuçlarının Literatür ile Uyumluluğu	42
4.4. Yorum	42
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZET	56
7. ETİK KURUL ONAYI	59
8. ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
Ca	Kalsiyum
Car	Carvacrol
CAT	Katalaz
CD	Cluster of Differentiation
CO₂	Karbondioksit
CoQ	Koenzim-Q
Cu	Bakır
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ER	Endoplazmik Retikulum
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
Fe	Demir
GPX	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
H&E	Hematoksilen & Eozin
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIF	Hipoksiyle İndüklenen Faktör
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IL-6	İnterlökin-6
I/R	İskemi/Reperfüzyon
İAA	İnfrarenal Abdominal Aorta
K	Potasyum
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	Malondialdehid
Mn	Mangan

Na	Sodyum
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Ni	Nikel
O₂	Oksijen
OH	Hidroksil
PECAM-1	Trombosit Endotelyal Hücre Adezyon Molekülü-1
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
Se	Selenyum
SOD	Süperoksid Dismutaz
VCAM-1	Vasküler Endotelyal Adezyon Molekülü-1
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Zn	Çinko

ŞEKİL, TABLO VE RESİMLER

Şekil 1: Sitoplazmik Ca artışının etkileri.

Şekil 2: Lökositlerin endotel ile olası ilişkisi

Şekil 3: Haber-Weiss Tepkimesi

Şekil 4: Fenton Tepkimesi

Şekil 5: Süperoksid anyonunun SOD tarafından inaktivasyonu

Şekil 6: Katalaz enziminin ilk basamak tepkimesi

Şekil 7: Katalaz enziminin ikinci basamak tepkimeleri

Şekil 8: Hidrojen peroksidin GPX ile inaktivasyonu

Şekil 9: Glutatyon peroksidaz enzimi ile çeşitli peroksidlerin inaktivasyonu

Şekil 10: Disülfid bağı ile çapraz bağlanmış 2 adet glutatyonun serbestlenmesi

Şekil 11: Carvacrol'ün 2 boyutlu yapısı

Tablo 1: Reaktif Oksijen Türevleri

Tablo 2: Çalışma verilerinin istatistiksel analizi

Resim 1-18: Çalışma sonucunda elde edilen dokuların histolojik kesitleri

ÖNSÖZ

Uzun uğraşlar ve yoğun bir emek karşılığında hazırlamış olduğum bu tez, elbette ki tek başıma altından kalkabileceğim bir yük değildi. Tezimin ortaya çıkış süreci sadece hazırlık ve yazım aşamasından ibaret olmayıp, eğitimime başladığım ilk günden süregelen sayısız emeğin, faydalı nasihatlerin, yol gösterici eleştirilerin ve en nihayetinde kalp ve damar cerrahisinde olmazsa olmaz kabul edilen yoğun bir sabrın harman edilmesidir. Bu süreçte uzmanlığa adım atmamı sağlayan kişilere sırayla teşekkür etmek isterim.

Eğitimime başladığım dönemde aktif görevde olan ancak sonradan emekliye ayrılan Sn. Prof. Dr. Ali YENER'e, Sn. Prof. Dr. Velid HALİT'e, Sn. Prof. Dr. M. Emin ÖZDOĞAN'a ve görevlerini sürdürmekte olan Sn. Prof. Dr. Halim SONCUL'a, Sn. Prof. Dr. M. Levent GÖKGÖZ'e, Sn. Prof. Dr. Volkan SİNCİ'ye, Sn. Prof. Dr. G. Levent OKTAR'a, Sn. Prof. Dr. Erkan İRİZ'e, Sn. Prof. Dr. Dilek ERER'e, Sn. Doç. Dr. M. Hakan ZOR'a, Sn. Doç. Dr. Tolga TATAR'a, Sn. Doç. Dr. H. Selçuk GEDİK'e, ve son olarak bölümümüzdeki herkesin yardımına koşan, her şeyimiz Sn. Öğr. Gör. Dr. Abdullah ÖZER'e, eğitim sürecim boyunca yapmış oldukları katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalıştığım ve her birinden gerek hayata dair gerek mesleğime dair bir şeyler öğrendiğim, çok sevgili çalışma arkadaşlarım olan hemşirelerimiz, personellerimiz, temizlik görevlilerimiz ve sekreterlerimize, eğitimimin ana unsuru olan, yardıma muhtaç halde karşımıza gelen ve mesleğimizin temel odağı olan hastalarımızın şahsından yola çıkarak bütün Türk milletine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca yanımda olan, maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemeyen, hayatımın güzel ve anlamlı olmasının baş mimarları olan babam Alattin MARDİN, annem Fatma MARDİN, kardeşim Çağrı MARDİN, anneannem Mükerrme DEMİNER ve neşe kaynağım, hayat arkadaşım, çok

sevgili eşim Rukiye MARDİN'e edeceğim teşekkürler buraya yazmakla yetersiz kalacaktır.

Hususi olarak ortaya koyduğu canıyla, malıyla, yüreğiyle ve umutlarıyla, ülkemizin ve milletimizin bugünlere gelmesini sağlayan, çağdaş eğitim kurumlarında dünya standartlarında eğitim almamızı olanaklı kılan, üniversitemizin adının kaynağı şanlı unvanın sahibi, milli başöğretmenimiz, Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ün ruhunu yad etmeyi her Türk genci gibi kendime bir borç ve görev bilirim.

Son olarak, bu sayfayı yazmak ve ülkemizin her köşesine sağlık hizmetini ulaştırabilmek adına attığımız ve atacağımız adımları anlamlı kılmayı nasip eden Allah'a şükretmeyi de yerine getirilmesi gereken bir ödev olarak saymaktayım.

Tıp fakültesine başladığım günden itibaren hayatımın bir parçası olan hekimlik mesleğimi hayatımın son nefesine kadar gururla ve şerefle taşımak ümidiyle...

1. GİRİŞ

1.1. Periferik Damar Hastalıkları

Periferik arter hastalığı tanımı, kalp ve beyindeki intrakranial segment haricinde, vücuttaki herhangi bir organa ait besleyici arteriyel yapılarda, kronik süreçte gelişen farklı oranlarda daralma durumunu tanımlar.¹ Kalpteki arterlerde görülen hastalık koroner arter hastalığı, beyindeki intrakranial segment arterlerinde görülen hastalık ise serebral vasküler hastalık tanımı içerisinde incelenmekte ve bu nedenle tanı/tedavi modaliteleri değişmektedir.

Periferik arter hastalığı tanımı kullanılırken, bu hastalık grubu içerisinde oldukça sık görülen ve ilgili uzmanların tanı, tedavi ve takip süreçlerini yürütmek zorunda kaldığı temel hastalık grubu olan alt ekstremité arter hastalığı çoğunlukla akla gelmektedir. Yine de vücutta aort haricindeki her artere ait sorunların temelde periferik arter hastalığı olduğu akılda tutulmalıdır.

Periferik arter hastalığının en temel bulgusu vasküler klaudikasyon intermittant ya da kısaca klaudikasyon adı verilen bulgudur. Klaudikasyon, etkilenen organda besin ve oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda geçici olarak ağrı ve fonksiyonu yerine getirememeye durumu ortaya çıkması, dinlenmeyle de bu durumun düzelmesi olarak tanımlanır.² Bu bulguya ek olarak, organa ait kronik beslenme yetersizliğine bağlı spesifik belirtiler ortaya çıkabilir. Alt ekstremité örneğini ele alacak olursak etkilenen bacakta deride renk değişiklikleri, soğukluk, kaslarda atrofi, tırnaklarda şekil bozuklukları, büyüme ve iyileşme kusurları, tüylerde dökülme, ağrı, nöropatik yakınmalar gibi çok çeşitli bulgular görülebilir. Yine de

bilinmelidir ki periferik arter hastalığına sahip hastaların %50'sinde herhangi bir belirti görülmemektedir.²

Periferik damar hastalığı insidansı 2015 yılında dünya genelinde 155 milyon kişi olarak belirlenmiştir.³ Periferik damar hastalığına yol açan temel neden aterosklerozdur.⁴ Ateroskleroza yol açan nedenlerin başında ise sigara kullanımı bulunmaktadır. Sigara kullanımının miktarı ve süresi, ateroskleroz gelişimi ile doğru orantılıdır.⁵ Aterosklerozun bir başka önemli nedeni ise diyabettir.⁶ Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığı gelişmesindeki mekanizmanın damar düz kası ve endotel tabakasında yol açtığı fonksiyon bozukluğu olduğu ortaya konulmuştur.⁷ Diyabetin ciddiyeti ve süresi uzadıkça, periferik arter hastalığı gelişme riski de artmaktadır.⁸

Kanda dolaşan LDL, VLDL, trigliserid artışı ve HDL azalması şeklinde görülen dislipidemi de bir başka ateroskleroz nedenidir. Dislipideminin düzeltilmesi ile kalp ve beyin gibi organlarda akut iskemik hasar oluşma riskinin azaldığı bilinmektedir.⁹ Bir başka önemli periferik damar hastalığı etkeninin ise kontrol altına alınmamış olan hipertansiyon olduğu 1985'te yapılan Framingham Çalışması'nda gösterilmiş ve bunun üzerine hipertansiyonun vasküler sisteme olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar artmıştır.¹⁰ Ayrıca 50 yaşın üzerinde olmak, obezite¹¹, geçirilmiş iskemik hastalık öyküsü¹² ya da ailede iskemik hastalık öyküsüne sahip bireylerin varlığı da^{13,14} ateroskleroz gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan başka, C-Reaktif Protein düzeyinde artış, fibrinojende artış, hiperkoagülabilité, hiperviskozite gibi durumlar da ateroskleroza ait risk faktörleri olma potansiyeli açısından araştırılmaktadır.¹⁵

1.2. İskemi

Organlara yetersiz kan sunumu sonucunda meydana gelen oksijen ve besin eksikliği tablosuna iskemi adı verilir. Vazospazm, emboli, travma ve bası gibi nedenlerle akut ya da ateroskleroz, tümör basısı, intimal kalınlaşma gibi nedenlerle kronik süreçte ortaya çıkabilir. İskemi sonucunda etkilenen hücrelerdeki oksidatif metabolizma işlemleri yavaşlar, mitokondri ve hücre zarında meydana gelen değişiklikler nedeniyle hücrelerde geçici ya da kalıcı hasar ortaya çıkar. Bu durum çevre hücrelerde de apoptozu tetikleyerek organ ve doku düzeyinde büyük hasarlar oluşmasına neden olur.¹⁶ Tedavideki temel amaç etkilenen organ ya da dokuyu iskeminin etkilerinden olabildiğince korumak ve yeniden eski fonksiyonlarına kavuşmasını sağlamaktır. Bunun için medikal, girişimsel ya da cerrahi yöntemler hastanın ve hastalığın durumuna göre dikkatle seçilmelidir.¹

1.3. Reperfüzyon

İskemi ortadan kaldırıldıktan sonra reperfüzyon fazı başlar. Reperfüzyon, oksijen ve besinden kısıtlı kalmış bir dokunun yeniden kan desteğine ulaşması sonucunda oluşan ani oksijen ve besin artışına verilen hücresel birtakım yanıtların bütünüdür. Reperfüzyon hasarı, ortamda ani artış gösteren oksijen nedeniyle oluşan reaktif oksijen türevleri, birtakım immün yanıt düzenleyici maddeler ve inflamatuvar sitokinlerin yer aldığı karmaşık ve henüz tam anlaşılamamış bir konudur.¹⁷ İskemi ve reperfüzyon öncelikle transplantasyon cerrahisinde ve kardiyopulmoner bypass gerektiren kardiyovasküler cerrahi alanlarında önem arz etse de, periferik arter

hastalarında da reperfüzyon kaynaklı ciddi morbidite ve mortalite görülebilmesi nedeniyle dikkate alınması gereken bir mekanizmadır.¹⁸

1.4. Carvacrol

Carvacrol doğada kekik türleri başta olmak üzere çeşitli bitkilerde bulunan monoterpenoid yapılu bir fenol bileşimidir. Kekik yağında yüksek oranda bulunur ve keskin nitelikli, ferah olarak tarif edilen kekiğin kendine has kokusunun kaynağıdır.¹⁹ Antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu özelliği sayesinde reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu düşünülmüş ve çalışmamızda iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarını önleyici etkisi araştırılmıştır.

1.5. Çalışma Amacı

Kalp ve damar cerrahisinde iskemi/reperfüzyon hasarı henüz tam anlamıyla çözülememiş ve mekanizması bütünüyle açıklanamamış olan bir konudur. Reperfüzyon sonrası gelişen hasarı en aza indirmek için çok çeşitli yöntemler, çok çeşitli ilaçlar ve uygulamalar denenmekte olup, henüz tam olarak reperfüzyon hasarını sıfıra indirgeyen bir ilaç ya da yöntem tarif edilmiş değildir. Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, iyi bir antioksidan olduğu bilinen carvacrol'un reperfüzyon hasarını önlemeye olan katkısını araştırmak ve bu alanda tıp dünyasına bir katkı sağlayabilmektir.

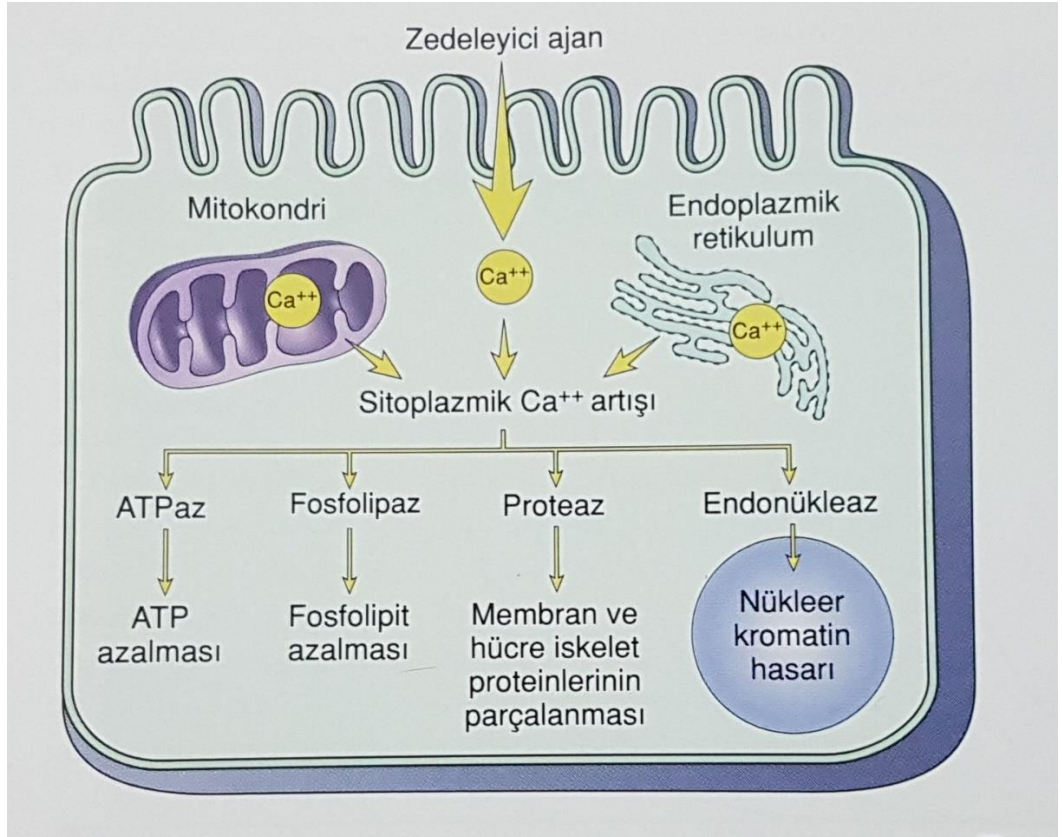
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemi Patofizyolojisi

İskemik kalan dokularda öncelikli olarak oksidatif yollarla elde edilen enerji, oksijen eksikliği nedeniyle glikoliz yoluyla elde edilir. Glikoliz ile elde edilen anaerobik enerji üretimi nedeniyle ortamda biriken son ürünler hücre içi asidik ortamın artmasına ve enzimlerin yavaşlamasına neden olur. Azalan pH seviyesi ribozomların endoplazmik retikulumdan ayrılmasına ve protein sentezinin durmasına yol açar.²¹ Hipoksinin sonucu olarak oksijenden yoksun kalan hücrelerde en ciddi etki mitokondriler üzerinde olur. Azalan adenosin trifosfat (ATP) nedeniyle hücrenin enerji gerektiren stabilizasyon sistemlerinde meydana gelen duraksama, hücrenin hasarlanmasına yol açar. Hücre zarında yer alan sodyum/potasyum kanalı (Na/K-ATPaz) ATP eksikliği nedeniyle inaktive kalır. Hücre içine sodyum girişi, hücre dışına potasyum çıkışı pasif olarak gerçekleşir. Hücre içine giren sodyum beraberinde suyu da taşıması nedeniyle hücrede şişmeye neden olur. Ayrıca glikoliz ürünleri olarak biriken laktik asit, inorganik fosfat ve pürin nükleozitleri gibi maddeler de osmotik yük oluşturarak hücre dışı ortamdan suyu hücre içine çeker.²² Hipoksi düzelmezse mitokondrilerde ve hücre zarında gerçekleşen hasarlanma kalıcı olur ve hücrenin temel iskelet yapısı bozulmaya başlar. Mikrotübül ve mikrofilamanların bozulmasıyla hücre apoptoz sürecine girer ve oluşan apoptotik kabarcıklar çevre hücrelerde de apoptoz sinyallerini başlatır.²³

2.2. Reperfüzyon Patofizyolojisi

Normal şartlarda, iskemik kalan dokunun reperfüze olarak yeniden besin ve oksijen desteğine kavuşması dokularda iyileşme sağlar. Ancak uzun süre iskemik kalmış dokularda oksijene yüksek oranda maruz kalma sonucunda reaktif oksijen türevleri oluşur ve hücreler bu oksijen türevlerinin zararlı etkisi altında hasar görmeye devam eder. Yani iskemi ortadan kalksa bile hasar süreci devam etmektedir. Bu da dokuların geçici nitelikte iskemik hasarlanma sürecine rağmen fonksiyonlarında süregelen kaybı açıklayabilir.²⁴ Reperfüzyon hasarı tam olarak anlaşılamamış olsa da bu süreçte rol oynayan belli mekanizmalar olduğu bilinmektedir. Bunlardan bir tanesi artan hücre içi kalsiyum (Ca) nedeniyle fosfolipaz, proteaz, endonükleaz gibi enzim gruplarının aktive olması (**Şekil-1**) ve apoptoz kaskadının başlamasıdır.²⁵ Bundan başka, dolaşımın sağlanması sayesinde bölgeye akın eden inflamatuvar hücreler, doğrudan hücresel yolla ya da kompleman aktivasyonu nedeniyle, etkilenen dokularda hücre zarı geçirgenliğinde artışa ve hücrelerde hasara neden olur. Son olarak da iskemiden etkilenen hücrelerde gerek kan yoluyla gerek inflamatuvar hücrelerden salınmayla ortamda hızla artan oksijen, mitokondri hasarı nedeniyle yeterince uzaklaştırılmaz ve reaktif oksijen türevlerine dönüşüm başlar. Ayrıca iskemi nedeniyle gerçekleşen geçici hasar sonucunda hücredeki antioksidan savunma sistemleri de azalmış olacağından, reaktif oksijen türevleri bu geçici hasarın kalıcı hasara dönüşmesine neden olur.²⁶



Şekil 12: Sitoplazmik Ca artışının etkileri.

2.3. İnflamasyon Oluşumu²⁷

İskemi nedeniyle etkilenen bölgede meydana gelen hücresel ve biyokimyasal değişikliklerin etkisi ile, kan akımının yeniden sağlanması sonrasında bölgeye inflamatuvar hücre göçü olmaya başlar. Lökositler sırasıyla marjinasyon, yuvarlanma, adezyon, transmigrasyon aşamalarını gerçekleştirerek etkilenen bölgeye göçlerini tamamlarlar. Bu aşamaların tamamında çeşitli yüzey belirteçleri ve adezyon molekülleri çok çeşitli roller oynarlar. Çeşitli kimyasal mediatörler, bazı sitokinler ve ortamda biriken ya da önceden var olan intrinsik/ekstrinsik

kökenli maddeler bu aşamaları etkileyerek inflamatuvar yanıtın farklı şiddetlerde görülmesine yol açabilirler.

2.3.1. Marjinasyon ve Yuvarlanma²⁷

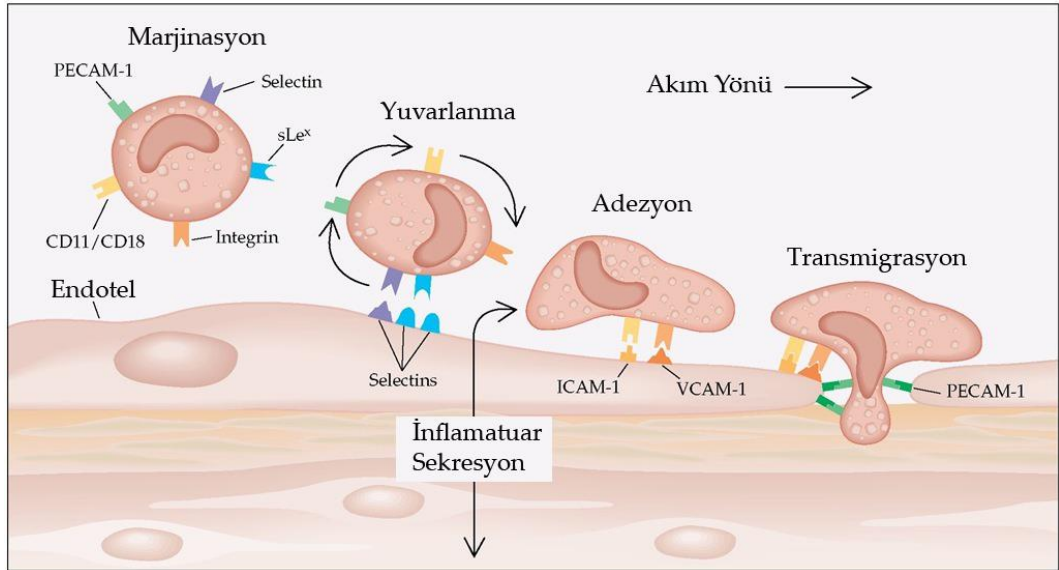
Damar içindeki laminer akım sayesinde lökositlere oranla küçük yapılı olan eritrositler merkezde hızlanarak ilerlerken, daha büyük ve küresel yapıdaki lökositler kenarlara doğru itilirler. Kapiller düzeyde akımın yavaşlamasıyla beraber endotel hücreleri ile yakın bir iletişim halinde olan lökositler, endotel yüzeyinde eksprese olan yüzey moleküllerini kendi hücre zarındaki algılayıcı moleküllerle tanır ve gerekli koşullarda adezyon moleküllerini kullanarak endotel yüzeyine yapışırlar. Lökositlerin endotel yüzeyindeki bu birikimine marjinasyon adı verilir. Daha sonra lökositler bir süre endotel yüzeyinde yuvarlanarak ilerler ve endotel hücresiyle iletişimini artırır. Bu işleme de yuvarlanma (rolling) adı verilir. Yuvarlanma esnasında iş gören ve yüzeyde hafif nitelikli bir tutunmaya izin veren moleküller selektin grubu moleküllerdir. Selektin moleküllerinde 3 alt grup vardır: endotelde yer alan E-selektin, trombositlerde ve endotelde yer alan P-selektin, lökositlerde bulunan L-selektin. Bu moleküller yüzey belirteçlerinin sınıflamasında kullanılan “Cluster of Differentiation-CD” sistemine göre CD62 sınıfında, CD62E, CD62P ve CD62L adı altında incelenirler.²⁷ Selektinler, hedef hücrelerin yüzeyinde yer alan özel karbonhidrat gruplarını (siyalize oligosakkaritler) tanıyarak onlara bağlanırlar. Normal şartlarda endotel yüzeyinde çok az sayıda eksprese edilen E-

selektin molekülleri, inflamasyon esnasında inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak hızla artış gösterirler.

2.3.2. Adezyon ve Transmigrasyon²⁸

Marjinasyon ve yuvarlanma aşamalarından sonra lökositler adezyon adı verilen işlemle endotel yüzeyine sıkıca tutunurlar. Bu tutunma lökositlerin yüzeyinde yer alan integrin tipindeki moleküllere endoteldeki immünglobülin yapılı moleküllerin bağlanmasıyla oluşur. Bu moleküller içerisinde en temel roller interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ile olur. Endoteldeki ICAM-1 molekülüne LFA-1 ve Mac-1 reseptörleri tutunurken, VCAM-1 molekülüne VLA-4 reseptörü bağlanır. Normal durumlarda bu reseptörler hücre yüzeyinde inaktif halde bulunurken, inflamasyon anında çeşitli mediatörler sayesinde aktive olur ve bağlanmaya hazır hale gelirler. Adezyon gerçekleştikten sonra, lökositlerin endotel hücreleri arasından dokuya geçmesine transmigrasyon adı verilir. Hücreleri birbirine bağlayan moleküllerden olan trombosit endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM-1, CD31) bu aşamada rol alan temel moleküldür.²⁹ Bazal membran hizasına gelen lökositler salgıladıkları kollajenazlar ile bu bölgeyi aşarlar. Lökositlerin dokuda yer alan interstisyel alana gelince, etkileyen maddelerin yoğunluğuna göre hedeflenen alana gitmesine kemotaksi adı verilir. Kemotaktik mediatörler lökosit yüzeyine bağlanınca fosfolipaz-C aktivasyonu ile oluşan G-Protein ilişkili birtakım reaksiyonlar sonucunda hücrenin aktin iskeletinde yapısal değişiklikler olur ve lökositler

uyarının geldiği yöne doğru hareket ederler. (**Şekil-2**) Hedefe ulaşan lökositler opsonin adı verilen bir grup molekülün sardığı hücreyi tanıyarak, hücreyi çevreler ve fagositoz süreci başlar. Bu süreçte hedef hücrenin ortadan kaldırılmasında en önemli rolü lökositten hücreye doğru aktarılan reaktif oksijen türevleri oynar.



Şekil 13: Lökositlerin endotel ile olan ilişkisi

2.4. Reaktif Oksijen Türevleri³⁰

Oksijen atomu, atom numarası 8 olan ve yörüngesinde 8 elektron bulunan bir atomdur. Bu elektronların 2 tanesi en dışta yer alan 2p yörüngesinde aynı yönde dönmekte olup, bu yörüngelere yapılacak olan elektron eklemeleri ile oksijen molekülü, serbest oksijen radikali (daha doğru bir adlandırma olarak: reaktif oksijen türevleri-ROT) haline gelmektedir. Kimyasal formüllerinin yanına

eklenmiş kalın bir nokta işareti ile yazılarak ifade edilirler. (**Tablo-1**)

Yörüngesinde eşlenmemiş elektron taşıyan bu yapılar tepkimeye girmeye oldukça istekli ve yapısı gereği bozunma yöneliminde olan yapılardır.

Tablo 3: Reaktif Oksijen Türevleri

Radikaller	Radikal Yapıda Olmayanlar
Süperoksid Anyonu ($O_2^{\bullet -}$)	Hidrojen Peroksid (H_2O_2)
Hidroksil ($OH^{\bullet}$)	Lipid Hidroperoksid ($LOOH$)
Peroksil ($ROO^{\bullet}$)	Hipohalöz Asit (HOX)
Alkoksil ($RO^{\bullet}$)	N-halojenli Aminler ($R-NH-X$)
Semikinon ($HQ^{\bullet}$)	Singlet Oksijen (1O_2)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O_3)
Organik Radikaller ($R^{\bullet}$)	Azot Dioksit (NO_2)
Organik Peroksid ($RCOO^{\bullet}$)	Hipokloröz Asit ($HOCl$)
Nitrik Oksid ($NO^{\bullet}$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Reaktif oksijen türevleri üç yolla oluşur: kovalent bağların homolitik olarak ayrılması, kararlı yapıda bir moleküle elektron eklenmesi ya da bu yapıdan elektron eksiltilmesi. Reaktif oksijen türevleri endojen ya da eksojen yollarla oluşabilirler. Endojen yolla ROT oluşumu;

- Elektron Taşıma Zinciri

- Enzimatik tepkimeler
- Enzimatik olmayan tepkimeler olarak üç temel grupta incelenebilir.³¹

Elektron taşıma zincirinde normal şartlarda oksijen molekülleri sitokrom oksidaz sistemi ile su molekülü oluşana kadar bir dizi indirgenme tepkimesinden geçer. Bu sistemde yer alan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD), flavin adenin dinükleotid (FAD) ve koenzim-Q enzimleri ile oluşan süperoksit anyon radikali ($O_2^{\bullet -}$) hücredeki savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilerek mitokondri hasarı gelişmesi engellenir.

Enzimatik reaksiyonlara verilebilecek çok çeşitli örnekler bulunmaktadır. Örneğin vücutta görev alan en reaktif ve en toksik oksijen radikali olan hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$) ortamda katalizör görevi gören bir metal iyonu yokluğunda Haber-Weiss Tepkimesi (**Şekil-3**), varlığında ise Fenton Tepkimesi (**Şekil-4**) sonucunda oluşur.³⁰



Şekil 14: Haber-Weiss Tepkimesi



Şekil 15: Fenton Tepkimesi

Vücutta olağan fizyolojik süreçler sırasında da otooksidasyon tepkimelerinin gerçekleşmesi sonucunda enzimatik olmayan yolla reaktif oksijen türevleri elde edilmiş olur.³⁰

Dış etkenler sonucunda da ROT oluşumu gözlenebilir ve buna eksojen kökenli ROT oluşumu adı verilir. Bunlar:

- İyonizan radyasyon
- Toksik kimyasallar (Karbon tetraklorür-CCl₄, kloroform ve halotan gibi hidrokarbonlar, difenoller, kinonlar)
- Hava kirliliği (Azot dioksit, kükürt dioksit gibi gazlar)
- Sitostatik ilaçlar
- Pestisit (böcek öldürücü) maddeler
- Ağır metaller (Titanyum, kurşun, civa, nikel, arsenik, alüminyum, kadmiyum vb.)
- Bazı antibiyotikler (Tetrasiklin grupları, aminoglikozid grupları)
- Sigara ve benzeri yollarla tütün alımı
- Alkol kullanımı, olarak sıralanabilir.

2.5. Oksidatif Hasar Mekanizması³²

Hücrelerin normal koşullarda mitokondride gerçekleşen indirgenme tepkimeleri sonucunda oluşan reaktif oksijen türevlerini zararsız hale getiren

sistemleri vardır. Ancak bu sistemler yetersiz kaldığında hücrelerde reaktif oksijen türevlerine bağlı ciddi hasarlar oluşabilir. Hasar oluşma mekanizmaları temelde üç grup halinde incelenir:

- Membran lipidlerinde peroksidasyon
- Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı
- Proteinlere olan doğrudan etki

Hücre zarında yer alan çoklu doymamış yağ asitleri, reaktif oksijen türevlerinin başlıca hedefidir. Bu yağ asitlerinin ROT tarafından hedef alınmasıyla meydana gelen değişiklikler hücresel hasarda rol oynayan temel mekanizmadır. Yağ asidi ile ROT etkileşimi sonucunda lipid peroksid radikalleri oluşmaktadır. Lipid peroksidleri ortamdaki metallerin etkisiyle bazı tepkimelere girer ve etan, malondialdehid (MDA) gibi yıkım ürünleri ortaya çıkar.³³ Zar yapısındaki bozulmalar geçirgenliği artırır ve hücre içine serbest Ca girişi olur. Hücrede artan serbest Ca düzeyi fosfolipaz artışına yol açar ve fosfolipidlerin yıkımı hızlanır. Hücre zarının bileşenlerinden olan fosfolipidlerin kaybı hücre zarındaki geçirgenliği daha da artırarak daha fazla Ca ve su girişine yol açar, bu da hücredeki hasarlanmayı hızlandırır. Ayrıca serbest Ca iyonları proteazları, kaspazları ve endonükleazları da tetikleyerek **(Şekil-1)** hücrenin apoptoza gidişini hızlandırmaktadır.³⁴

Reaktif oksijen türevleri, hücre zarından başka, DNA üzerinde de ciddi zararlı etki gösterir. ROT grupları ve MDA, DNA yapısında yer alan timin, guanin gibi moleküllerle tepkimeye girerek DNA yapısında kalıcı nitelikte hasar meydana

getirmektedir. Bu hasar, hücrelerde önemli proteinlerin sentezini bozarak hızlı bir hücre ölümüne, pro-apoptotik genlerin aktivasyonu ile apoptozun hızlanmasına veya uzun dönemde mutajenik/karsinojenik etki ortaya çıkmasına neden olur. Hasar mitokondri DNA'sında meydana geldiğinde mitokondriyal enzimlerin aktivitesini olumsuz etkilemekte ve hücrenin enerji kullanımının kısıtlanmasına yol açmaktadır.³⁵

Hücre içerisinde yer alan çok çeşitli proteinlerin yapısındaki aminoasitlerden özellikle histidin, arginin, sistein, metionin ve prolin aminoasitleri reaktif oksijen türevlerinin etkisine çok açıktır. ROT'lar proteinleri çapraz bağlanma, agregasyon oluşumu ya da doğrudan parçalanma gibi çeşitli mekanizmalarla kalıcı olarak hasarlayabilir. Bu hasar sonucunda hücre zarı geçirgenliği artar, protein sentezi azalır, protein yıkımı artar ve enzimlerin işlevi kısıtlanır. Mitokondride yer alan proteinlerin etkilenmesi sonucunda da hücredeki ATP üretimi azalır. Örneğin ROT tepkimesine bağlı olarak gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz enziminde meydana gelen kalıcı değişiklik nedeniyle NAD bağlanamaması ya da ATP-sentaz enziminin aktivitesini yitirmesi sonucunda hücrenin ATP üretimi azalır ve kalıcı hücre hasarı oluşabilir.³³

2.6. Antioksidanlar

Antioksidan maddeler reaktif oksijen türevlerini inaktive ederek hücrelerin zarar görmesini önler. Farklı hücre tiplerinde farklı düzeylerde bulunan çeşitli enzimler, enzimatik antioksidasyon yaparken, enzimatik tepkime ortaya

çıkarmadan reaktif oksijen türevlerini inaktive eden maddeler ise metabolik antioksidanlar olarak adlandırılırlar.

2.6.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Görevi, süperoksid anyonunu daha az zararlı olan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijen (O_2) moleküllerine dönüştürmektir. (**Şekil-5**) Süperoksid anyonu, diğer ROT gruplarının oluşumunda rol oynayan tepkimelerin güçlü bir tetikleyicisi olduğu için süperoksid dismutaz enzimi oksidatif strese karşı koruyucu olan temel enzimdir. Süperoksid anyonu haricinde etki ettiği başka bir ROT bulunmamaktadır.³⁶

SOD yapısı, görev aldığı hücre bölümüne göre değişkenlik gösterir. Sitoplazma içinde yer alan SOD-1 ve hücre dışı ortamda görev yapan SOD-3 merkezinde bakır (Cu) ve çinko (Zn) atomlarını barındırırken mitokondriyal form olan SOD-2’de 2 adet mangan (Mn) atomu bulunmaktadır.³⁷ Bunlardan başka, insanda bulunmamakla beraber diğer canlı türlerinde varlığı gösterilmiş olan demir (Fe) veya nikel (Ni) içerikli SOD enzimleri de tespit edilmiştir.³⁸

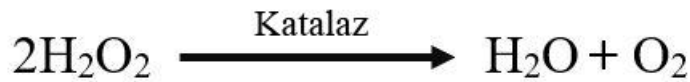


Şekil 16: Süperoksid anyonunun SOD tarafından inaktivasyonu

2.6.2. Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi insanlarda başta karaciğer olmak üzere tüm dokularda peroksizomların içinde yer alır ve bu organelde ksantin oksidaz, ürat oksidaz gibi enzimlerin aktivitesi sonucunda açığa çıkan hidrojen peroksit (H_2O_2) moleküllerinin su (H_2O) ve oksijen (O_2) moleküllerine dönüşmesini sağlamaktadır. Eritrositlerde organel yapıları bulunmadığı için hücre zarında ve sitoplazmada serbest halde bulunur. 4 adet hem grubunun bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Bu hem gruplarının merkezindeki demir atomunun, dış ortamla olan bağlantısı çok dar aralıklardan sağlandığı için H_2O_2 'den büyük moleküller demir atomuyla etkileşime girmemektedir.³⁶ Ayrıca her alt grupta, indirgenme-yükseltgenme tepkimelerinin gerçekleşmesine yardımcı olan bir nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) molekülü yer almaktadır.³⁹

Katalazın etki mekanizması tam olarak ortaya konulamamış olsa da yapısında yer alan hem grubundaki demir (Fe) atomunun rol oynadığı 2 basamaklı bir tepkime (**Şekil-6 ve 7**) oluşturduğu düşünülmektedir. Bu tepkime sırasında ortaya çıkan ara ürün, memeli canlılarda alkol-aldehid, formik asit-karbondiyoksit (CO_2), nitrit-nitrat gibi yükseltgenme tepkimelerinde de görev almaktadır.³⁶



Şekil 17: Katalaz enziminin ilk basamak tepkimesi



Şekil 18: Katalaz enziminin ikinci basamak tepkimeleri

2.6.3. Glutatyon Peroksidaz (GPX)

Başlıca görev yeri sitoplazma olan bu enzim, H_2O_2 ile beraber diğer peroksid bileşiklerinin inaktive edilerek zararsız hale getirilmesinde rol oynar. Mitokondri, endoplazmik retikulum (ER) gibi organellerde açığa çıkan peroksidler de bu enzim sistemi tarafından inaktive edilir. GPX yapısı da katalaz gibi 4 adet alt birimden oluşur ve her alt birimde 1 adet selenyum (Se) atomu bulunmaktadır. Şu ana kadar 8 adet izoformu belirlenmiştir.⁴⁰

- GPX1: Ana hedefi H_2O_2 olan ve tüm hücrelerde bulunan formudur.
- GPX2: İntestinal sistemde hücre dışında görev yapar.
- GPX3: Plazmada bulunan formudur.
- GPX4: Tüm hücrelerde bulunan ama GPX1'e göre daha az miktarda üretilen, ana hedefi lipid peroksidleri olan formudur. GPX'in 5-6-7-8 olarak adlandırılan formları da vardır.

GPX formları ve etkileri ile ilgili çok çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bunlardan bazıları GPX seviyelerindeki ılımlı azalmanın, artmış yaşam süresiyle ilişkili

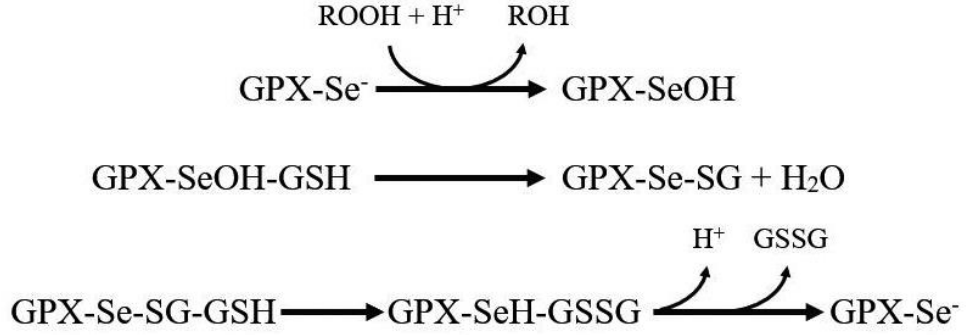
olabileceğini⁴¹ öne sürerken, bazıları da birtakım hastalıklarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir.⁴²

H₂O₂ ile olan tepkime esnasında 2 adet glutatyon molekülü yer alan sülfhidril grupları disülfid bağı oluşturacak şekilde düzenlenmekte ve 2 adet su molekülü açığa çıkmaktadır. Daha sonra bu disülfid bağı glutatyon molekülleri, glutatyon redüktaz enzimi ile yeniden sülfhidril içeren 2 adet glutatyona dönüştürülerek H₂O₂ ortamdan uzaklaştırılmaktadır. (**Şekil-8**)

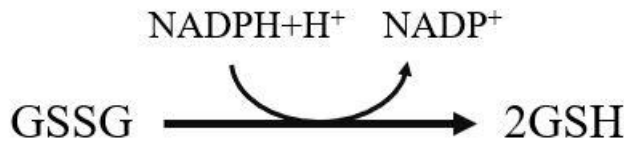


Şekil 19: Hidrojen peroksidin GPX ile inaktivasyonu

H₂O₂ haricindeki peroksid gruplarıyla olan tepkimeler biraz daha karmaşık yapıdadır. Birkaç farklı aşamada gerçekleşen bu tepkimelerde Se atomu daha aktif rol almakta (**Şekil-9**) ve NADPH sistemini kullanan glutatyon redüktazın yeniden sülfhidril grubu içeren 2 adet glutatyon (GSH) oluşturmasıyla (**Şekil-10**) sona ermektedir.³⁶



Şekil 20: Glutatyon peroksidaz enzimi ile çeşitli peroksidlerin inaktivasyonu



Şekil 21: Disülfid bağı ile çapraz bağlanmış 2 adet glutatyonun serbestlenmesi

2.6.4. Glutatyon

Glutatyon, hücrelerde önemli roller oynayan bir aminoasittir. Vücutta sentezlenebildiği için esansiyel aminoasit sınıfına girmez. Hücrelerdeki başlıca rollerinin oksidatif stresi azaltmak ve diğer antioksidanların yeniden etkin hale gelmesini sağlamak⁴³, demir metabolizmasında görev almak⁴⁴, hücre yaşamının planlandığı tepkimelerde düzenleyici olarak yer almak⁴⁵ olduğu söylenebilir. Bu alanda yapılan çalışmalarda, düşük glutatyon düzeylerinin hücre hasarı ve hücre ölümü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁶

2.6.5. Koenzim-Q (CoQ, CoQ₁₀, Q₁₀)

Elektron taşıma zincirinin bir üyesi olan koenzim-Q (diğer bilinen adlarıyla koenzim-Q₁₀ veya ubiquinon) mitokondrilerde yer alır ve enerji kullanımı fazla olan dokularda yüksek oranda bulunur.⁴⁷ Elektron içeriğine göre 3 farklı formda bulunur: tam yükseltgenmiş formu olan ubikinon, ara formu olan semikinon (ubisemikinon) ve tam indirgenmiş formu olan ubikinol. Bu geniş taşıyıcı kapasitesi sayesinde enerji üretiminde ve ROT inaktivasyonunda etkin rol oynamaktadır.

Yapılan çalışmalarda oral Q₁₀ desteğinin kalp yetmezliği hastalarında düzelme sağladığı⁴⁸ ve majör kardiyak olayların sıklığında azalmaya yol açtığı⁴⁹ gösterilmiştir.

2.6.6. Askorbik Asit (Vitamin C)

C vitamini narenciye grubu başta olmak üzere birçok meyve ve bitkide yer alan esansiyel bir vitamindir. Suda çözülebilmesi nedeniyle fazla alımı genellikle sorun yaratmamakta, ihtiyaç fazlası olan madde idrarla vücuttan atılabilmektedir. Kollajen sentezi, sitoplazmadaki yağ asitlerini mitokondrilere taşıyan karnitin sentezi gibi önemli tepkimelerde enzim kofaktörü olarak rol alan C vitamini⁵⁰ aynı zamanda antioksidan özelliği de taşımaktadır. İndirgenmiş E vitaminin antioksidan özelliğini yeniden kazanmasını sağlar.⁵¹ Bu özellikleri nedeniyle C vitamini önemli bir antioksidandır.

2.6.7. Tokoferoller (Vitamin E)

Tokoferoller ya da E vitamini olarak adlandırılan moleküller, yağda eriyen bir grup molekül olup antioksidan özelliğe sahiptirler. Bunlardan öne çıkan molekül α -tokoferoldür. E vitaminleri bazı enzimlerin kofaktörü olarak vücutta görev alırlar.⁵² Eksikliğinde miyopati, nöropati, ataksi gibi belirtiler ortaya çıkabilir.⁵³ α -tokoferol lipid peroksidasyonunun engellenmesinde önemli bir rol oynar. Zincirleme tepkimeler halinde ilerleyen sistemde, peroksidlenmiş lipidlerin komşu lipidleri de peroksidlemesini engelleyerek hücre zarının stabilizasyonunu sağlar.⁵⁴ Ayrıca bilinen tek lipid peroksid indirgeyicisi olan GPX4'ün kalıtsal olarak eksik olduğu hücrelerde, E vitamini varlığının hücreyi ölümden koruyabildiği gösterilmiştir.⁵⁵

2.6.8. Karotenler ve Retinol (Vitamin A₁)

Vücuttaki temel işlevleri antioksidan olarak reaktif oksijen türevlerini inaktive etmek olmayan bu moleküllerin yapıları gereği antioksidan nitelikleri bulunmaktadır.⁵⁵

2.6.9. Ürik Asit

İnsanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olarak ortaya çıkan ürik asit önemli bir antioksidandır. Plazmadaki antioksidan etkinin yaklaşık yarısı ürik asit tarafından sağlanmaktadır.⁵⁶ Ancak hiperürisemi gelişmesi durumunda

kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığında artış gözlenebileceği öne sürülmektedir.⁵⁷

2.7. Hasar Belirteçleri

İskemi/reperfüzyon hasarı sonucunda etkilenen dokularda ortaya çıkan değişiklikler çeşitli enzimlerin ve metabolitlerin düzeylerinin ölçülmesi ile gösterilebilir. İskemi nedeniyle hücrelerin iskemiye karşı savunma aracı olarak kullandığı proteinlerde artış, oksijen ve oksijenli solunum metabolitlerinde azalma, reperfüzyon sonrası oluşan oksijen yüküne bağlı olarak antioksidan enzimlerde azalma, hücre zarındaki oksidasyonun lipid peroksidleri şeklinde tespit edilmesi gibi birtakım değişiklikler hücredeki hasarlanmanın düzeyi hakkında bilgi verebilmektedir.⁵⁸

2.7.1. İnterlökin-6 (İL-6)

İL-6 akut inflamasyon yanıtında birincil rol oynayan T-lenfositler ve makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokin olarak bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, İL-6'nın kas hücrelerinden de salındığı, egzersiz sırasında plazma düzeyinin arttığı ve oksijen kullanımı artan kas hücrelerine besin ve oksijen mobilizasyonunu artırdığı⁵⁹ ve kas hücrelerinde anti-inflamatuvar etkisi bulunduğu yönünde bilgiler elde edilmiştir.⁶⁰ Kardiyak hasar sonrasında plazmada

İL-6 düzeyinin uzamış yüksekliği, kalp kasının üzerindeki stresin yeterince kalkmadığını düşündüren ve artmış mortalite ile ilişkili olan bir durumdur.⁶¹

2.7.2. Hipoksiyle İndüklenen Faktör (HIF)

Hipoksiyle indüklenen faktörler, hücrelerde normalden düşük oksijen düzeyleri görülmeye başlandığında düzeyleri artan transkripsiyon faktörleridir.⁶² Hücrelerin düşük oksijen düzeylerine olan toleransını artırmaya yönelik metabolizmalarını düzenleyen önemli bir protein grubudur. DNA'dan glikolitik enzimlerin sentezinin artırılması, angiogenezi artırmaya yönelik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımının artması gibi kilit roller oynarlar.⁶³ İskemiyle karşılaşan ya da doğal koşullarında düşük oksijen tüketimi yapan (Örn: kondrositler) hücrelerde, hücrenin yaşamına devam edebilmesi bu faktörlerin varlığına bağlıdır.⁶⁴

2.7.3. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İskemi modifiye albümin, iskemi sonrası plazma düzeyi artan bir moleküldür. İskemi nedeniyle albümin proteininin N-terminal ucunda yapısal değişiklik gerçekleşir. Bu değişikliğin temel nedeninin reperfüzyon döneminde artış gösteren $\text{OH}\bullet^-$ radikali nedeniyle olduğu düşünülmektedir.⁶⁵ Akut iskemi sırasında plazma düzeyindeki artışın diğer kardiyak hasar belirteçleri ile kullanımı akut koroner sendrom tanısını kesinleştirmek için faydalı olabileceği

gösterilmiştir.⁶⁶ İ/R hasarını engellemek için klinikte kullanılan bazı maddelerin de etkinliğini ölçmede yararlı olduğu ortaya konulmuştur.⁶⁷

2.7.4. Malondialdehid (MDA)

Malondialdehid, reaktif oksijen türevlerinin hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleriyle tepkimeye girerek onları perokside etmesi sonucu ortaya çıkan son derece reaktif bir bileşiktir.⁶⁸ Bu yüksek reaktivlik sonucunda proteinlerde çapraz lizin köprüleri oluşturur ve onların fonksiyon görmesini engeller.⁷⁰ Aterogenez patofizyolojisi araştırılırken, LDL yapılarında lizin köprüleri ile okside olmuş LDL fraksiyonlarının makrofajlarla olan bağlantısı üzerinden aterogenezi artırdığı gösterilmiştir.⁷⁰

2.7.5. Glutasyon-S Transferaz (GST)

Glutasyon-S transferaz enzimi başta karaciğer ve böbrek gibi metabolik aktivitesi yüksek dokularda, hücrelerin karşılaştığı veya metabolizma sonucunda ortaya çıkan bazı istenmeyen maddeleri glukuronidasyon yöntemiyle uzaklaştırmayı sağlayan bir enzimdir. Ayrıca glutasyon peroksidaz enzimine substrat olarak sağladığı GSH molekülü ile antioksidan metabolizmada önemli rol oynamaktadır.⁷¹ Mitokondriyal düzeylerinin İ/R hasarı etkisi altında kalan hücrelerde kilit rol oynadığı ve hücreyi ölümden kurtarabildiği gösterilmiştir.⁷²

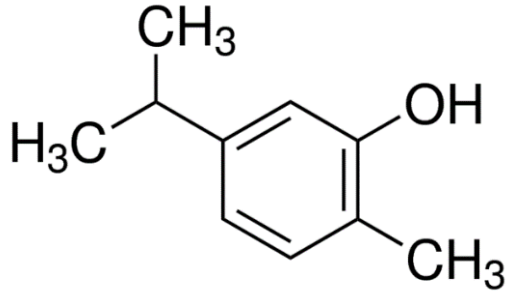
Yapılan çalışmalarda İ/R hasarına ait ölçülebilir bir parametre olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.^{73,74}

2.7.6. Katalaz Düzeyi (CAT)

Katalaz ilgili bölümde anlatıldığı gibi (**bkz. Bölüm 2.6.2**) antioksidan metabolizmanın önemli elemanlarından. İ/R sonrası doku düzeylerinin yetersiz olması durumunda, H₂O₂'nin zararlı etkilerinden korunmak zorlaşacak ve hücrede hasar meydana gelecektir. Farklı yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, erken yaşta katalaz aktivitesinde ve miktarında düşüklük olması nedeniyle hücrelerin İ/R hasarına daha fazla maruz kalabileceği gösterilmiştir.⁷⁵ Biyoteknoloji ürünleri kullanılarak yapılan ve hücre içi katalaz aktivitesinde artış sağlayan katalaz replasmanı uygulamasının hücresel hasarı azaltılabileceği bildirilmiştir.⁷⁶

2.8. Carvacrol (Car)

Carvacrol, kekik türleri (*origanum spp.* ve *thymus glandulosus*) başta olmak üzere, kırmızı bergamot (*monarda didyma*), çörek otu (*nigella sativa*) ve Mısır lavantası (*lavandula multifida*) gibi bitkilerde çeşitli oranlarda, diğer bazı terpen ve fenol grubu aromatik bileşiklerle bir arada bulunan monoterpenoid bir fenol bileşiğidir. Kimyasal formülü lineer yöntemle (CH₃)₂CHC₆H₃(CH₃)OH olarak ifade edilir. 2 boyutlu moleküler yapısı **Şekil-11**'de görüldüğü gibidir.



Şekil 22: Carvacrol'ün 2 boyutlu yapısı

Carvacrol'ün antioksidan⁷⁷, antiinflamatuvar⁷⁸, antibakteriyel⁷⁹, bazı kanser hücreleri üzerinde proapoptotik⁸⁰ ve çevresel etkenlerden zarar gören sağlıklı hücrelerde antiapoptotik⁸¹ etkileri mevcuttur. Çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobik etkisinden dolayı bakteri kültürlerinde⁸², gıda koruma araştırmalarında⁸³ ve deneysel hastalık modellerinde tedavi edici ajan olarak denenmektedir.⁸⁴ Carvacrol ayrıca potent bir antioksidan, serbest radikal temizleyicisi ve lipid peroksidasyon inhibitörü olmasından dolayı kanser araştırmalarında⁸⁵ ve reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik araştırmalarda da kullanılmıştır.⁸⁶ Yapılan çalışmalar, carvacrol'ün kolon kanseri gibi bazı kanser türlerine karşı, birincil tedaviye yardımcı ajan olarak etkili olduğunu da göstermiştir.⁸⁷

3. ARAŞTIRMA DETAYLARI

3.1. Gereç ve Yöntemler

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 18 adet Wistar cinsi albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar 20-21°C sıcaklıkta, 12 saat gece, 12 saat gündüz

periyodları sağlanarak ve anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar yemelerine izin verilecek şekilde bakıldı. Sıçanlar her grupta 6 tane olmak üzere, rastgele 3 gruba ayrıldı. (Kontrol, İ/R, İ/R-Car) Carvacrol ürünü Sigma-Aldrich firmasından %98'den fazla derişimde, sterilize edilmiş, intraperitoneal ve intravenöz uygulamaya uygun formda (Ürün no: W224502-100G-K, Ürün tanımı: Carvacrol $\geq$ 98%, FCC, FG) satın alındı.

Sıçanlara intraperitoneal uygulanan 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin enjeksiyonu yapılmasının ardından, ısıtma lambası altında supin pozisyonda iken cerrahi uygulama gerçekleştirildi. İ/R-Car grubuna laparotomiden 30 dakika öncesinde intraperitoneal enjeksiyon yöntemiyle 100 mg/kg dozunda carvacrol verildi. Ciltleri aseptik olarak hazırlanan sıçanlara orta hat laparotomi yapıldı. İ/R ve İ/R-Car gruplarında, bağırsakların ıslak gazlı bez yardımıyla uzaklaştırılmasının ardından infrarenal düzeyde aortaları dikkatli bir şekilde eksplere edildi. İnfrarenal abdominal aortaya (İAA) atravmatik mikrovasküler klemp konuldu. 60 dakika sonra İAA'daki mikrovasküler klemp kaldırıldı ve 60 dakika süreyle reperfüzyon sağlandı. Aortik iskemi, klempleme işlemi sırasında distal aortta pulsasyonun kaybolmasıyla, aortik reperfüzyon ise klempin kaldırılması sonrası distal aortta pulsasyonun geri gelmesiyle onaylandı. Kontrol grubuna laparotomi eşit sürede uygulandı ancak İ/R oluşturulmadı. İskemi/reperfüzyon dönemlerinde peritoneal boşluktan ısı ve sıvı kaybını en az miktara indirmek için; İAA'ya klemp konulduktan ve kaldırıldıktan sonraki dönemlerde, peritoneal boşluğa uygun sıcaklıkta serum fizyolojik uygulandı ve karın insizyonu geçici olarak ıslak gazlı bez ile sarılarak örtüldü. Çalışmanın son aşamasında yeterli anestezi ve analjezi

sağlanarak doku örnekleri alındı ve intrakardiyak kan alınması ile sıçanlara ötenazi uygulandı.

Histolojik inceleme için alınan doku örnekleri %10'luk formalin çözeltisinde muhafaza edilerek ışık mikroskobuna uygun kesitler hazırlandı. Işık mikroskobu altında vasküler durum, apoptoz, hidropik dejenerasyon ve hücrel ayrışma gibi nitelikler değerlendirildi.

Biyokimyasal değerlendirmeler için alınan kan örnekleri kırmızı kapaklı standart laboratuvar tüplerinde +4°C'de, doku örnekleri ise -80°C'de dondurulup saklandı. Çalışma sonunda iskelet kasında ELISA yöntemiyle, MDA, GST ve katalaz düzeyleri ölçüldü. Serum örneklerinde ise spektrofotometri yöntemiyle İMA düzeyleri değerlendirildi.

3.2. Bulgular

Gruplar, kas dokusu GST enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu. ($p=0,024$) GST enzim aktivitesi İ/R grubunda, kontrol ve İ/R-Car gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p=0,009$, $p=0,046$, sırasıyla) **(Tablo-2)**

Gruplar, kas dokusu katalaz enzim aktivitesi açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu. ($p=0,030$) katalaz enzim aktivitesi, İ/R grubunda, kontrol ve İ/R-Car gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ($p=0,016$, $p=0,028$, sırasıyla) **(Tablo-2)**

Gruplar, kas dokusu MDA düzeyleri açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu. ($p=0,010$) MDA düzeylerinin İ/R grubunda, kontrol ve İ/R-Car gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. ($p=0,003$, $p=0,033$, sırasıyla) (**Tablo-2**)

Gruplar, kas dokusu İMA düzeyleri açısından kendi aralarında kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$). İMA düzeylerinin İ/R grubunda, kontrol ve İ/R-Car gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. ($p<0,0001$, $p=0,001$, sırasıyla) (**Tablo-2**)

Tablo 4: Çalışma verilerinin istatistiksel analizi

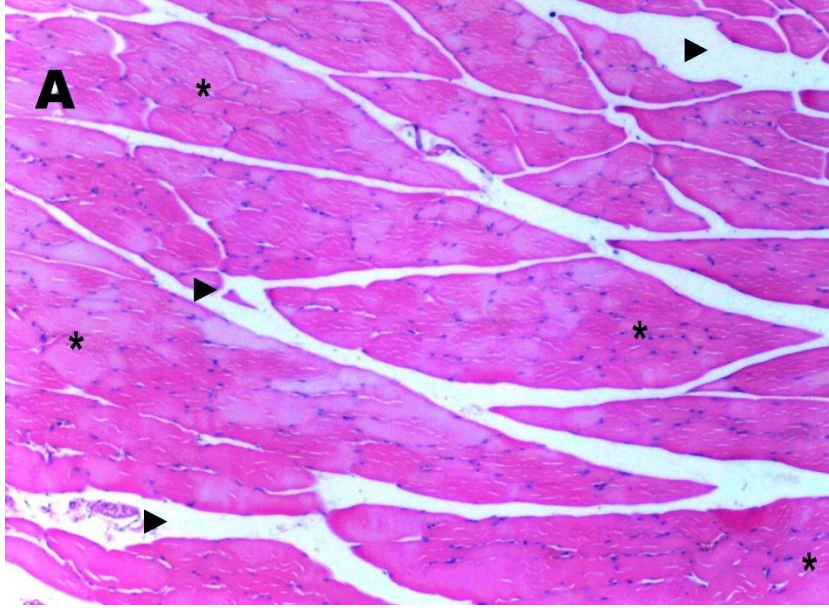
	Kontrol Grubu (n=6)	İ/R Grubu (n=6)	İ/R-Car Grubu (n=6)	p**
GST (mIU/mg.protein)	0,14±0,02*	0,22±0,02	0,16±0,02*	0,024
Katalaz (IU/mg.protein)	520,33±53,23*	705,00±58,90	538,33±26,22*	0,030
MDA (nmol/mg.protein)	0,99±0,18*	1,75±0,14	1,23±0,14*	0,010
İMA (ΔA)	0,12±0,01*	0,18±0,01	0,14±0,01*	<0,0001

* $p<0.05$: Grup İ/R ile karşılaştırıldığında

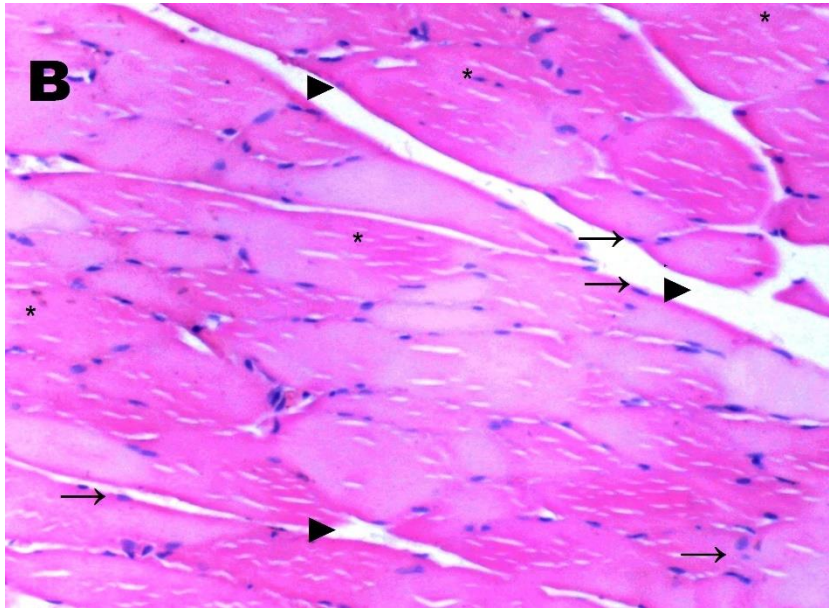
**Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık düzeyi $p< 0.05$

Histopatolojik incelemede, kontrol grubunda yer alan kas liflerinde herhangi bir dejenerasyona rastlanmazken, İ/R grubunda miyofibrillerde kontraksiyon, bazı liflerde hipertrofi, nükleuslarda dejenerasyon, nekrotik

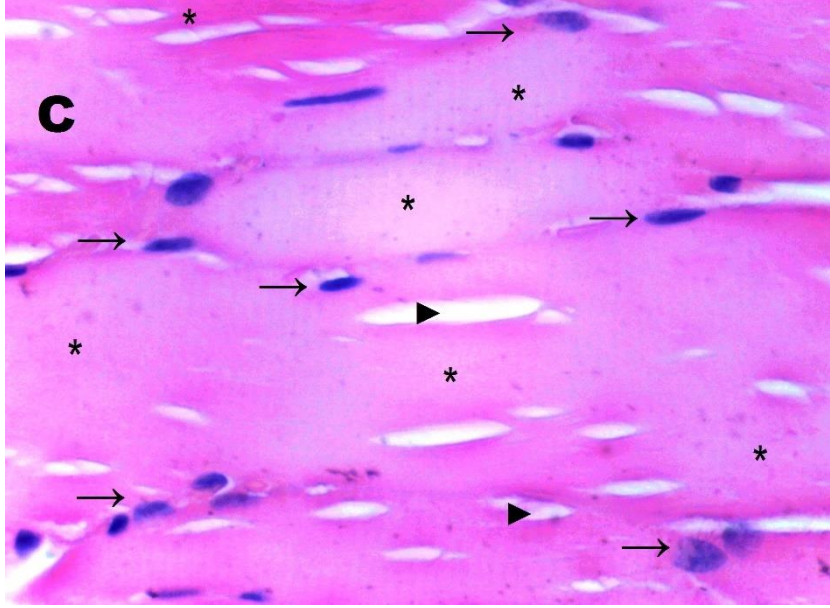
miyofibriller, hyalinizasyon gibi çizgili kas hasarına dair bulgular izlenmiştir. İ/R-Car grubunda ise bu hasarlı alanların İ/R grubuna göre kısmen daha az olduğu ve miyofibrillerin içerisinde yer alan vasküler yapılarda dilatasyon olduğu gözlenmiştir. Boya olarak hematoksilen-eozin (H&E) kullanılmıştır. Resimlerin sol üst köşesindeki A=40x, B=100x, C=400x büyütme anlamına gelmektedir. Her resim için kullanılan işaretler resimlerin altında açıklanmıştır. **(Resim 1-18)**



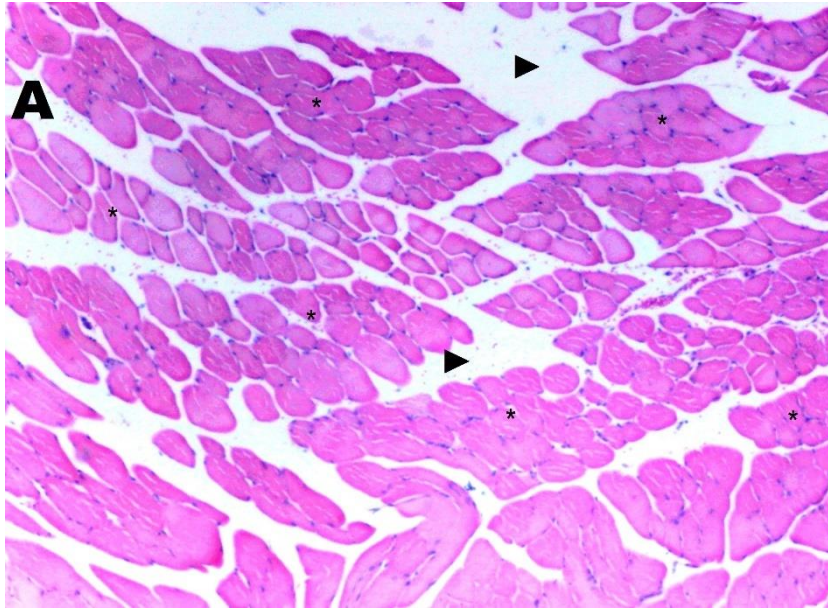
Resim 1: Normal kas dokusu, uzunlamasına kesit, *=Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık



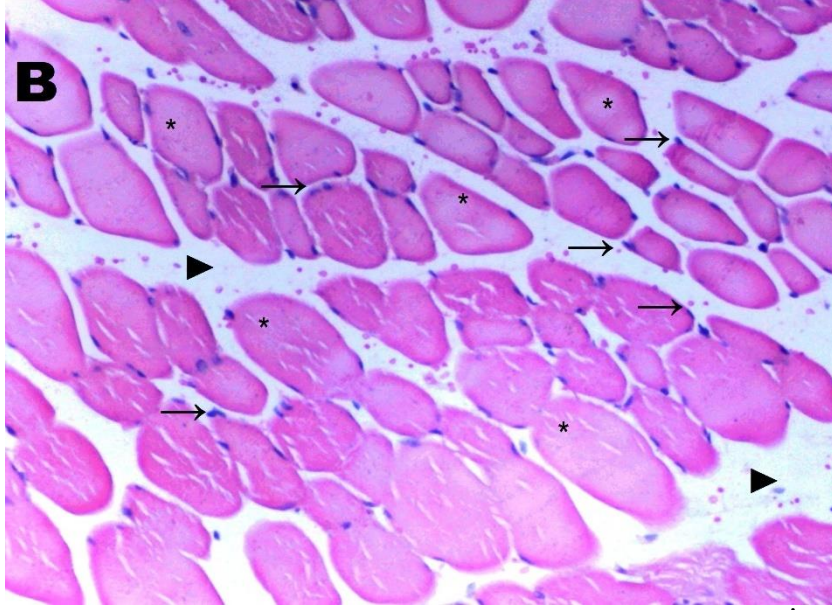
Resim 2: Normal kas dokusu, uzunlamasına kesit *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık,
→ = Periferik yassı nükleuslar



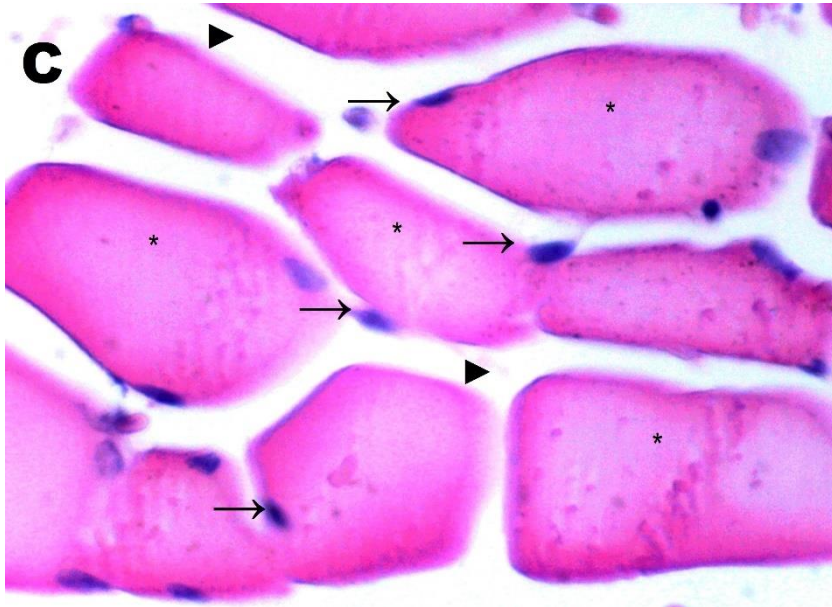
Resim 3: Normal kas dokusu, uzunlamasına kesit *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, → = Periferik yassı nükleuslar



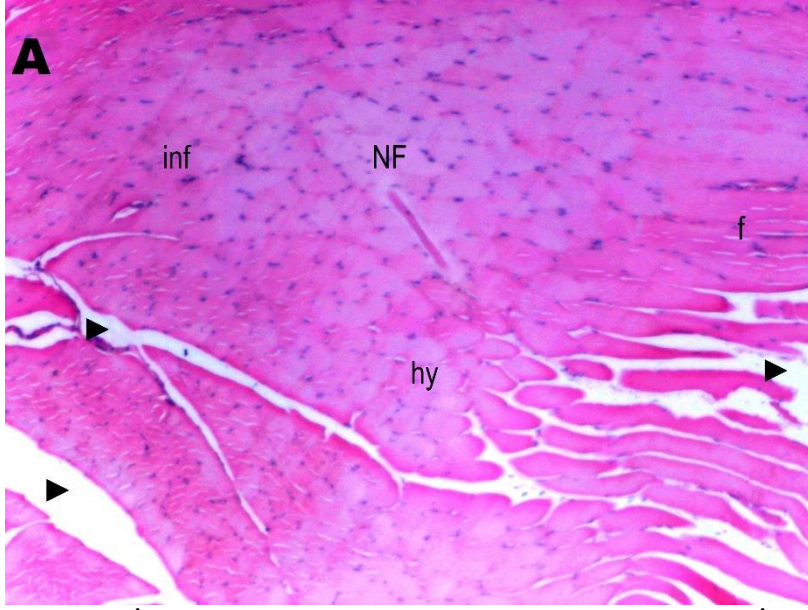
Resim 4: Normal kas dokusu, enine kesit *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık,



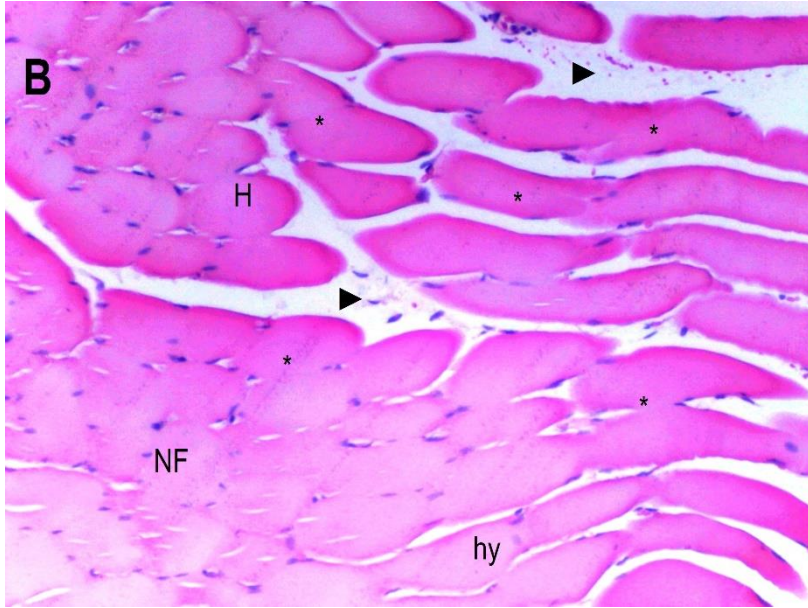
Resim 5: Normal kas dokusu, enine kesit *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, → = Periferik yassı nükleuslar



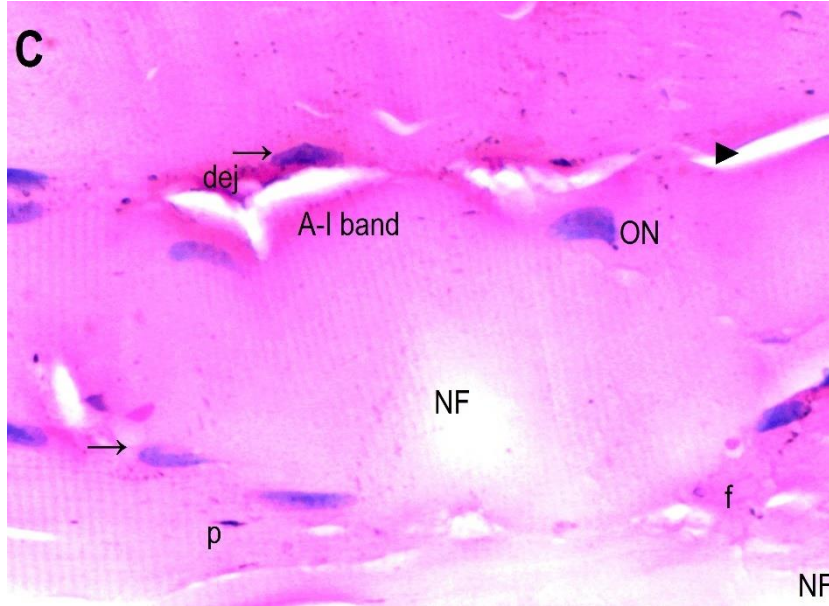
Resim 6: Normal kas dokusu, uzunlamasına kesit *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, → = Periferik yassı nükleuslar



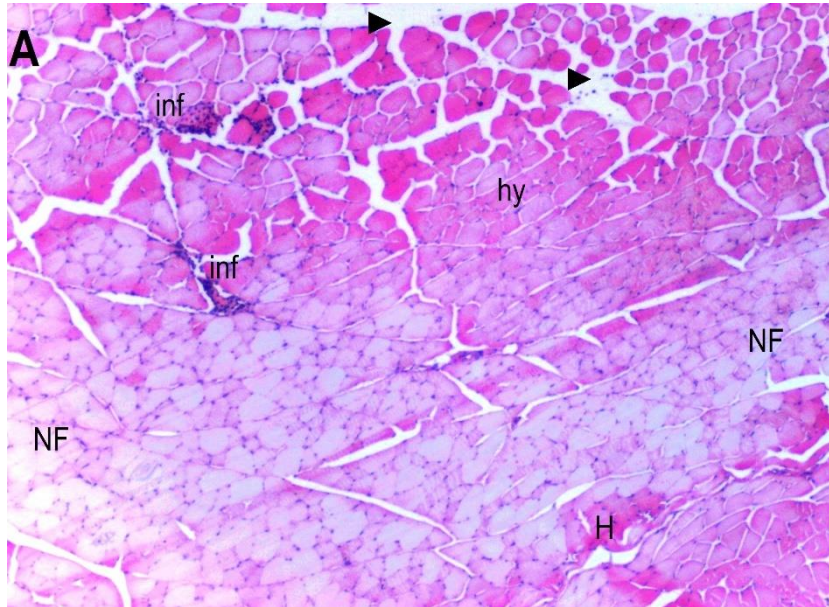
Resim 7: İ/R sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, ►= İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon, f= Fragmentasyon, inf= infiltrasyon



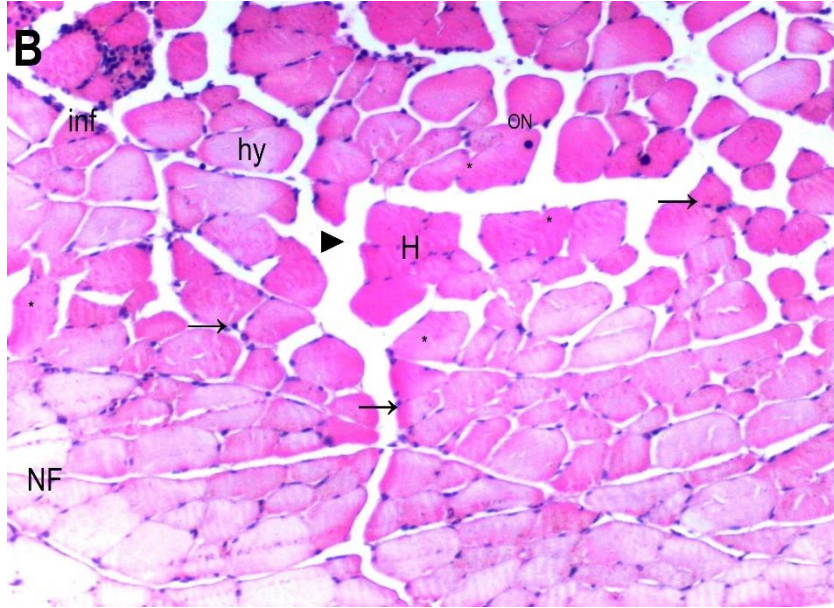
Resim 8: İ/R sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, ►= İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon, H= Hipertrofi



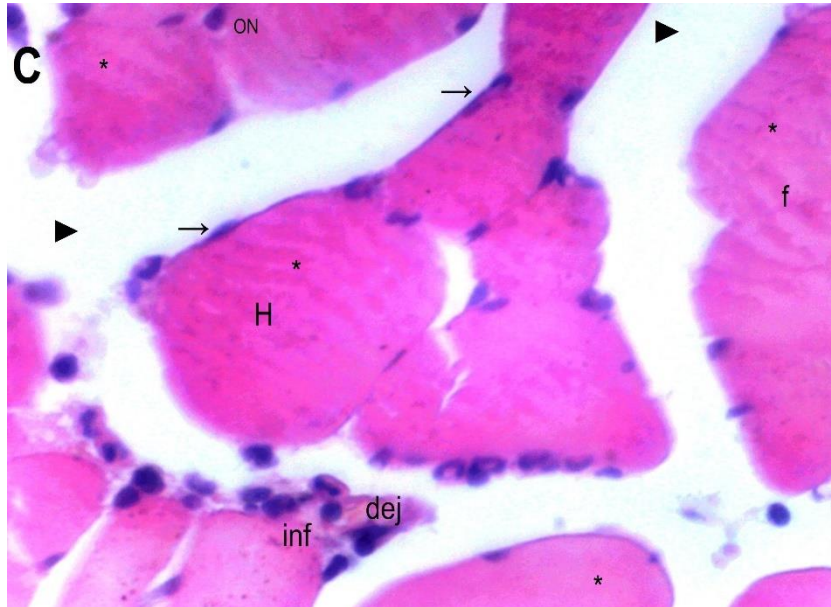
Resim 9: İ/R sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, ► = İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, f= fragmentasyon, p= Piknotik nükleus, ON= Oval nükleus, dej= dejenerasyon, → = Periferik yassı nükleuslar, A-I band= Sarkomer bantları



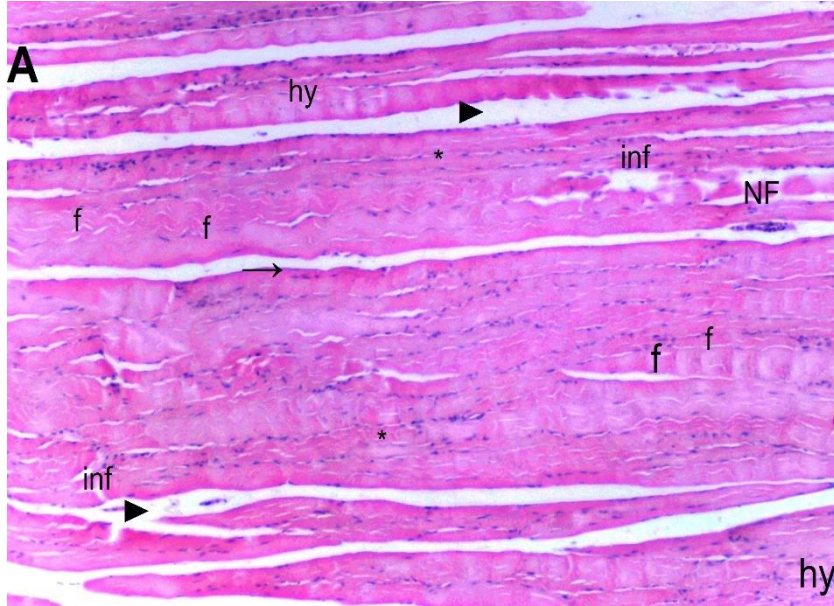
Resim 10: İ/R sonrası kas dokusu, enine kesit, ► = İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, H= Hipertrofi, = dejenerasyon, hy= Hyalinizasyon, inf= İnfiltrasyon



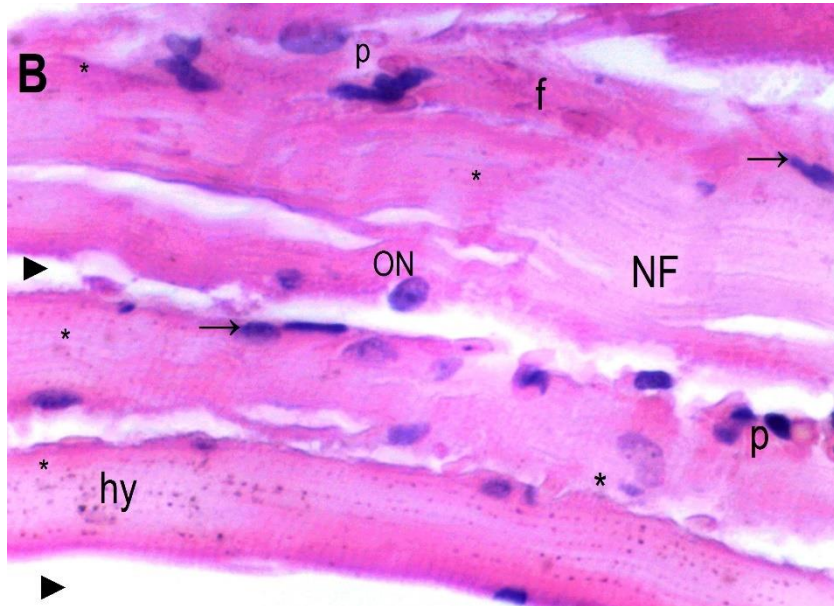
Resim 11: İ/R sonrası kas dokusu, enine kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, inf= infiltrasyon, ON= Oval nükleus, H= Hipertrofi, hy= Hyalinizasyon → = Periferik yassı nükleuslar



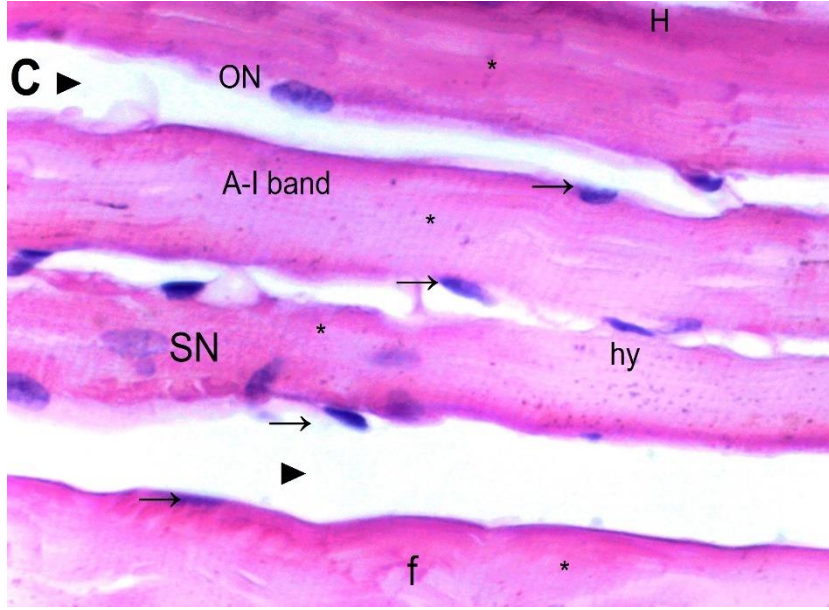
Resim 12: İ/R sonrası kas dokusu, enine kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, f= Fragmentasyon, inf= infiltrasyon, ON= Oval nükleus, dej= dejenerasyon, H= Hipertrofi, → = Periferik yassı nükleuslar



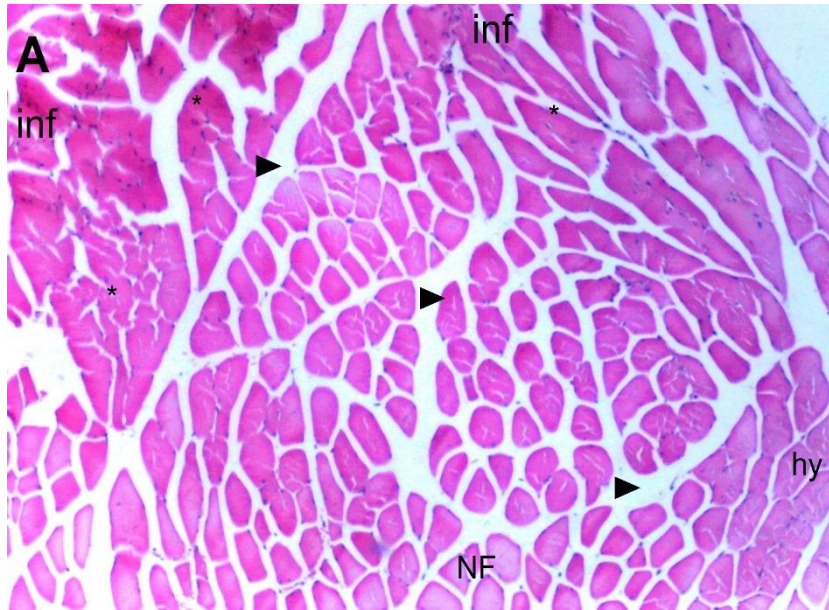
Resim 13: İ/R-Car sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, f= Fragmentasyon, inf= infiltrasyon, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon, → = Periferik yassı nükleuslar



Resim 14: İ/R-Car sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, f= Fragmentasyon, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon, ON= Oval nükleus, p= Piknotik nükleus, H= Hipertrofi, → = Periferik yassı nükleuslar



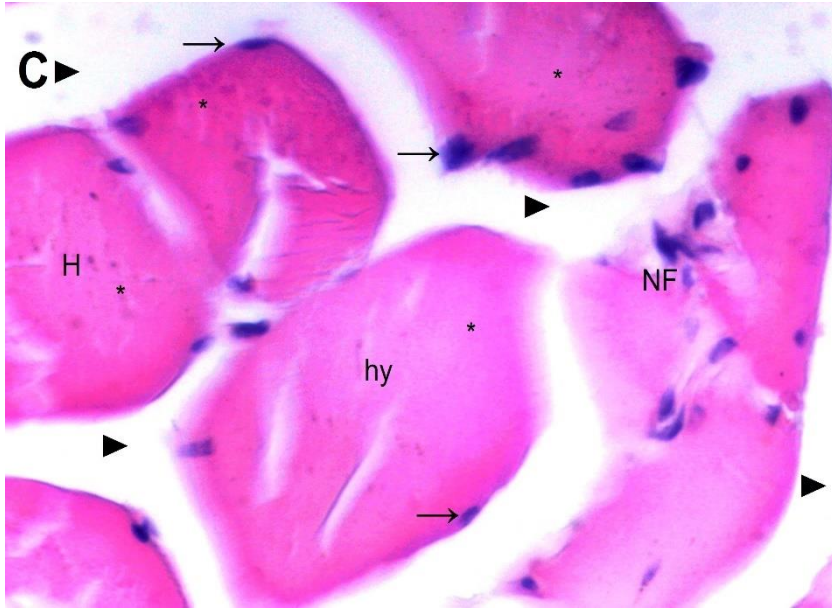
Resim 15: İ/R-Car sonrası kas dokusu, uzunlamasına kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, f= Fragmentasyon, hy= Hyalinizasyon, ON= Oval nükleus, H= Hipertrofi, → = Periferik yassı nükleuslar, A-I band= Sarkomer bantları, SN= Santral nükleus



Resim 16: İ/R-Car sonrası kas dokusu, enine kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, inf= infiltrasyon, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon



Resim 17: İ/R-Car sonrası kas dokusu, enine kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, H= Hipertrofi, → = Periferik yassı nükleuslar, conj= Konjesyon, ↔ = Vazodilatasyon



Resim 18: İ/R-Car sonrası kas dokusu, enine kesit, *= Kas lifleri, ►= İnterfibriler aralık, NF= Nekrotik fibriller, hy= Hyalinizasyon, H= Hipertrofi, → = Periferik yassı nükleuslar

4. TARTIŞMA

4.1. İ/R Hasarının Klinik Önemi

İ/R hasarı, temelde kalp ve damar cerrahisindeki kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulaması ve vasküler cerrahideki akut/kronik iskemi ve cerrahi sonrası görülen reperfüzyon nedeniyle kalp ve damar cerrahlarını, transplant cerrahisinde de organın vericiden alınıp taşınarak alıcıya nakledilmesi nedeniyle de transplantasyon yapan her gruptan cerrahı ilgilendirmektedir. Bu aşamalardan veya uygulamalardan herhangi birinde ortaya çıkacak eksiklikler hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilir. Cerrahları zorlayan sorunlar sadece metabolik koşulların yol açtığı metabolizma sorunları değildir. Dokuların stres altında kalması nedeniyle inflamatuvar yanıt oluşması doku ve organ fonksiyonlarının istenilen düzeyde olmasına engel olmaktadır. Reperfüzyon aşamasında bölgeye inflamatuvar hücrelerin de taşınması, İ/R hasarından tam anlamıyla korunmak için inflamasyonu da engelleyici nitelikte bir önlemleri zorunlu kılmaktadır. Günümüz şartlarında bu yanıtı baskılamak sadece rejeksiyonu engellemek amacıyla ağır bir bağışıklık baskılama şeklinde yapılmaktadır. Ancak KPB işlemi gibi işlemler sonrasında oluşan ve yoğun bağışıklık baskılama gerektirmeyen işlemlerden sonra görülen reperfüzyonun inflamatuvar etkilerini bütünüyle baskılamak günümüz şartlarında mümkün değildir.⁸⁸ Hem İ/R hasarına yönelik metabolik korunma hem de inflamasyon hasarına yönelik hücresel korunma sağlandığında, KPB ve organ nakli gibi işlemler çok daha yüksek başarıyla yapılabilecektir.

4.2. Literatür Taraması

Carvacrol'ün miyokard dokusu⁸⁹, serebral doku⁹⁰, gastrik doku⁹¹, karaciğer dokusu⁹² gibi farklı dokularda iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine olan etkisi araştırılmakla beraber, bu konuda iskelet kası üzerine yapılmış bir araştırma henüz bulunmamaktadır. Sözü geçen araştırmaların tamamında carvacrol uygulaması ile İ/R hasarını azaltmaya yönelik olumlu sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir. Ancak bu alandaki çalışmalar henüz oldukça kısıtlı durumdadır. Daha geniş örneklem gruplarında taramalar yapıldıktan sonra insanlar üzerinde de carvacrol'ün etkinliği araştırılmalı, İ/R hasarını önleyici etkisine ek olarak başka alanlarda etkinliği kanıtlanmış bu maddenin mümkün olan en kısa zamanda rutin kullanıma girmesi sağlanmalıdır.

4.3. Araştırma Sonuçlarının Literatür ile Uyumluluğu

Bizim araştırmamızda, carvacrol maddesinin İ/R hasarını azaltmak amacıyla uygulandığında olumlu sonuç vererek bu hasarı azaltabileceği deneysel yöntemler ve ölçümlerle ortaya konulmuştur. Bu alanda yapılmış olan diğer çalışmaların⁸⁹⁻⁹² sonuçları da bizim sonuçlarımızla aynı noktaya varmaktadır.

4.4. Yorum

Günümüzde kalp ve damar cerrahisinde birçok kalp ameliyatında rutin uygulama haline gelmiş olan KPB uygulaması, bizleri İ/R hasarıyla sürekli karşı

karşıya bırakmaktadır. İ/R hasarını engellemeye yönelik yapılan çalışmalar, hasar mekanizmalarının moleküler düzeyde açıklanmaya başlamasıyla makromoleküler düzeylerden mikromoleküler düzeylere çekilmiştir. Ancak altta yatan mekanizmaların tek bir olayla açıklanamaması ve henüz tümüyle aydınlatılamamış olması nedeniyle, İ/R hasarını azaltmaya yönelik önlemler kesin nitelikte bir çözüm sunmamaktadır. Kalp cerrahisinde yeni kardiyopleji ve miyokardiyal koruma tekniklerinin geliştirilmesi, transplant cerrahisinde in-vivo ortamı tam anlamıyla taklit edebilen organ hazırlama, koruma ve nakil yöntemlerinin geliştirilmesi, damar cerrahisi için de iskemi ve reperfüzyon aşamalarının tamamına yayılmış doku koruyucu ilaçların geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bu bağlamda ele alındığında, İ/R hasarını önlemeye yönelik geliştirilebilecek olan moleküller arasında carvacrol maddesi, ulaşımı oldukça kolay olan ucuz bir maddedir. Toksisite bulgularının çok yüksek dozlarda bile kolay tolere edilmesi, gündelik hayatta maruziyetimizin oldukça bol olması ve İ/R hasarına yönelik koruyucu etkilerinin yanı sıra antimikrobiyal özelliğinin olması, anti-neoplastik özelliğinin olması gibi özellikleri ile çok farklı alanlarda kendine yer bulabilecek olan bir moleküldür. Carvacrol'ün bu özellikleri nedeniyle tıp dünyasındaki araştırmalarda ilerleyen zamanlarda daha fazla yer alacağını, gerek İ/R hasarından korunmada gerekse diğer alanlarda rutin kullanıma gireceğini öngörmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

- 1- Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. European Heart Journal, Volume 39, Issue 9, 1 March 2018, Pages 763–816
- 2- Violi, F; Basili, S; Berger, JS; Hiatt, WR (2012). "Antiplatelet therapy in peripheral artery disease". Handbook of experimental pharmacology (210): 547–63.
- 3- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". Lancet. 388 (10053): 1545–1602
- 4- Joosten, Michel M. et al. “Associations between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men.” JAMA : the journal of the American Medical Association 308.16 (2012): 1660–1667.
- 5- Developed in Collaboration With the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. “Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

- Task Force on Practice Guidelines.” *Journal of the American College of Cardiology* 61.14 (2013): 1555–1570.
- 6- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA (2003). "Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I". *Circulation*. 108 (12): 1527–1532.
 - 7- Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F (2003). "Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II". *Circulation*. 108 (13): 1655–1661.
 - 8- Beks P, Mackaay A, De Neeling J, De Vries H, Bouter L, Heine R (1995). "Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study". *Diabetologia*. 38 (1): 86–96.
 - 9- Unit ES (2005). "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins". *Lancet*. 366: 1267–1278.
 - 10- Kannel W, McGee D (1985). "Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study". *Journal of the American Geriatrics Society*. 33 (1): 13.
 - 11- Selvin E, Erlinger TP (2004). "Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the united states results from the national health and nutrition examination survey, 1999–2000". *Circulation*. 110 (6): 738–743
 - 12- Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA (2001). "Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral

- arterial occlusive disease: a longitudinal study". *American Journal of Epidemiology*. 153 (7): 666–672.
- 13- Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH (2011). "Family History of Peripheral Artery Disease Is Associated With Prevalence and Severity of Peripheral Artery Disease". *Journal of the American College of Cardiology*. 58 (13): 1386–92.
 - 14- Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J (2004). "Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults". *Journal of vascular surgery*. 39 (2): 351–356.
 - 15- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N (2001). "Novel risk factors for systemic atherosclerosis". *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 285 (19): 2481–2485.
 - 16- Sims N.R.; Muyderman H. (2010). "Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke". *Biochimica et Biophysica Acta*. 1802 (1): 80–91.
 - 17- Carden, DL; Granger, DN (Feb 2000). "Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury". *The Journal of Pathology*. 190 (3): 255–66.
 - 18- Peter K. Henke, Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-Hospital Mortality, *Seminars in Vascular Surgery*, Volume 22, Issue 1, 2009, Pages 34-40, ISSN 0895-7967
 - 19- De Vincenzi, M.; Stamatii, A.; De Vincenzi, A.; Silano, M. (2004). "Constituents of aromatic plants: Carvacrol". *Fitoterapia*. 75 (7–8): 801–4.
 - 20- Özkan, Aysun; Erdoğan, Ayşe (2011). "A comparative evaluation of antioxidant and anticancer activity of essential oil from *Origanum onites*

- (Lamiaceae) and its two major phenolic components". *Tübitak*. 35 (6): 735–42.
- 21- MacLellan WR, Schneider MD. Death by Design. *Circulation Research*. 1997;81:137-144, originally published August 19, 1997
- 22- Vannella KM, Wynn TA. Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79:593-617.
- 23- Crow MT, Mani K, Nam YJ, Kitsis RN. The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis. *Circ Res*. 2004 Nov 12;95(10):957-70.
- 24- Xianwei Wang, Zhikun Guo, Zufeng Ding and Jawahar L. Mehta. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7
- 25- Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis*. 2009 Apr;14(4):536-48.
- 26- Zhou, T., Prather, E. R., Garrison, D. E., & Zuo, L. (2018). Interplay between ROS and Antioxidants during Ischemia-Reperfusion Injuries in Cardiac and Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 417.
- 27- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. Çev. Ed. Cevikbas U. 7th Ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;37-43.
- 28- Schaefer Antje et. al. Actin-binding proteins differentially regulate endothelial cell stiffness, ICAM-1 function and neutrophil transmigration *J Cell Sci* 2014 127: 4470-4482

- 29- Sallusto F, Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nat Immunol.* 2008 Sep;9(9):949-52.
- 30- Onat T, Emerk K, Sözman EY, İnsan Biyokimyası, Ankara:Palme Yay. 2006;749-751
- 31- Kalyanaraman B. et al. “Teaching the Basics of Reactive Oxygen Species and Their Relevance to Cancer Biology: Mitochondrial Reactive Oxygen Species Detection, Redox Signaling, and Targeted Therapies.” *Redox Biology* 15 (2018): 347–362.
- 32- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Basic Pathology. Çev. Ed. Cevikbas U. 7th Ed. Istanbul:Nobel Tıp Kitabevleri,2003;9-10.
- 33- Onat T, Emerk K, Sözman EY, İnsan Biyokimyası, Ankara:Palme Yay. 2006;752-753
- 34- Moris, Demetrios et al. “The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases and the Clinical Significance of Myocardial Redox.” *Annals of Translational Medicine* 5.16 (2017): 326.
- 35- Ray, Paul D., Bo-Wen Huang, and Yoshiaki Tsuji. “Reactive Oxygen Species (ROS) Homeostasis and Redox Regulation in Cellular Signaling.” *Cellular signalling* 24.5 (2012): 981–990.
- 36- Onat T, Emerk K, Sözman EY, İnsan Biyokimyası, Ankara:Palme Yay. 2006;81-83
- 37- Frank M. Faraci, Sean P. Didion. Vascular Protection, Superoxide Dismutase Isoforms in the Vessel Wall. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004;24:1367-1373

- 38- Case, Adam J. "On the Origin of Superoxide Dismutase: An Evolutionary Perspective of Superoxide-Mediated Redox Signaling." *Antioxidants* 6.4 (2017): 82.
- 39- Putnam CD, Arvai AS, Bourne Y, Tainer JA 2000. "Active and inhibited human catalase structures: ligand and NADPH binding and catalytic mechanism". *Journal of Molecular Biology*. 296 (1): 295–309
- 40- Bhabak KP, Mugesh G (Nov 2010). "Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants". *Accounts of Chemical Research*. 43 (11): 1408–19
- 41- Ran Q, Liang H, Ikeno Y, Qi W, Prolla TA, Roberts LJ, Wolf N, Van Remmen H, VanRemmen H, Richardson A (Sep 2007). "Reduction in glutathione peroxidase 4 increases life span through increased sensitivity to apoptosis". *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 62 (9): 932–42
- 42- Katar M, Ozugurlu AF, Ozyurt H, Benli I (2014). "Evaluation of glutathione peroxidase and superoxide dismutase enzyme polymorphisms in celiac disease patients". *Genetics and Molecular Research*. 13 (1): 1030–7.
- 43- Dringen R (December 2000). "Metabolism and functions of glutathione in brain". *Progress in Neurobiology*. 62 (6): 649–71.
- 44- Kumar C. et. al. (May 2011). "Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control". *The EMBO Journal*. 30 (10): 2044–56

- 45- Lu SC (May 2013). "Glutathione synthesis". *Biochimica et Biophysica Acta*. 1830 (5): 3143–53.
- 46- Hall AG (March 1999). "Review: The role of glutathione in the regulation of apoptosis". *European Journal of Clinical Investigation*. 29 (3): 238–45.
- 47- Dutton, P. L.; Ohnishi, T.; Darrouzet, E.; Leonard, M. A.; Sharp, R. E.; Cibney, B. R.; Daldal, F.; Moser, C. C. (2000). "4 Coenzyme Q oxidation reduction reactions in mitochondrial electron transport". In Kagan, V. E.; Quinn, P. J. *Coenzyme Q: Molecular mechanisms in health and disease*. Boca Raton: CRC Press. pp. 65–82.
- 48- Fotino, A Domnica; Thompson-Paul, Angela M; Bazzano, Lydia A (2013). "Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis". *The American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition. 97 (2): 268–275
- 49- Mortensen SA. et. al. (Dec 2014). "The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure". *Heart Failure*. American College of Cardiology Foundation (6): 641–649.
- 50- Institute of Medicine (2000). "Vitamin C". *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, D.C.: The National Academies Press. pp. 95–185
- 51- Michels A, Frei B (2012). "Vitamin C". In Caudill MA, Rogers M. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition* (3 ed.). Philadelphia: Saunders. pp. 627–654

- 52- Brigelius-Flohé R, Traber MG (1999). "Vitamin E: function and metabolism". *FASEB J.* 13 (10): 1145–55
- 53- Institute of Medicine (2000). "Vitamin E". *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press. pp. 186–283.
- 54- Traber MG, Atkinson J (Jul 2007). "Vitamin E, antioxidant and nothing more". *Free Radical Biology & Medicine*. 43 (1): 4–15.
- 55- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2007). "Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis". *JAMA*. 297 (8): 842–57.
- 56- Maxwell, S. R. et al. (1997). "Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus". *European Journal of Clinical Investigation*. 27 (6): 484–490
- 57- Borghi, C.; Verardi, F. M.; Pareo, I.; Bentivenga, C.; Cicero, A. F. (2014). "Hyperuricemia and cardiovascular disease risk". *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 12 (10): 1219–1225
- 58- Sinning C, Westermann D, Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomarkers in Medicine* 2017 11:11, 11031-1040
- 59- Petersen AM, Pedersen BK (Apr 2005). "The anti-inflammatory effect of exercise". *Journal of Applied Physiology*. 98 (4): 1154–62.

- 60- Pedersen BK, Febbraio MA (Oct 2008). "Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6". *Physiological Reviews*. 88 (4): 1379–406.
- 61- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship Between Interleukin 6 and Mortality in Patients With Unstable Coronary Artery Disease. Effects of an Early Invasive or Noninvasive Strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107–2113.
- 62- Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ (May 2008). "The human side of hypoxia-inducible factor". *British Journal of Haematology*. 141 (3): 325–34.
- 63- Semenza GL (August 2004). "Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level". *Physiology*. 19 (4): 176–82.
- 64- Formenti F. et al. (July 2010). "Regulation of human metabolism by hypoxia-inducible factor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107 (28): 12722–7
- 65- Roy, D et al. "Role of Reactive Oxygen Species on the Formation of the Novel Diagnostic Marker Ischaemia Modified Albumin." *Heart* 92.1 (2006): 113–114.
- 66- Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol*. 2005 Jan;123(1):140-5.

- 67- Karahan SC, Koramaz İ, Altun G, Uçar U, Topbaş M, Menteşe A, Kopuz M, Ischemia-Modified Albumin Reduction after Coronary Bypass Surgery Is Associated with the Cardioprotective Efficacy of Cold-Blood Cardioplegia Enriched with N-Acetylcysteine: A Preliminary Study. *Eur Surg Res* 2010;44:30-36
- 68- Pryor WA, Stanley JP (1975). "Letter: A suggested mechanism for the production of malondialdehyde during the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Nonenzymatic production of prostaglandin endoperoxides during autoxidation". *J. Org. Chem.* 40 (24): 3615–7
- 69- Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine.* 2000;28:1685–1696
- 70- Slatter D.A., Bolton C.H., Bailey A.J. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43:550–557
- 71- Onat T, Emerk K, Sözmen EY, İnsan Biyokimyası, Ankara:Palme Yay. 2006;740-741
- 72- Marí, Montserrat et al. “Mitochondrial Glutathione, a Key Survival Antioxidant.” *Antioxidants & Redox Signaling* 11.11 (2009): 2685–2700.
- 73- Choukér, A., Martignoni, A., Schauer, R.J. et al. Alpha-Gluthathione S-Transferase as an Early Marker of Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury after Liver Resection. *World J. Surg.* (2005) 29: 528.
- 74- McMonagle MP et al. Alpha glutathione S-transferase: a potential marker of ischemia-reperfusion injury of the intestine after cardiac surgery? *J Pediatr Surg.* 2006 Sep;41(9):1526-31.

- 75- Cabigas, E. Bernadette et al. "Age- and Chamber-Specific Differences in Oxidative Stress After Ischemic Injury." *Pediatric Cardiology* 33.2 (2012): 322–331.
- 76- Huang, Guang-Qing et al. "The Combined Transduction of Copper, Zinc-Superoxide Dismutase and Catalase Mediated by Cell-Penetrating Peptide, PEP-1, to Protect Myocardium from Ischemia-Reperfusion Injury." *Journal of Translational Medicine* 9 (2011): 73.
- 77- El-Sayed, El-Sayed M.; Mansour, A. M.; Abdul-Hameed, M. S. (2016). "Thymol and Carvacrol Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Abrogation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Rats". *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 30 (1): 37–44.
- 78- Hotta, Mariko; Nakata, Rieko; Katsukawa, Michiko; Hori, Kazuyuki; Takahashi, Saori; Inoue, Hiroyasu (2010). "Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression". *Journal of Lipid Research*. 51 (1): 132–9
- 79- Ultee, A; Smid, E.J (2001). "Influence of carvacrol on growth and toxin production by *Bacillus cereus*". *International Journal of Food Microbiology*. 64 (3): 373–8
- 80- Bhakkiyalakshmi E. et al.(2016). "Carvacrol induces mitochondria-mediated apoptosis in HL-60 promyelocytic and Jurkat T lymphoma cells". *European Journal of Pharmacology*. 772: 92–8.

- 81- Zeidán-Chuliá F et al. Focussed microarray analysis of apoptosis in periodontitis and its potential pharmacological targeting by carvacrol. Arch Oral Biol. 2014 May;59(5):461-9.
- 82- Cox, S.D.; Markham, J.L. (2007). "Susceptibility and intrinsic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* selected plant volatile compounds". Journal of Applied Microbiology. 103 (4): 930–6.
- 83- S. Maisanaba, M. Llana-Ruiz-Cabello, D. Gutiérrez-Praena, S. Pichardo, M. Puerto, A. I. Prieto, A. Jos, A. M. Cameán. (2017) New advances in active packaging incorporated with essential oils or their main components for food preservation. Food Reviews International 33:5, pages 447-515.
- 84- Haddadi H. et al . Chronic treatment with carvacrol improves passive avoidance memory in a rat model of Parkinson's disease. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 76, n. 2, p. 71-77, Feb. 2018 .
- 85- Han, Xuesheng, and Tory L. Parker. “Anti-Inflammatory, Tissue Remodeling, Immunomodulatory, and Anticancer Activities of Oregano (*Origanum Vulgare*) Essential Oil in a Human Skin Disease Model.” Biochimie Open 4 (2017): 73–77.
- 86- Ozturk H et al. Carvacrol attenuates histopathologic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 98, 2018, Pages 656-661
- 87- Sivaranjani A. et al (2015). "Combined therapeutic efficacy of carvacrol and X-radiation against 1,2-dimethyl hydrazine-induced experimental rat colon carcinogenesis". Molecular and Cellular Biochemistry. 410 (1-2): 37–54.

- 88- Paç M ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara:MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi 2013;1460-1463
- 89- Song X et al. Carvacrol pretreatment attenuates myocardial oxidative stress and apoptosis following myocardial ischemia-reperfusion in mice. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2013 Nov;33(11):1624-7.
- 90- Yu, Hailong et al. “Carvacrol, a Food-Additive, Provides Neuroprotection on Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Mice.” Ed. Christoph Kleinschnitz. PLoS ONE 7.3 (2012): e33584.
- 91- Oliveira IS et al. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2012) 385: 899.
- 92- Canbek M. et al. Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver, Phytomedicine, Volume 15, Issues 6–7, 2008, Pages 447-452,

6. ÖZET

6.1. Sıçanlarda Carvacrol'ün İskelet Kasında İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi

İskemi sonrası görülen reperfüzyon hasarı, iskemi nedeniyle zarar gören hücrelerin eski işlevlerini kazanmasına engel olmaktadır. Ortamda hızla artış gösteren oksijen düzeylerine bağlı olarak artan reaktif oksijen türevlerinin İ/R hasarının temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar çoğunlukla bu durumu dengeleyebilecek stabilizan ve antioksidan sistemler üzerine olmaktadır.

Carvacrol maddesi, kekik yağının içeriğinde bulunan antioksidan bir maddedir. Çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, carvacrol kullanımının İ/R hasarını önlemeye yardımcı olabileceği görülmüştür.

Etik kurul onayı alındıktan sonra yaptığımız çalışmada 18 adet sıçan rastgele 3 gruba ayrılmıştır. 6 tanesine herhangi bir işlem uygulanmamış, sadece doku ve kan örnekleri alınmıştır. Bu grup kontrol grubu olarak seçilmiştir. İkinci gruptakilere 60 dakika süreyle alt ekstremitte iskemisinin ardından 60 dakika süreyle reperfüzyon uygulanmıştır. Bu grup İ/R grubu olarak seçilmiştir. Üçüncü gruptaki sıçanlara ise iskemiden 30 dakika önce 100 mg/kg carvacrol intraperitoneal olarak uygulanmış, daha sonra 60 dakika süreyle iskemi ve 60 dakika süreyle reperfüzyon uygulanmıştır. Bu gruptakiler ise İ/R-Car grubu olarak seçilmiştir.

Çalışma sonunda elde edilen bulgular histolojik ve biyokimyasal incelemeyle değerlendirilmiştir. Morfolojik özelliklerin yanı sıra MDA, HİF, GST ve CAT ölçümleri yapılmıştır. İstatistiksel verilerle değerlendirilen sonuçlar ışığında, carvacrol'ün İ/R hasarını önlemek için etkili olabileceği görüşüne varılmıştır.

6.2. The Effect Of “Carvacrol” On Ischemia-Reperfusion Injury In Skeletal Muscles Of Rats.

Reperfusion injury following ischemia prevents cells from regaining decreased functions due to ischemia. Increased reactive oxygen species due to

rapidly increasing oxygen levels were blamed for I/R injury. Studies are focused mostly to find new cell stabilizing and antioxidant substances to prevent this injury.

Carvacrol is an antioxidant substance which mostly found in oregano oil. Various studies claimed that carvacrol could be useful to prevent I/R injury.

After getting the ethical committee consent, we planned our study with 18 rats which were randomly divided into 3 groups. The first group weren't applied with any procedures, only blood and tissue samples were taken. This group was chosen as control group. In the second group, lower extremity ischemia was applied for 60 minutes and reperfusion was applied for another 60 minutes. This group was chosen as the I/R group. In the third group, rats were given 100 mg/kg carvacrol via intraperitoneal injection before 30 minutes from ischemia. Then 60 minutes of ischemia and 60 minutes of reperfusion was applied. This group was chosen as the I/R-Car group.

At the end of the study, samples were examined both histologically and biochemically. Morphologic features were controlled as well as the levels of MDA, HIF, GST and CAT were measured. Statistical data analysis proved that carvacrol could be efficient to prevent the I/R injury.

7. ETİK KURUL ONAYI

Gazi Ü. Evrak Tarih ve Sayısı: 27/12/2017-E.184884



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Yrd.Doç.Dr. Mustafa Hakan ZOR
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Mustafa Hakan ZOR, Barış MARDİN, Abdullah ÖZER, Mustafa ARSLAN, Ayşegül KÜÇÜK, Hasan ŞİMŞEK, Mustafa KAVUTÇU, Murat TOSUN'dan oluşan, G.Ü.ET-17.057 kod numaralı ve "Sıçanlarda carvacrol'ün İskelet Kasında İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkisi" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-17.057 and entitled "*The effect of "carvacrol" on ischemia-reperfusion injury in skeletal muscles of rats* " is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Wistar Albino (Rattus norvegicus)
Hayvan Sayısı :18

Ek:1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Esengül BOŞNAK
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:03122022666

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Barış

Soyadı: Mardin

Doğum Yeri ve Tarihi: Keçiören-1988

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
2012-2018 (Uzmanlık Eğitimi)
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-2012 (Tıp Eğitimi)
- Ankara, Çankaya, Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi 2002-2005 (Lise)
- Ankara, Keçiören, Özel Alp Koleji 1998-2002 (İlköğretim 5,6,7,8)
- Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Girne Amerikan Üniversitesi İlkokul
Bölümü 1997-1998 (İlköğretim 4)
- Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Girne, 23 Nisan İlköğretim Okulu 1996-
1997 (İlköğretim 3)
- Ankara, Keçiören, Özel Alp Koleji 1994-1996 (İlköğretim 1,2)
- Ankara, Etlik, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Okul Öncesi Eğitim Birimi
1992-1994

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği
- Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

- 1) Semptomatik Kronik Venöz Hastalık hastalarında sekiz hafta tedaviden sonra günde bir saşe halinde oral süspansiyon Daflon 1000 mg ile günde 2 tablet Daflon 500 mg'ın klinik non inferiority çalışması. Uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, paralel grup çalışması. CL3-05682-105. 2014-2015 Yardımcı Araştırmacı
- 2) ÖZER A., DEMİRTAŞ H., Comu F. M., Erer D., KILIÇ Y., **MARDİN B.**, ... & OKTAR G. L. (2018). Protective effect of erdosteine on erythrocyte deformability in a rat model of lower limb ischemia/reperfusion injury. Turkish journal of medical sciences, 48(1), 187-190.
- 3) Özer A., Çomu F. M., Küçük A., Kılıç Y., **Mardin B.**, Alkan M., ... & Ünal Y. (2018). Effect of Levosimendan and Nigella Sativa on Erythrocyte Deformability During Myocardial Ischaemia-Reperfusion Injury in Rats. Gazi Medical Journal, 29(2).
- 4) Özer A., Zor M. H., **Mardin B.**, Koçak B., Kaptan A. İ., Ünal Y. (2018). Aberran Sağ Subklavyen Arterin Greftsiz Onarımı. Gazi Medical Journal, 29(2).
- 5) Özer A., Kılıç Y., **Mardin B.**, Bozbeyli F., Kula S., İriz E., Tunaoglu S. (2017). Parsiyel Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi: Nadir Rastlanan Bir Konjenital Kalp Anomalisi. Gazi Medical Journal, 29(1).
- 6) ÖZER A., KILIÇ Y., **MARDİN B.**, AKKAN K., ZOR M. H. (2016). Emergency Thoracic Endovascular Aortic Repair for Traumatic Thoracic

Aortic Rupture Could Be Life Saving. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 4, 1.

- 7) Ozer A., Kilic Y., **Mardin B.**, Akkan K., & Oktar, L. (2016). Endovascular therapy of isolated internal iliac artery aneurysm. *Medical Science and Discovery*, 3(8), 317-9.
- 8) ÖZER A., **MARDİN B.**, KILIÇ Y., ÖZBAY A., GÖKGÖZ M. L. (2016). İskemik Mitral Yetmezliğinde Kapak Replasmanı Ne Zaman Ne ile ve Nasıl Yapılmalı? *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Surgery Special Topics*, 8(2), 77-81.
- 9) Zor M. H., Ozer A., Demirtas H., Kilic Y., **Mardin, B.** (2015). Treatment of postoperative atelectasis with dornase alpha (Pulmozyme®) after congenital heart surgery. *Medical Science and Discovery*, 2(4), 275-77.