T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KALP TRANSPLANTASYONUNDA VERİCİ KALBİN İSKEMİYE TOLERANSININ ARTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

SHABNAM HUSEYNZADE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TÜRKAN TANSEL

İSTANBUL
2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KALP TRANSPLANTASYONUNDA VERİCİ KALBİN İSKEMİYE TOLERANSININ ARTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

SHABNAM HUSEYNZADE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TÜRKAN TANSEL

İSTANBUL
2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim bilgi ve cerrahi gelişimim için elinden geleni esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Türkan Tansel'e,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime büyük katkılar sağlayan başta Prof.Dr. İbrahim Ufuk Alpagut olmakla Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalının değerli hocalarına,

Tezimin patoloji çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Vakur Olgaç'a,

Tezimin biyokimyasal değerlendiresini yapan Doç. Dr. İlknur Bingül'e,

Asistanlığım süresince klinik ve klinik dışında güzel zaman geçirdiğim asistan arkadaşlarıma,

Mesleğimi seçmemde ve doktor olmamda en büyük destekçim anneme ve babama,

Uzmanlık eğitimimin bütün basamaklarında yanımda olan sevgili eşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Shabnam HUSEYNZADE
İSTANBUL 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ v
KISALTMALAR vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kalp Transplantasyonu 3
2.1.1. Kalp Transplantasyonu Endikasyonları 5
2.1.2. Kalp Transplantasyonunda Donör Seçimi 7
2.1.3. Kalp Transplantasyonunda Marjinal Donör Kavramı 11
2.1.4. Kalp Transplantasyonunda Miyokard Koruma stratejileri 14
2.1.5. Miyokard Korumada Hipotermi 17
2.1.6. Miyokard Korumada Organ Koruma Solüsyonları 19
2.1.7. Custodiolün Kimyasal Yapısı ve Etki mekanizması 29
2.1.8. Custodiolün Kardiyoprotektif Etki Mekanizması 32
2.1.9. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri 33
2.1.10. SGLT-2 İnhibitörü Empagliflozinin Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması 37
2.1.11. SGLT-2 İnhibitörü Empagliflozinin Kardiyoprotektif Etki mekanizması 43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 46
3.1. Deney Hayvanları 46
3.2. Empagliflozinin Temini ve Hazırlanışı 46
3.3. Patoloji Materyel Metod 49
3.4. Biyokimya Materyel Metod 49
3.4.1. Gereç ve Yöntem 49
3.4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması 50
3.5. Doku Örneklerinde Yapılan İncelemeler 50
3.5.1. TnI Düzeylerinin Ölçümü 50
3.5.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Düzeylerinin Ölçümü 50
3.5.3. Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Bileşikler (TBARS) Düzeylerinin Ölçümü 51

3.5.4. AOPP Düzeyleri Tayini 51
3.5.5. GSH Düzeylerinin Ölçümü 52
3.5.6. FRAP Düzeylerinin Ölçümü 52
3.5.7. SOD Aktivitesinin Ölçümü 53
3.5.8. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü 54
3.5.9. LDH Aktivitesinin Ölçümü 54
3.6. İstatiksel İncelemeler 55
4. BULGULAR 57
4.1. Betimsel İstatistikler 57
4.2. Normallik Analizi 58
4.3. Araştırma Gruplarının Belirlenen Parametreler Açısından Karşılaştırmaları 59
4.4. Işık Mikroskopu Bulguları 68
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 81
KAYNAKLAR 82
EKLER 97
Etik Kurul Onayı 97

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Genişletilmiş Donör Kriterleri 14
Tablo 2. Kristaloid Kardiyoplejide Kullanılan Ekstraselüler Solüsyon Tipleri 26
Tablo 3. Kristaloid Kardiyoplejide Kullanılan İntraselüler Solüsyon Tipleri 26
Tablo 4. Kan Kardiyoplejisi İçeriği 27
Tablo 5. Del Nido Formülasyonu 28
Tablo 6. Plegisol Formülasyonu 29
Tablo 7. Karşılaştırmalarda Kullanılacak Parametrelere Ait Betimsel İstatistikler 57
Tablo 8. Karşılaştırmalarda Kullanılacak Parametrelere Ait Normallik Analizi 58
Tablo 9. Parametrelerin Araştırma Gruplarına Göre Karşılaştırmaları 59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalbin Tabakaları 16
Şekil 2. Kalbin Çalışma Durumu ve Isısına Bağlı Miyokardiyal Oksijen Tüketimi 19
Şekil 3. Empaglif, Dapagliflozin, Canagliflozinin Kimyasal Formülleri 34
Şekil 4. Empagliflozinin Kimyasal Yapısı 37
Şekil 5. SGLT2 İnhibitörlerinin Kalp Üzerindeki Başlıca Pleiotropik Etkilerine Genel Bakış 40
Şekil 6. Sıçanların Kardiyak Arrest Sonrası Monitörizasyonu 47
Şekil 7. Asendan Aortun Bulunup Dönülmesi 47
Şekil 8. Tnl Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 60
Şekil 9. LDH Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 61
Şekil 10. ROS Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 62
Şekil 11. TBARS Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 63
Şekil 12.AOPP Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 64
Şekil 13. FRAP Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 65
Şekil 14. GSH Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 66
Şekil 15. SOD Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 67
Şekil 16. GPX Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları 68
Şekil 17. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (1) 69
Şekil 18. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (2) 69
Şekil 19. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (3) 70
Şekil 20. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (1) 70
Şekil 21. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (2) 71
Şekil 22. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (3) 71
Şekil 23 X: IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (1) 72

Şekil 24. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (2)..... 72
Şekil 25. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (1)..... 73
Şekil 26. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (2)..... 73
Şekil 27. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Küçük Bir Alanda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Kas Hücreleri..... 74

KISALTMALAR

AACE : Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği
ADA : Amerikan Diyabet Derneği
ADP : Adenozin Difosfat
AHA : Amerikan Kalp Derneği
AST : Aspartat Aminotransferaz
ATP : Adenozin trifosfat
BMI : Vücut Kitle İndeksi
CIT (cold ischemic time) : Soğuk İskemi Süresi
CK : Kreatin Kinaz
CKMB : Kreatin fosfokinaz
CPB : Açık Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass
DBD : Beyin Ölümü Sonrası Bağış
DCD : Dolaşım Ölümü Sonrası Bağış
DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4
EDKA : Normoglisemik Diyabetik Ketoasidoz
eGFR : Glomerüler filtrasyon oranı
FDA (U.S. Food and Drug Administration) : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FEV1 : Saniye Zorlu Ekspirasyon Hacmi
FVC : Zorlu Vital Kapasite
GDMT (Guideline-directed medical therapy): Kılavuza yönelik tıbbi tedavi
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIV (Human Immunodeficiency Virus): İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA : Human Lökosit Antijeni
KAH : Koroner Arter Hastalıkları
KDA : Kore Diyabet Derneği
KDPI : Kidney Donor Profile Index
KT : Kalp Transplantasyonu
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MBI : Beden Kitle İndeksi
MI : Miyokard İnfarktüsü
NO : Nitrik oksit

PGD	: Primer Greft Disfonksiyonu
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
SGLT2	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
SGLT2-İ	: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitör
T2DM	: Tip 2 Diyabet
UKM	: Ulusal Koordinasyon Merkezi
WBC (White Blood Cell)	: Beyaz Kan Hücreleri
WIT (Warm Ischemic Time)	: Sıcak İskemi Süresi

ÖZET

Amaç: Kalp nakli prosedüründe iskemi süresi, donör kalplerinin zamanında iletilmesi ve korunması ile doğrudan ilişkilidir ve kalp nakli sonuçlarının başarısını önemli ölçüde etkileyebileceği için kalp nakli alanında kritik bir husustur. Bu bağlamda bu çalışma, donör kalplerin iskemiğe toleransının artırılması, dolaşım ölümü gerçekleşmiş kalplerin nakil prosedürüne uygun hale getirilmesi ve marjinal donör havuzunu genişletilmesi ilkelerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Araştırma deneysel bir araştırma deseni içerisinde gerçekleştirildi. Wistar Albino cinsi 30 erkek sıçan randomize olarak 10'ar bireylik üç gruba atandı. Eşit koşullarda tutulan,asendan aort klemplendikten sonra gerekli solüsyonlar verilen, sıçanların kalpleri çıkarıldı. Operasyon sırasında insulin iğnesi ile kontrol grubu olarak atanan guruba Custodiol verilirken birinci deney grubuna Custodiol ve DMSO, ikinci deney grubuna ise Custodiol, DMSO ve Empagliflozin verildi. Üç grup sıçandan alınan kalpler 24 saat 4^0C'de belirli solüsyonlar içerisinde muhafaza edildi. Kontrol grubu sadece Custodiol solüsyonunda, birinci deney grubu Custodiol ve DMSO solüsyonunda ve ikinci deney grubu ise Custodiol, DMSO ve Empagliflozin solüsyonunda bekletildi. Bu üç gruptan alınan doku örnekleri hem biyokimyasal olarak hem de ışık mikroskopu altında incelendi. Biyokimyasal incelemede Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD ve GPX parametrelerine ilişkin değerler ölçüldü ve bu değerler açısından araştırmanın üç grubu tek yönlü ANOVA testi ve Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Sıçan kalbi dokularına DMSO uygulanmasının Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta etkili olduğu, ancak GPX, FRAP, GSH ve SOD değerleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı anlaşıldı. Sıçan kalbi dokularına DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta ve FRAP, GSH ve SOD değerlerini artırmakta etkili olduğu, ancak GPX değeri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı anlaşıldı. Araştırmanın biyokimya bulguları ışık mikroskopuyla elde edilen bulgular tarafından da desteklendi. Sadece Custodiol uygulanmasıyla ve Custodiol ve DMSO birlikte uygulanmasıyla karşılaştırıldığında Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulandığı sıçan kalbi dokularının en iyi sonuçları verdiği ve bu gruptaki kas liflerinin genellikle doğal yapıda olduğu ve dar alanlarda hidropik dejenerasyona uğramış hücreler olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Donör kalbi korumada ve kalp nakillerinde başarıyı artırmak için donör kalbe Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının etkili olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Kalp transplantasyonu, İskemi süresi, DMSO, Empagliflozin, Kalp cerrahisi

ABSTRACT

Objective: In heart transplantation procedures, ischemia time is directly related to the timely delivery and preservation of donor hearts, making it a critical factor that significantly impacts the success of transplantation outcomes. In this context, this study aims to explore principles for enhancing the ischemic tolerance of donor hearts, adapting hearts from donors after circulatory death to the transplantation process, and expanding the marginal donor pool.

Method: The study was conducted in an experimental research design. 30 male Wistar Albino rats were randomly assigned to three groups of 10 individuals each. The hearts of the rats, which were kept under equal conditions and operated, were removed. During the operation, Custodiol was given to the group assigned as the control group via insulin needle, while the first experimental group was given Custodiol and DMSO, and the second experimental group was given Custodiol, DMSO and Empagliflozin. The hearts taken from the three groups of rats were stored in certain solutions at 4^0C for 24 hours. The control group was kept in Custodiol solution only, the first experimental group was kept in Custodiol and DMSO solution and the second experimental group was kept in Custodiol, DMSO and Empagliflozin solution. Tissue samples taken from these three groups were examined both biochemically and under a light microscope. In the biochemical examination, values related to Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD and GPX parameters were measured and the three groups of the study were compared in terms of these values using one-way ANOVA test and Kruskal Wallis test.

Findings: It was understood that DMSO application to rat heart tissues was effective in reducing Tnl, LDH, ROS, TBARS and AOPP values, but had no significant effect on GPX, FRAP, GSH and SOD values. DMSO and Empagliflozin application to rat heart tissues was effective in reducing Tnl, LDH, ROS, TBARS and AOPP values and increasing FRAP, GSH and SOD values, but had no significant effect on GPX value. The biochemical findings of the study were also supported by the findings obtained with the light microscope. Compared to the application of Custodiol alone and the application of Custodiol and DMSO together, it was observed that the rat heart tissues applied with Custodiol, DMSO and Empagliflozin together gave the best results and the muscle fibers in this group were generally of natural structure and had cells that had undergone hydropic degeneration in narrow areas.

Conclusion: It was concluded that the application of Custodiol, DMSO and Empagliflozin together to the donor heart could be effective in preserving the donor heart and increasing the success in heart transplants.

Keywords: Heart transplantation, Ischemia time, DMSO, Empagliflozin, Cardiac surgery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp nakli prosedüründe iskemi süresi, donör kalplerinin zamanında iletilmesi ve korunması ile doğrudan ilişkilidir ve kalp sonuçlarını başarısını önemli ölçüde etkileyebileceği için kalp nakli alanında kritik bir husustur. Miyokardiyal iskemi, koroner kan akışı azaldığında oksijen eksikliğine meydana gelir sekonder ve bu durum kalp dokusunda hasara yol açar. İskemi süresi (organın yeterli kan akışından mahrum kaldığı süre) nakil sonrası ölüm oranı için temel bir risk faktörü olarak özellikle önemlidir. Tanımı ve etkileri, onu etkileyen faktörler ve iskeminin süresi hasta sağkalım oranlarını iyileştirmek ve kalp nakillerinin başarısını en üst düzeye çıkarmak için hayati önem taşır.

İskemi süresinin önemini derinlemesine incelemek için, öncelikle bunun ne anlama geldiğini tanımlamak gerekir. İskemi süresi, bir donör kalbinin, nakilden önce organın canlılığını korumak için çok önemli olan yeterli kan temininden yoksun kaldığı süreyi ifade eder. Miyokardiyal iskemi, kalbe giden kan akışı azaldığında ve kalp kasının düzgün çalışması için gerekli olan yeterli oksijeni alamaması durumunda ortaya çıkar. Kalp nakli bağlamında, iskemi süresi soğuk iskemi süresi (Cold Ischemic Time-CIT) ve sıcak iskemi süresi (Warm Ischemic Time-WIT) olarak daha da ayrılabilir. Soğuk iskemi süresi, donör organın soğuk koruma solüsyonuyla yıkandığı andan alıcının vücuduna implantasyon için buzdan çıkarıldığı ana kadar geçen süre olarak tanımlanır [1]. İskemi süresini yönetme çok önemlidir; kalp naklinden sonra mortalite için önemli bir risk faktörüdür ve iskemik süreyi uzatabilen veya en aza indirebilen nakil düzenlemeleri gibi çeşitli organizasyonel unsurlardan etkilenir [2]. Bu nedenle, minimum iskemi süresinin sağlanması yalnızca operasyonel bir endişe değil, aynı zamanda hasta sonuçlarını önemli ölçüde değiştirebilecek klinik bir zorunluluktur.

Nakil sonrası sağkalımını etkileyen risk faktörleri arasında donör kalbin fonksiyonu, alıcının eşlik eden hastalıkları ve nakil sırasındaki hemodinemisi yer alır [3]. Örneğin, donör kalbinin fonksiyon ve kasılma verimliliği, organın geri döndürülemez hasar görmeden önce iskemik koşullara ne kadar dayanabileceğini doğrudan etkiler. Ek olarak, önceden var olan sistemik hastalıklar gibi alıcı faktörleri nakil sürecini karmaşıklaştırabilir ve sağkalım oranlarını etkileyebilir. Araştırmalar, organın daha yüksek sıcaklıklara maruz kaldığı bir dönem olan sıcak iskeminin de sonuçları etkilediğini göstermiştir. 40 ila 60 dakika arasında değişen sıcak iskemi sürelerinin, teknik koruma yöntemlerine kıyasla basit soğuk depolama ile daha iyi sonuçlar verdiği ve çeşitli koruma stratejileri ile iskemi süresi pozitif etkilediği gözlemlenmiştir [4]. Bu

faktörleri anlamak, kalp nakli prosedürlerini optimize etmeyi ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan nakil ekipleri için çok önemlidir.

Uzun süreli iskeminin sonuçları korkutucu olabilir ve kalp naklinin başarısını tehlikeye atan bir dizi komplikasyona yol açabilir. Hipoksi dokulara ulaşan oksijen eksikliği, uzun süre boyunca tedavi edilmediğinde geri döndürülemez organ hasarına ve nihayetinde ölüme yol açabilir. Örneğin, araştırmalar soğuk iskemi süresi 12 saati aşan, dolaşım ölümünden sonra alınan verici böbreklerde beyin ölümü kararı verildikten sonra alınan organlara kıyasla belirgin şekilde artan bir greft yetmezliği riski olduğunu göstermiştir [5]. Bu bulgu, nakledilen organların işlevsel bütünlüğünü korumada iskemi süresinin kritik önemini vurgular. Uzun iskemi süresi sadece naklin acil sonuçlarını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hastaların genel sağlık ve refahı üzerinde kalıcı etkilere de sahiptirler. Bu nedenle iskemi süresinin en aza indirilmesi ve/veya iskemi hasarını minimalize eden prosedürlerin uygulanması sadece sağ kalım oranlarını iyileştirmek için değil, aynı zamanda kalp nakli alıcılarının yaşam kalitesini artırmak için de önemlidir.

Özetle, kalp nakli sırasında kardiyak korumada iskemi süresinin kritik rolü göz ardı edilemez. İskemi süresinin tanım ve önemi, onu etkileyen çeşitli faktörleri ve uzun süreli iskemiyle ilişkili ciddi sonuçları kapsar. Nakil teknikleri ve hasta yönetimi konusunda ilerlemeye devam ettikçe, iskemi süresine ilişkin kapsamlı bir anlayış, kalp nakli geçiren hastalar için sağ kalım oranlarını artırmak ve daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için çok önemli olacaktır.

Bu çalışma, donör kalplerin iskemiğe toleransının artırılması, dolaşım ölümü gerçekleşmiş kalplerin nakil prosedürüne uygun hale getirilmesi ve marjinal donör havuzunu genişletilmesi ilkelerini incelemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Transplantasyonu

"Transplantasyon" vücutta çeşitli nedenlerle işlevini yerine getiremeyen bir organın (kadavradan veya beyin ölümü gerçekleşen bir kişiden alınan sağlıklı organın) başka bir kişiye nakledilmesi işlemine verilen addır. Kadavradan organ almak için çeşitli sebeplerin ve yasal şartların yerine getirilmesi gerekmektedir. Bunlardan en önemlisi, tıbbi olarak ölü tanısı konulabilmesi için beyin ölümü olarak da bilinen tıbbi ölümün gerçekleşmiş olmasıdır.

İleri kalp yetmezliği gelişen hastalarda medikal ve cerrahi tedaviye cevap alınamadığı tespit edildiğinde, kalp nakli zorunlu bir işlem haline gelmektedir. Organ naklinin temel amacı, bireye fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevselliğini mümkün olan en kısa sürede yeniden kazandırmaktır. Kalp nakli, son dönem kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı; koroner arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı ve ciddi kardiyomiyopatiler gibi kalp yetmezliğine yol açan durumlarda tercih edilen tedavi yöntemidir.

Kalp naklinin tarihi, birkaç önemli dönüm noktasıyla işaretlenmiştir. Bu alandaki en önemli isimlerden biri, Güney Afrika ve ABD'de cerrahi eğitim aldıktan sonra Cape Town'daki Groote Schuur Hastanesi'nde başarılı bir açık kalp cerrahisi programı kuran Dr. Christiaan Barnard'dır. Barnard, 3 Aralık 1967'de ilk başarılı insan kalp naklini gerçekleştirdi; bu, alandaki gelecekteki araştırmalar ve klinik deneyimler için yolu açan önemli bir olaydı [6]. Bunu takiben, 6 Ocak 1968'de kalp cerrahisindeki bir diğer önemli isim olan Dr. Norman Shumway, Stanford Üniversitesi'nde ilk kalp naklini gerçekleştirdi. Shumway'in çalışmaları, Barnard'ınkilerle birlikte, modern kalp naklinin temelini attı ve hem cerrahi teknikler hem de hasta yönetimi konusunda kapsamlı araştırmalar başlattı. Bu erken kalp nakillerinin ilk başarıları ve zorlukları sayısız çalışmaya bilgi sağlamış ve günümüzde de gelişmeye devam eden gelişmiş metodolojilere ve hasta bakım protokollerine yol açmıştır [7].

Kalp nakli bekleyen hasta sayısı her geçen gün artmaya devam etmektedir [8]. Dünya çapında kalp nakline olan talep son on yıllarda %100 artmıştır [9]. Standart donör kriterleri artan bu ihtiyacı karşılayamadıkça, donör ve alıcı sayıları arasındaki uyumsuzluk, bekleme listesindeki hasta sayısının giderek artmasına ve ölümlerin artmasına neden olmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalara göre, Nisan 2018 itibarıyla kalp nakli bekleyen hasta sayısı 1.016 olup, Ulusal Koordinasyon Merkezi'ne (UKM) göre son 6 yılda ortalama 72 kalp bulunmaktadır. Ülkemizde kalp nakli ameliyatları her yıl yapılmaktadır. Kalp nakli bekleyen

hastaların ortalama bekleme süresi yaklaşık 8 ay olup, ilaç tedavisiyle elde edilen bir yıllık sağkalım oranı da %50 civarındadır. Kalp nakli bekleyenlerde kalp nakli sonrası bir yıllık hayatta kalma oranı %85'i, beş yıllık hayatta kalma oranı ise %70'i aşmaktadır [10]. İlk kalp nakli yaklaşık 60 yıl önce iki önemli nedenden dolayı gerçekleştirilmişti: Kalp yetersizliği olan hasta sayısının artması ve ikinci neden ise donör sayısının yetersiz olmasıydı [11]. Kalp ve diğer organ nakillerinin bekleme süreleri sebebiyle ölenlerin sayısı artış göstermektedir. Bu durum ülkemizi organ bağışındaki sıralamada sonuncuya yerleştirmektedir. Tedavi prognozu kötü olan hastaların kalp nakli adayı olduğu konusunda görüş birliği vardır. Kalp nakli başarısı için hasta seçimi önemlidir.

Kalp nakli alıcılarını seçerken dikkate alınması gereken en önemli parametre yaştır. Uluslararası Kalp Nakli Derneği'ne göre, "65 yaş üzerindeki hastalara yapılan nakillerde sürvi çok kısadır. Alt sınır olarak kısıtlayıcı bir yaş yoktur. Hastanelerde yapılan nakillere bakıldığında da çoğunun genç ve orta yaş grubunda olduğunu görülmektedir". Hastanın durumu ameliyat edilebilecek durumda olsa bile ileri yaşa bağlı ek sistemik hastalığın dezavantajları, ileri pulmoner hipertansiyona bağlı pulmoner damar direncini artırmaktadır. Kalp nakli hastalarında yaşın, hayatta kalma süresi üzerindeki etkisini araştırırken, yaşam beklentisinin azalmasıyla da kanıtlandığı gibi, akciğer damar yatağındaki değişiklikler transplantasyon yapılan kalbin performansı açısından önemlidir.

Dünya çapında organ nakli sonrası ortaya çıkan en önemli sorun organ reddidir. 1980'lerden sonra bilim insanları organ reddini önlemek ve daha fazla organ naklini mümkün kılmak için immünosüpresif ilaçlar geliştirdiler. Yayınlanan verilerde, "Kalp naklinin başarılı ve etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesinin ardından Haziran 2016 itibarıyla dünya genelinde 472 merkezde 135.387 kalp nakli gerçekleştirildi." Tüm yaş grupları dikkate alındığında kalp nakli sonrası ortalama yaşam süresi çocuklarda 16,1 yıl, yetişkinlerde ise 10,1 yıldır. Transplantasyon sonrası 1 yıllık hayatta kalma oranı %80'in üzerindedir. "Nakil listesindeki hastaların sadece %10'u organ bulabilmekte ve bunların %40'ı bir yıldan fazla beklemektedir [12]." Kalbin transplantasyonda en etkin şekilde kullanılması ve alıcı adaylarının en uygun şekilde seçilmesi gerekmektedir.

Kalp nakli sonrası ölüm nedenleri incelendiğinde, nakilden sonraki 30 gün içinde oluşan greft uyuşmazlığı, çoklu organ yetmezliği ve ilk yıldaki inatçı enfeksiyon nedenlerinin başında geliyor. Uzun vadede özellikle greft yetmezliği uyuşmazlığı, kronik allograft vaskülopati, malignite ve böbrek yetmezliği önde gelen ölüm nedenleridir.

2.1.1. Kalp Transplantasyonu Endikasyonları

Nakil listesine zamanında sevk için kalp nakli endikasyonlarını anlamak önemlidir. Zamanında sevk, hastanın kalp bulunana kadar inotrop veya mekanik destekle hayatta kalabilmesini sağlar. Bir hastayı sevk etmeden önce akılda tutulması gereken bir husus, hastanın kalp nakli için herhangi bir kontrendikasyonu olmadığından emin olmaktır [13-15].

Kronik Kalp Yetmezliği

Ayakta tedavi ortamlarında, kronik kalp yetmezliği olan aşağıdaki hasta kategorisi kalp nakli için sevk edilmelidir:

- Kılavuza yönelik tıbbi tedavi (GDMT- Guideline-directed medical therapy) alan ve hala efor sırasında sınırlayıcı semptomları olan hastalar. (New York Kalp Derneği sınıf 3 veya 4 veya Amerikan Kardiyoloji Koleji evre D hastaları).
- GDMT'ye uyulmasına rağmen kalp yetmezliği alevlenmesi nedeniyle sık sık hastaneye tekrar başvuran hastalar (12 ay içinde iki veya daha fazla).
- Kardiyorenal sendrom ile ilişkilendirilen böbrek fonksiyonundaki kötüleşme.
- Hipotansiyon gibi doz sınırlayıcı yan etkiler veya GDMT kullanımını engelleyen böbrek yetmezliği gibi kontrendikasyonlar.
- Giderek kötüleşen sağ ventrikül fonksiyonu (kor pulmonale) veya sol kalp yetmezliğinden kaynaklanan yükselen pulmoner arter basıncı.
- Optimal ilaç ve elektrofizyolojik tedaviye rağmen sık ventriküler aritmi atakları.
- Kalp yetmezliği ile ilişkilendirilebilecek anemi, kilo kaybı, hiponatremi veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi diğer özellikler.

Akut Kalp Yetmezliği

Yatan hasta ortamlarında, kalp nakli için acil sevk gerektiren hastalar şunlardır:

- Maksimum doz inotropik tedaviye rağmen dirençli kardiyojenik şok.
- Perkütan mekanik dolaşım desteğine rağmen dirençli kardiyojenik şok.
- Diüretiklere yanıt vermeyen, ventilasyon ve pozitif pulmoner basınç gerektiren dirençli pulmoner ödem.
- Medikal tedaviye veya elektrofizyolojik prosedürlere yanıt vermeyen refrakter ventriküler aritmi.

Kontraendikasyonlar

Ne yazık ki, kalp nakli endikasyonlarını karşılayan ileri kalp yetmezliği olan birçok hasta, aşağıdaki kontrendikasyonlardan birine sahip oldukları için nakil olamayabilir: [16, 17]

- Aktif enfeksiyon: Akut enfeksiyonlar nakil endikasyonu değerlendirilmeden önce tedavi edilmelidir. HIV, hepatit C ve B gibi iyi kontrol edilen kronik enfeksiyonları olan, titreleri tespit edilemeyen ve son organ hasarı olmayan hastalar nakil için düşünülebilir.
- Kronik karaciğer hastalığı (siroz)
- İleri böbrek hastalığı (glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dak/1.73m^2'den az).
- Yakın zamanda inme veya semptomatik, tedavi edilmemiş periferik vasküler hastalık.
- Son organ hasarı olan kontrolsüz diabetes mellitus.
- Aktif malignite; bu durumda naklin uygun olup olmadığına karar vermek için onkologlar ortak karar verme sürecine dahil edilmelidir.
- Saniye Zorlu Ekspirasyon Hacmi (FEV1) ve zorlu vital kapasitenin (FVC) öngörülen %50'den az olduğu ciddi akciğer hastalığı veya parankimal akciğer hastalığı kanıtı.
- Yakın zamanda antikoagülasyon gerektiren pulmoner emboli (son 3 ila 6 ay içinde).
- Pulmoner arter sistolik basıncının 60 mmHg'den ve pulmoner vasküler direncin 5 Wood ünitesinden fazla olduğu şiddetli pulmoner hipertansiyon (PH) (PH tıbbi tedaviye dirençliyse, kalp nakli için mutlak kontrendikasyondur).
- Sosyal destek eksikliği, engelleyici psikiyatrik hastalık, önceki tıbbi tedaviye uyumsuzluk, aktif sigara veya uyuşturucu kullanımı ve bırakmaya istekli olmama gibi psikososyal faktörler [18].
- Morbid obezite (vücut kitle indeksi 35 kg/m^2'den fazla).
- Diğer nakil prosedürlerini gerektiren multisistem hastalığı (böbrek, karaciğer veya akciğer nakli gibi).

Eşlik eden hastalıklar, kalp nakline devam etme kararını önemli ölçüde etkileyerek işlemin hem uygunluğunu hem de potansiyel sonuçlarını etkiler. Kalp yetmezliğinin ciddiyeti ve seyri, nakil tedavisinin potansiyel başarısını ve faydasını doğrudan etkilediği için uzmanlar tarafından dikkate alınan önemli faktörlerdir. Örneğin şiddetli osteoporoz, ameliyat sırasında ve sonrasında ortaya çıkan riskler ve komplikasyonlar nedeniyle hastanın kalp nakli adayı olmasını engelleyebilecek bir komorbid durumdur. Üstelik hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde bozan ve teşhis edilemeyen ritim bozuklukları, kalp naklini zorunlu hale getirecek boyutlara ulaşabiliyor; bu nedenle bu tür durumların zamanında teşhis edilmesi ve tedavisi çok

önemlidir. Tüm yaş gruplarındaki hastalardan elde edilen verilerin entegrasyonu, transplantasyon kararlarında komorbid durumların yaygın şekilde dikkate alındığını vurgulayarak her hastanın sağlık durumunun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Sonuçta, eşlik eden hastalıkların anlaşılması ve ele alınması, kalp transplantasyonunun sonuçlarını optimize etmek için zorlukları ve hedefe yönelik müdahaleleri yönetmek için süreçteki önemli adımlardır.

2.1.2. Kalp Transplantasyonunda Donör Seçimi

Kalp Transplantasyonu (KT) için donör seçimi, kalp bağışı için potansiyel olarak uygun hastaların belirlenmesini ve değerlendirilmesini içerir.

Genel olarak, potansiyel organ bağışçıları, beyin ölümü (beyin ölümü sonrası bağış-DBD) veya dolaşım ölümü (dolaşım ölümü sonrası bağış-DCD) durumunda mekanik olarak ventile edilen hastalardır. Bugüne kadar bağışların büyük çoğunluğu beyin ölümü sonrası bağış iken, sadece küçük bir kısmı dolaşım ölümü sonrası bağışdır [19].

Beyin ölümü, tüm beyin fonksiyonları durduğunda ilan edilir. DBD'de planlı organ tedariki, organ fonksiyonunun soğuk bir solüsyonla yıkanarak durdurulmasını içeren köklü bir süreçtir. Öte yandan, DCD donörleri tam beyin ölümü kriterlerini karşılamamakla birlikte, yaşamın sürdürülmesini, mümkün olmayan yıkıcı ve geri döndürülemez yaralanmalara sahiptir. Yaşamsal destek kesildikten sonra, en az beş dakikalık bir süre boyunca kan basıncı ve kalp atışının olmaması temelinde dolaşım ölümü ilan edilir. Tarihsel olarak, DCD'li kalpler Kalp transplantasyonu için kullanımlarını imkansız kılan ciddi iskemik hasara maruz kalmaktadır; ancak son yıllarda, yapay perfüzyondaki gelişmeler (özellikle TransMedics Organ Bakım Sistemi aracılığıyla ex situ perfüzyon) DCD'li kalplerin resüsitasyonuna izin vererek KT için kullanımlarını mümkün kılmaktadır [20, 21]. Tahminlere göre, bu tür yapay perfüzyon tekniklerinin kullanılması donör havuzunu %50'ye kadar artırabilir.

Potansiyel donörlerin KT için değerlendirilmesinde ilk aşama beyin ölümünün teyit edilmesi veya dolaşım ölümünün tespit edilmesinin yanı sıra ebeveynlerin bağışa rıza gösterdiğinin doğrulanmasını içerir. Beyin veya dolaşım ölümü ve bağış yapma isteği doğrulandıktan sonra, bağışa uygunluğu teyit etmek için çeşitli demografik, klinik ve laboratuar özellikler dikkate alınır. Donörlerin uygunluğunu teyit etmek için dikkate alınan ana faktörler aşağıda tartışılacaktır. Donörler için yakın zamanda yayınlanan kanıta dayalı kılavuzlara göre verilmiştir [22].

1.Yaş;

Kalp donörleri için <45 yaş önerilmektedir (Class I, kanıt düzeyi C).45 yaşından büyük donörler, önemli koroner arter hastalığı (örn. daralma ≤ %50) varlığı açısından dikkatli bir taramadan sonra ve greft iskemi sürelerinin <4 saat olması bekleniyorsa kabul edilebilir (Class I, kanıt düzeyi C). Yaşlı donörler, yaşlı alıcılar veya negatif crossmatch'e, yüksek hassasiyete sahip alıcılar için düşünülebilir (Class IIa, kanıt düzeyi C).

2.Boyut;

Kadın donörlerden alınan kalplerin erkek alıcılara transplantasyonu, özellikle pulmoner hipertansiyon olmadığında veya alıcıda öngörülen kalp kütlesi değeri %20 ila %30 arasında olduğunda güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilir (Class I, kanıt düzeyi C).

3.Hemodinamik Durum;

Düşük doz norepinefrin (örn. ≤0,1 μg/kg/dk) ile hemodinamik destek, diğer durumlarda donör uygunluğu ile uyumludur (Class I, kanıt düzeyi C).Donörde yeterli dolaşım fonksiyonunu sürdürmek için yüksek dozda norepinefrin veya kombine inotrop/vasopresör kullanımı gerekiyorsa, hemodinamik hedeflere ulaşıldığını doğrulamak için Swan-Ganz kateteri kullanılması önerilir (ortalama arter basıncı > 60 mm Hg, kardiyak indeks > 2,4 L/dak/m2, santral venöz basınç < 12 mm Hg, pulmoner kapiller kama basıncı < 12 mm Hg; (Class IIa, kanıt düzeyi C).

4.Metabolizma Durumu;

Orta derecede anormal serum sodyumu donörün dışlanması için bir kriter değildir; aksine, aşırı hiponatremi (serum sodyumu < 129 mEq/L) veya hipernatremi (serum sodyumu > 170 mEq/L) olan donörlerden alınan kalpler KT için kullanılmamalıdır (Class IIa, kanıt düzeyi C). Donör diyabeti donörün dışlanması için bir kriter değildir (Class IIa, kanıt düzeyi C); ancak tüm diyabetik donörlerde koroner anjiyografi yapılmalıdır (Class IIa, kanıt düzeyi C).

5.Sistolik Fonksiyon;

Ekokardiyografi ile belgelenmiş sistolik disfonksiyonu olan kalpler, özellikle de beyin ölümü gerçekleşmiş genç donörlerden alınan kalpler bağışlanmamak üzere atılmamalıdır; aslında bu tür donörlerin kalbindeki gelişmeleri belirlemek için ekokardiyografik değerlendirmelerin tekrarlanması makuldür.

6.Kan Grubu ve Anti-Human Lökosit Antijeni (HLA) Uyumluluğu;

Donör ve alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumu doğrulanmalıdır (Class I, kanıt düzeyi C). Önceden oluşturulmuş Human Lökosit Antijeni (HLA) antikorları alıcıda araştırılmalı ve en azından sanal olarak donör HLA'sı ile karşılaştırılmalıdır (Class IIa, kanıt düzeyi C).

7.Komorbiditeler;

Sol ventrikül hipertrofisi tüm donörlerde ekokardiyografi ile tespit edilmelidir (Class I, kanıt düzeyi C).

(Class IIa, kanıt düzeyi C) olan hastalarda koroner arter hastalığı koroner anjiyografi ile araştırılmalıdır:

Yaş > 45 yıl

Diyabet

Hipertansiyon

Obezite

Hiperlipidemi

Tütün ve/veya kokain/metamfetamin kullanımı

İnterventriküler septum ve/veya arka duvar kalınlığı ≥ 13 mm olan dikkatle seçilmiş donör kalpleri, özellikle ≤ 40 yaş donörlerde KT için uygun olabilir (Class IIa, kanıt düzeyi C).

Diyabet, kronik hipertansiyon ve hafif lümen düzensizlikleri (örn. ≤%50 daralma) olan koroner arter hastalığı olan donörlerden alınan kalpler güvenle kullanılabilir (Class IIa, kanıt düzeyi C).

8.İlaç Kullanımı;

Tütün, kokain ve amfetamin kötüye kullanımı öyküsü olan donörlerin kalbi, sistolik fonksiyon normalse, maksimal duvar kalınlığı < 14 mm ise ve koroner anjiyografi normalse KT için güvenle kullanılabilir (Class IIa, C).

Uygun bir donör kalbinin seçimi, alıcıları için mümkün olan en iyi sonuçları sağlamak amacıyla katı tıbbi kriterlere dayanan çok yönlü bir süreçtir. Temel gereksinimlerden biri, donörlerin normal veya normale yakın bir vücut kitle indeksine (BMI) sahip olmalarıdır; bu, potansiyel komplikasyonları en aza indirmek ve kalbin işlevselliğini kabul edilebilir fizyolojik parametreler dahilinde sağlamak için çok önemlidir. Ayrıca zihinsel ve fiziksel sağlık da çok

önemlidir, donörlerin herhangi bir zihinsel sağlık sorunu ve fiziksel hastalıktan arınmış olması gerekir çünkü bu faktörler donörün kalbinin canlılığını ve naklin başarısını olumsuz yönde etkileyebilir. Alıcıyla kan grubu uyumluluğu da bir diğer kritik kriterdir, ancak rh faktörü uyumluluğu zorunlu olmasa da eşleştirme sürecini bir ölçüde kolaylaştırır. Uygun donörlerin 19 ila 50 yaş aralığında olması ve kalbin optimal fizyolojik durumu ile donör bulunmasının pratikliği arasında bir denge kurulmasıyla yaş kısıtlamaları da uygulanmaktadır. Ayrıca, donör adaylarının sıralanmasına ve nakil için en uygun kalbin belirlenmesine yardımcı olan ayrıntılı klinik muayeneleri ve laboratuvar testlerini içeren değerlendirme süreci geniş ve detaylı bir süreçtir. Bu katı kriterler, kalp nakillerinin başarı oranlarını en üst düzeye çıkarmak ve alıcıların sağlığını ve uzun ömürlülüğünü garanti altına almak için donör seçiminin titizlikle yapılması gerektiğinin altını çizer.

Donörün sigara içme geçmişi gibi faktörler, akciğer transplantasyonunun sonuçlarını önemli ölçüde etkiler ve dolayısıyla donör seçim kriterlerini etkiler. Çalışmalar, sigara içme öyküsü olan donörlerden akciğer transplantasyonu yapılan hastaların, sigara içmeyen donörlerden akciğer transplantasyonu yapılan hastalara kıyasla, uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı kalma ve yoğun bakım ünitelerinde daha uzun süre kalma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir [23]. Yoğun bakım kaynaklarına olan bu uzun süreli bağımlılık, yalnızca sağlık bakım maliyetlerini artırmakla kalmıyor, aynı zamanda alıcıları daha yüksek hastane kaynaklı enfeksiyon ve komplikasyon risklerine de maruz bırakır. Ayrıca, sigara içen donörlerden akciğer alan alıcıların hayatta kalma oranları belirgin şekilde daha düşüktür; bu da mümkün olduğunca sigara içmeyen donör akciğerlerine öncelik verilmesinin kritik gerekliliğini vurgulamaktadır. Sigara içme öyküsünün yanı sıra yaş, ırk ve cinsiyet gibi diğer demografik faktörler de donör seçiminde hayati rol oynamaktadır. Örneğin, donör ve alıcı arasındaki cinsiyet etkileşimlerinin etkisi hala tam olarak anlaşılmamış olsa da iyi bir demografik eşleşmenin sağlanması, primer greft disfonksiyonu (PGD) riskinin en aza indirilmesine yardımcı olabilir ve böylece genel nakil başarısını artırabilir.

Teknolojik gelişmeler, donör kalp değerlendirme sürecini önemli ölçüde iyileştirerek, nakil için yalnızca en uygun kalplerin seçilmesini sağlamıştır. Değerlendirme, donörün tıbbi geçmişinin, mevcut sağlık durumunun, fiziksel kapasitesinin ve son muayenelerinin kapsamlı bir değerlendirmesiyle başlar. Bu kapsamlı inceleme, naklin başarısını etkileyebilecek potansiyel sorunların belirlenmesine yardımcı olduğu için çok önemlidir. Psikiyatri, endokrinoloji, nefroloji ve diş hekimliği dahil olmak üzere ek testler ve konsültasyonlar genellikle donörün sağlığına ilişkin bütünsel bir anlayış sağlamak için değerlendirme sürecine

dahil edilir. Bu multidisipliner yaklaşım, donörün sağlığının tüm yönleriyle dikkate alınmasını sağlar ve alıcı için nakil sonrası komplikasyon riskini azaltır. Ayrıca, ventriküler destek cihazları ve yapay kalpler gibi mekanik dolaşım destek sistemleri, uygun bir donör kalbi için bekleme süresi boyunca çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu cihazlar sadece bekleme süresini uzatmakla kalmıyor, aynı zamanda son dönem kalp yetmezliği olan hastaların yaşam kalitesini de artırarak başarılı bir nakil şansını artırır. Böylece ileri teknolojik cihazların ve kapsamlı tıbbi değerlendirmelerin entegrasyonu, donör kalp değerlendirme sürecinde gerekli olan karmaşıklığın ve hassasiyetin altını çizer ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi ve yaşam süresini uzatmayı amaçlar.

Son araştırmalar, A rh (+) kan grubunun bu donörler arasında en yaygın olanı olduğunu ve donör havuzunun %30,2'sini oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Bunu, aferez trombosit donörlerinin %28'ini oluşturan O rh (+) kan grubu takip etmektedir [24]. Bu istatistiklerin önemi yalnızca bağış sürecinin verimliliğine ilişkin sonuçlarında değil, aynı zamanda alıcı sonuçlarını optimize etme potansiyelinde de yatmaktadır. Kan grubu uyumluluğu, transfüzyona bağlı komplikasyon riskinin azaltılmasında ve dolayısıyla organ ve trombosit nakillerinin genel başarı oranının arttırılmasında çok önemlidir. Bu eğilimler, donörler arasındaki kan grubu dağılımlarındaki nüansları karşılayabilecek daha hassas donör seçim kriterlerine ve uyumluluk testlerine olan ihtiyacın altını çizer. Alan geliştikçe, bu bilgilerin uyumluluk testi protokollerine entegre edilmesi, hasta prognozunun iyileştirilmesi ve nakil sonrası komplikasyonların en aza indirilmesi açısından çok önemli olacaktır.

2.1.3. Kalp Transplantasyonunda Marjinal Donör Kavramı

Kalp nakli, son dönem kalp yetmezliği olan bireyler için hayat kurtarıcı bir işlemdir. Ancak uygun donör kalplerinin sınırlı olması, bu tür nakillere olan talebin karşılanmasında önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Son yıllarda, marjinal bağışçılardan yararlanma kavramı, organ arz talebi arasındaki boşluğu kapatmak için potansiyel bir çözüm olarak ilgi görmeye başladı. Marjinal bağışçılar, ideal bağışçı kriterlerini karşılamasa da bağışçı havuzunu genişletmek için uygun bir seçenek sunuyor.

Kalp naklinde marjinal donörlerin kullanılması hem fırsatlar hem de zorluklar sunar. Transplantasyon için organ kullanılabilirliğini potansiyel olarak artırabilecek olsa da bu marjinal donörlerle ilgili sonuçlarda tartışmalar vardır. Marjinal donörlerden kalp nakli alıcılarının orta vadeli sonuçlarını değerlendiren çalışmalar, ilgili karmaşıklıkları vurgulamıştır [25]. Marjinal donörlerden elde edilen sonuçların ideal donörlerle elde edilen sonuçları

yansıtmayabileceğini kabul etmek çok önemlidir, bu da bu tür nakillerin etkinliği ve uzun vadeli başarısı hakkında soru işaretleri doğurmaktadır. Organ bulunabilirliği açısından potansiyel faydalara rağmen, marjinal donörlerin kullanımı, ilgili risklerin ve sonuçların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

Son yıllarda, marjinal donör kalplerinin seçimi ve değerlendirilmesi yönelik kriterlerin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Transplantasyon sonrası başarılı sonuçların sağlanmasında bu kriterlerin iyileştirilmesi önemlidir. Donör organlarının kapsamlı bir değerlendirmesi için ileri görüntüleme tekniklerinin benimsenmesi, potansiyel olarak donör havuzunu geliştirebilir ve nakil başarı oranlarını artırabilir [26]. UKM Derneğin Uygulama Topluluklarının tavsiyeleri, özellikle yüksek KDPI (Kidney Donor Profile Index), diyabet ve diğer ilgili durumlar gibi spesifik risk faktörleri olan donörler için sıkı biyopsi gerekliliğini vurgulamaktadır [27].

Kalp naklinde marjinal donörlerin kullanılması, dikkatle ele alınması gereken önemli etik hususları gündeme getirmektedir. İnsan organlarının nakil için tahsis edilmesi, sağlık sistemi içindeki sosyal uygulamalara yön veren karmaşık etik normları ve ilkeleri içerir [28]. Adalet gibi etik ilkeler, organ kaynaklarının dağıtımında adalet ve hakkaniyetin belirlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır [29]. Organların temini ve tahsisinde adaletin sağlanması, organ nakli programlarının etik standartlarının sürdürülmesi ve sağlık sistemine olan güvenin arttırılması açısından önemlidir.

Kalp nakli alanı, kalp nakline yönelik artan talebi karşılamak için yüksek riskli donör organlarının kullanılmasına daha fazla vurgu yapılarak gelişmektedir. Marjinal donör alanını yönlendirmede gelecekteki yönelimlerin önemli bir yönü organ perfüzyon tekniklerindeki ilerlemedir. Organ perfüzyon teknolojisi, transplantasyon öncesinde marjinal donör kalplerinin değerlendirilmesine ve optimizasyonuna izin vererek transplantasyon alanında devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Donör organlarının korunmasını ve yaşayabilirliğini artırarak organ perfüzyon sistemleri, nakledilebilir kalp havuzunu önemli ölçüde genişletebilir ve nakil sonuçlarını iyileştirebilir. Ek olarak, tahsis algoritmalarının güncellenmesi, donör kalplerinin en fazla fayda sağlayacak nakil hastalarına tahsis edilmesini sağlamak açısından çok önemlidir. Mevcut tahsis algoritmaları, donör kalplerinin potansiyel alıcılar arasındaki dağılımının belirlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Nakil merkezleri, bu algoritmaları geliştirerek ve güncelleyerek, organ tahsisi süreçlerinin verimliliğini ve eşitliğini artırabilir ve sonuç olarak başarılı nakil şansını artırabilir. Donör organlarının kullanımını optimize etmeyi ve düşük performans gösteren Organ Tedarik Kuruluşlarını ulusal standartlara karşı sorumlu

tutmayı amaçlayan nihai kural gibi girişimler, tahsis sistemini iyileştirmeye yönelik devam eden çabaları yansıtmaktadır. Tahsis stratejilerindeki bu ilerlemeler, marjinal donör kalplerinin potansiyelini en üst düzeye çıkarmanın ve bunların ihtiyaç sahibi hastalara ulaşmasını sağlamanın ayrılmaz bir parçasıdır.

Sonuç olarak, kalp naklinde marjinal donörlerden faydalanılması, organ kıtlığı krizinin çözümünde yeni ve umut verici bir alan sunmaktadır. Marjinal bağışçılarla ilgili zorluklara rağmen, seçim kriterlerindeki, değerlendirme tekniklerindeki ve etik hususlardaki ilerlemeler, bağışçı havuzunun genişletilmesinin yolunu açtı.

Marjinal donörlerin kalp nakline dahil edilmesi, donör kalplerine olan talep ile bulunabilirliği arasındaki artan eşitsizliği gidermek için kritik bir strateji olmuştur. Bununla birlikte, bu marjinal donörlerin kullanımı, postoperatif sonuçları önemli ölçüde etkileyen kendi zorluklarını da beraberinde getirmektedir. Hem erken hem de geç postoperatif sağkalımı etkileyen temel faktörler arasında donör yaşı, alıcı yaşı, donör cinsiyeti ve cinsiyet uyumsuzluklarının varlığı yer alır. Ayrıca, yıllık hasta sağkalım oranları %50'nin altında olan merkezler uyarılır, ancak bu kötü sonuçların genellikle sonraki yıllarda da tekrarladığı görülür; bu durum, kolayca çözülemeyen sistemik sorunların bir göstergesidir. Bu döngüsel sorun, marjinal donörleri içeren kalp nakli prosedürlerinin genel etkinliğini arttırmak için daha sağlam, kanıta dayalı stratejilerin uygulanması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, cerrahlar ve nakil ekibinin üyeleri gibi kilit kişilerden oluşan bir kalp ve kalp-akciğer nakli konseyinin kurulması, bu nakillerle ilişkili karmaşıklıkların daha iyi değerlendirilmesini ve yönetilmesini amaçlamaktadır. Risk endekslerine odaklanan alternatif bekleme listeleri oluşturmaya yönelik ulusal bir çerçevenin oluşturulması, hastaların mevcut en uygun donör kalpl naklini sağlayarak tahsis sürecini daha da kolaylaştırabilir. Sonuç olarak, marjinal donörlerin kullanımı nakil ihtiyacını karşılamak için gerekli olsa da bu süreç; dikkatli bir donör-alıcı eşleştirmesi, hayatta kalma sonuçlarının sürekli izlenmesi ve bakım kalitesini iyileştirmek için standartlaştırılmış ulusal politikaların oluşturulmasını içeren ortak bir çaba gerektirir.

Tablo 1. Genişletilmiş Donör Kriterleri [30]

Genişletilmiş Donör Kriterleri		
ÖZELLİK	**STANDART DONÖR**	**MARJİNAL DONÖR**
Ölüm nedeni	Travma	SVO, SSS Tümör
Ölüm tipi	Beyin ölümü	Kardiyak arrest
Tıbbi öykü	60 yaş↓, HPT yok, DM yok, Seronegatif(HBV/HCV/HIV), Metastatik tümör yok	60 yaş ↑, HPT var, DM var, Seropozitif(HBV/HCV/HIV), Metastatik tümör var
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	Var
HBV,HCV,HIV	Yok	Var
Organda parankimal veya vasküler hasar	Yok	Hastalık veya travmaya bağlı olarak var
Histolojik profil	Normal	Böbrek: glomeruloskleroz, fibrozis, int nefrit. KC: makroveziküler steatoz
Fonksiyonel profil	Normal	Serum Cr>1.5mg/dl,KCFT↑
Diğer	-	Split karaciğer uygulaması

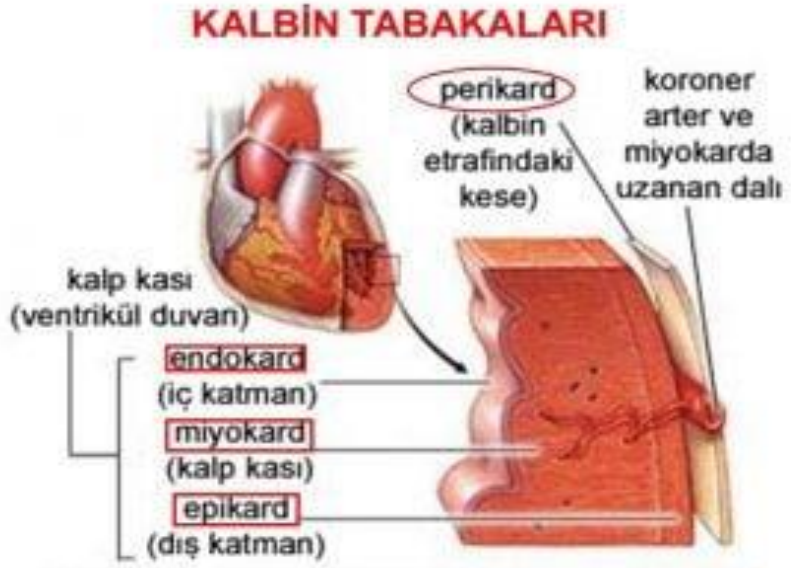
2.1.4. Kalp Transplantasyonunda Miyokard Koruma stratejileri

Miyokardiyal fonksiyonla ilgili fizyolojik süreçler, kalbin yapısal bileşenleriyle, özellikle de hücre dışı matris ve miyosit düzeniyle karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Miyokardiyal dokunun mekanik bütünlüğünün korunmasında kilit element, sağlıklı koşullarda aşırı gerilmeyi önleyen ve miyositler için yapısal bir iskele sağlayan kolajen ağıdır [31]. Bununla birlikte, genellikle yaşlanma veya hastalık nedeniyle kolajen birikimindeki dengesizlik fibrozise yol açarak doku sertliğini artırabilir ve kalbin diyastol sırasında düzgün bir şekilde dolma yeteneğini bozabilir [31]. Bu aşırı sertlik, sol ventrikülün kompliyansını azaltarak diyastolik basınçları yükselttiği ve potansiyel olarak ventriküler yeniden şekillenmeye yol açtığı için diyastolik kalp yetmezliğinde çok önemli bir faktördür. Ayrıca, sol ventrikül boyunca değişiklik gösteren miyositlerin oryantasyonu, kalbin mekanik özellikleri ve fonksiyonunda kritik bir rol oynamaktadır. Hem uzunlamasına hem de çevresel yönlerde güç sağlayan yönelimlere sahip miyositlerin benzersiz düzeni, miyokardın kardiyak döngü sırasında yüksek mekanik strese dayanmasını sağlar [31]. Bu fizyolojik süreçleri ve aralarındaki bağlantıları anlamak,

miyokardiyal disfonksiyon ve kalp yetmezliğini yönetmek ve tedavi etmek için terapötik stratejiler geliştirmek açısından çok önemlidir.

Elektriksel aktivitenin kalp kası kasılmasına katkıda bulunduğu karmaşık süreç, temelde kalp yetmezliği gibi durumlarda belirgin şekilde bozulan uyarma-kasılma (EC) bağlantı mekanizmasına dayanır [32]. Bu süreç, sinoatriyal düğümden başlayan ve kalp boyunca ilerleyerek atriyum ve ventriküllerin koordineli bir şekilde kasılmasını sağlayan kardiyak aksiyon potansiyeli (AP) ile başlar. AP, kas kasılmasını başlatmak için gerekli bir adım olan L tipi Ca2+ kanalları yoluyla kalsiyum iyonlarının (Ca2+) akışını kolaylaştırır [32]. Bu akış da ryanodin reseptörleri aracılığıyla sarkoplazmik retikulumdan (SR) Ca2+ salınımını tetikleyerek, kas kasılması için çok önemli olan hücre çapında bir kalsiyum geçişi oluşturmak için yayılan lokalize Ca2+ iyonları üretir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği sırasında, hücre içi kalsiyum salınımı, büyük ölçüde azalmış Ca 2+ve değişmiş aksiyon potansiyeli morfolojisi nedeniyle önemli ölçüde azalır. Bu değişiklikler sadece uzamış aksiyon potansiyellerinin bir sonucu olmayıp, kasılma verimliliğini etkileyen elektrik sinyali özelliklerindeki doğrudan değişikliklerin göstergesidir [32].

Kalp yetmezliği bağlamında, miyokardiyal metabolizmanın etkinliği, kalbin kas kasılması ve uygun uyarma-kasılma (EC) eşleşmesi için gerekli enerji birimi olan ATP üretme kapasitesini doğrudan etkiler ve bu nedenle kardiyak fonksiyonun desteklenmesinde kritik bir rol oynar. Miyokardiyal enerji substrat metabolizmasındaki değişiklikler kalp yetmezliğinin ayırt edici bir özelliğidir ve mitokondriyal oksidatif metabolizmadan glikolize geçiş kardiyak yetmezliğe ve fonksiyonel bozukluğa neden olur [33]. Bu tür metabolik dengesizlikler kalp yetmezliğinin patogenezinde önemli bir rol oynar ve kardiyak fonksiyonu desteklemek için enerji substratı kullanımını optimize etmenin önemini vurgular [34]. Özellikle, yağ asidi oksidasyonunu inhibe ederek mitokondriyal glikoz oksidasyonunu arttırmak, mekanik kardiyak verimliliği iyileştirmek ve potansiyel olarak kalp yetmezliğinin şiddetini azaltmak için umut verici bir yaklaşımdır [33]. Bu optimizasyon sadece etkili EC bağlantısı için gereken yeterli ATP seviyelerinin restorasyonuna yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda oksidatif stresi azaltır ve kardiyak şekillenmeyi düzenler [35]. Dolayısıyla, metabolik yolları hedef alan terapötik stratejiler, geleneksel nöroendokrin tedavilerin ötesinde kalp yetmezliğinde kardiyak fonksiyonu geliştirmek için önemli bir potansiyele sahiptir ve kalp yetmezliğinde gözlenen hem metabolik hem de elektriksel işlev bozukluklarını ele alan entegre müdahalelere olan ihtiyacı vurgulamaktadır.



Şekil 1. Kalbin Tabakaları

Kardiyopulmoner bypass sırasında ortaya çıkan en önemli sorun miyokard iskemisidir. Miyokardiyal koruma özellikle kardiyak arest sırasında gerekli olmasına ve temel olarak enerji depolarının korunması prensibine dayanmasına rağmen, fonksiyonel bütünlüğün korunması ve kardiyomiyositlerdeki iskemik değişikliklerin önlenmesi önemlidir. Açık Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass (CPB) sırasında miyokard hasarının nedeni iskemidir. İskemi, dokulara kan akışının kesilmesi veya azalması nedeniyle ortaya çıkan ve hipoperfüzyonun yol açtığı hipoksi olarak tanımlanmaktadır. İskemi, yüksek enerjili bağ içeren fosfatların tükenmesine ve kalsiyum homeostazisinin bozulmasına neden olur. Hücre içi oksijen gerilimi 5-10 mmHg'nin altına düştüğünde oksidatif fosforilasyon azalır. Kreatinin fosfat ve anaerobik metabolizma ana enerji kaynakları haline gelir. Kreatinin fosfat, enerjisini Adenozin Difosfat'a (ADP) dönüştürerek acil bir enerji kaynağı görevi görür. Ancak bu kaynak oluşan laktat tarafından sınırlanır ve engellenir. Laktat gibi metabolik atık ürünler enzim sistemlerini inhibe eder. Enerji depoları tükendikçe kalp hücreleri Ca++'u hücre dışına taşıyamaz. Hücre içi Ca++ içeriği arttıkça hücre bütünlüğü ve işlevi bozulur.

Kalp kası dokusunun fonksiyonlarını yerine getirebilmesi, canlılığını koruyabilmesi ve gerekli enerjiyi üretebilmesi için oksijene ihtiyacı vardır. Adenozin trifosfat (ATP), miyokarddaki tüm hücre içi aktiviteleri içeren birincil enerji kaynağıdır. Miyokard dokusuna verilen enerjinin her zaman tüketilen enerjiden fazla olması veya en azından dengede tutulması gerekir. Kasılma sırasında miyokardiyal oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i elektromekanik iş için kullanılır[36]. İskemi veya fibrilasyonda olan bir kalbin enerji ihtiyacı artar. Miyokardiyal

duvar gerilimi aynı zamanda miyokardiyal oksijen tüketimini de etkiler. Laplace kanununa göre miyokard duvar gerilimi, ventrikülün iç çapı ve ventrikülü geren basınçla doğru orantılı, duvar kalınlığıyla ise ters orantılıdır. Laplace kanunu; organ duvarındaki gerilim, organ içindeki basınçla ve lümen çapıyla doğrudan ilişkilidir. Miyokardiyal duvar gerginliğini etkileyen faktörler arasında ön yük ve son yük bulunur. Ön yük; "Frank-Starlin prensibine" göre, diyastol sonu kasılmanın başlangıcında miyokard liflerinin gerilim düzeyini ve miyofibril uzunluğunu belirleyen faktördür. Sağlam kalpte kasılmanın başlangıcındaki miyofibril uzunluğu diyastol sonu hacimle ilişkilidir. Sol ventrikül diyastol sonu kan hacmi arttıkça ön yük de artar. Azalan hacim, ön yükte ve kalp debisinde azalmaya neden olur. Art yük, kasılma sırasında miyofibrillerin kısalmasına, yani ejeksiyon sırasındaki duvar gerilimine direnen kuvvettir. Miyokard ısısı metabolik hızı doğrudan etkileyen üçüncü faktördür. Koroner kanın miyokarddan her geçişinde kalbe sağlanan oksijenin %75'i tüketilir. Kandaki oksijen içeriği hemoglobin, arteriyel oksijen doygunluğu ve arteriyel oksijen basıncı ile belirlenir. Hipoksemi ve anemi mevcut koroner patoloji için sorun teşkil etse de sıklıkla koroner kan akımının azalmasına bağlı olarak miyokard iskemisi ortaya çıkar[37].

2.1.5. Miyokard Korumada Hipotermi

Miyokardiyal korumanın temeli diyastolik arest, sol ventriküler dekompresyon ve kardiyak hipotermidir [38]. Kardiyopulmoner bypass sırasında hipotermi, sistemik hipotermi veya sistemik ve lokal hipoterminin kombinasyonu ile sağlanabilir. Miyokardı korumak için en yaygın kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir. Hipoterminin, kardiyopulmoner baypas sırasında miyokardiyal hasarı azalttığı ve kardiyomiyosit canlılığının korunmasına yardımcı olarak ameliyat sonrası kontraktilitenin hızlı bir şekilde iyileşmesine olanak sağladığı düşünülmektedir.

Kardiyak koruma sırasındaki hipotermi, miyokardın bazal metabolizma hızını ve oksijen ihtiyacını temel olarak azaltır. Ancak vücut ısısı düşse bile bazal metabolizma hızı sıfıra düşmez. Vücut ısısı düştüğünde miyokardiyal oksijen tüketimi %10 azalır. Hipotermiye ek olarak hiperkalemik kardiyak arrest sağlanırsa miyokardiyal oksijen tüketimi %97 oranında azaltılabilir. Miyokardiyal oksijen tüketimindeki en büyük azalma 37°C ila 28°C sıcaklık aralığında meydana gelir. 28°C'nin altındaki düşük sıcaklıklarda oksijen tüketimi önemli ölçüde etkilenmez ancak komplikasyon riski artar. Çalışmalar 28°C'ye soğutulduğunda miyokardiyal korumanın ideal seviyelerde olduğunu göstermiştir. Hipotermi kan viskozitesini arttırır, dolayısıyla hemodilüsyon da gereklidir. Hemodilüsyonun viskoziteyi azaltmanın yanı

sıra perfüzyon sırasındaki protein ve kan hücresi hasarını azaltma, diürezi artırma, sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) klirensini artırma gibi etkileri de vardır.

Kan kardiyoplejisi kullanıldığında dokulara oksijen sağlanması açısından hipotermi önemlidir. Kan, 20°C'de oksijen içeriğinin %50'sini dokulara ulaştırabilirken, 10°C'de yalnızca %37'sini sağlar. Uygulanabilirlik açısından karşılaştırıldığında bazı çalışmalar kristalloid kardiyoplejinin 4°C'nin altında tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir. 20°C'de kristalloid kardiyopleji ile kan kardiyoplejisi solüsyonları arasında tercih farkı yoktur. Bu nedenle, daha etkili bir soğutma ve oksijen sağlanması için uygun kardiyopleji yöntemi dikkatle seçilmelidir.

Sistemik hipotermi 4 gruba ayrılır:

- Hafif (35-32°C),

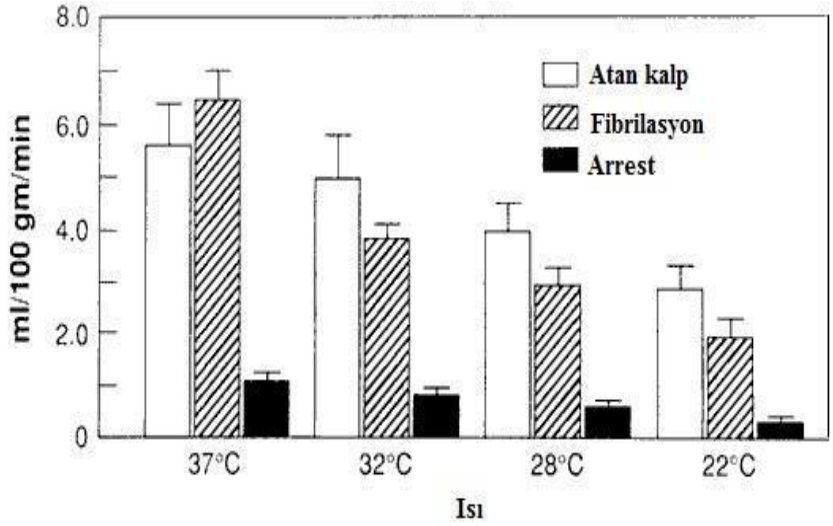
- Orta (31-26°C),

- Derin (25-20 º C),

- Çok derin (19-14 º C) (Yılmaz 2008).

Açık kalp ameliyatları sonrası postoperatif dönemde yeterli perfüzyonun sağlanamamasının iskemik kalp durması ve miyokard hasarına yol açabileceği anlaşılmıştır [39]. Miyokardı korumak için amaç hızlı kalp durması sağlamak, cerrahi işlem için güvenli ve yeterli süre vermek, kansız bir cerrahi alan oluşturmak, Kardiyopulmoner bypass öncesi olumsuz faktörleri tespit ederek gerekli önlemleri almak ve iskemi riskini en aza indirmektir. Miyokardı koruyan en önemli faktörler hipotermi, ventriküler dekompresyon ve kardiyak arrestdir. Başarılı açık kalp ameliyatı sırasındaki ölüm ve morbiditenin nedeni miyokard hasarıdır. Miyokard hasarını belirleyen parametreler; troponinler; CK ve CKMB, miyoglobin, LDH ve AST'tır.

Miyokardın oksijen tüketimi (O2), Şekil 1'de gösterildiği gibi kalbin çalışma durumuna ve ısısına bağlıdır [40].



Şekil 2. Kalbin Çalışma Durumu ve Isısına Bağlı Miyokardiyal Oksijen Tüketimi *[40]*

2.1.6. Miyokard Korumada Organ Koruma Solüsyonları

Kardiyopleji solüsyonu uygulanarak miyokard hasarı önlenebilir. Bu solüsyonların sahip olması gereken özelliklerden bazıları şunlardır: Kullanılan yöntemin cerrahi alana müdahale etmemeli, membran stabilitesini korumalı, sürekli ve geri dönüşümlü blokaj sağlamalı, hızlı blokaj ve gevşemeyi etkili bir şekilde sağlamalıdır.

Kalp cerrahisinde miyokardiyal korumanın önemi yeterince vurgulanamaz. Aort kapak replasmanı ve mitral kapak onarımı gibi açık kalp ameliyatları, işlem sırasında kalbin potansiyel hasardan korunmasına yönelik titizlik gerektirir. Yeterli miyokardiyal koruma sağlanmadığında, kalp iskemik hasara karşı savunmasız hale gelir ve bu durum hastanın genel kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu nedenle, kalp cerrahisinde başarılı sonuçlar elde etmek için sağlam miyokardiyal koruma önlemlerinin uygulanması çok önemlidir. Ayrıca miyokardiyal koruma, kalp fonksiyonunun sürdürülmesi ve ameliyat sonrası komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Cerrahlar, kalbi korumak için etkili stratejiler uygulayarak miyokardiyal hasar riskini en aza indirebilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Bu, miyokardiyal korumanın kalp cerrahisi alanında oynadığı kritik rolün altını çizmekte ve hasta sağkalımını iyileştirmek için bu alanda sürekli ilerlemelere duyulan ihtiyacın altını çizmektedir.

Kardiyak cerrahi sırasında miyokardın korunmasını sağlamak için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir;bunlardan biri olan kardiyopleji yaygın olarak kullanılan bir farmakolojik ajandır. Kalbin geçici olarak durdurulması için kardiyopleji uygulanarak cerrahların hareketsiz bir alanda ameliyat yapmasına olanak sağlanır. Bu teknik, karmaşık prosedürler sırasında kalbin hareketsiz kalmasını sağlar, miyokardial hasar riskini azaltır ve cerrahi hassasiyeti artırır.

Kardiyoplejiye ek olarak sürekli sıcak kan kardiyoplejisi (WBC), miyokardın korunması için umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. WBC, hipotermik miyokard iskemisi ve reperfüzyon hasarını ele alarak iskemiye karşı değişken koruma sağlar. Avantajlarına rağmen sürekli WBC, kalp cerrahisi bağlamında dikkate alınması gereken bazı dezavantajlar da sunmaktadır. Bu miyokardiyal koruma stratejileri, hasta sonuçlarını optimize etmeyi ve karmaşık prosedürlerle ilişkili riskleri en aza indirmeyi amaçlayan kalp cerrahisi tekniklerindeki ilerlemeleri vurgulamaktadır. Cerrahlar, farmakolojik ajanların ve yenilikçi yaklaşımların bir kombinasyonunu kullanarak miyokardiyal korumayı geliştirebilir ve kalp ameliyatlarının genel başarı oranlarını artırabilir [41].

Miyokardiyal koruma için kardiyopleji çözümlerini araştırırken, bu farmakolojik ajanların spesifik endikasyonlarını dikkate almak önemlidir. CPB altında yapılan kalp ameliyatlarında miyokardiyal korumayı sağlamak ve hareketsiz, kansız bir alan oluşturmak için kardiyopleji uygulanır. Bu kontrollü ortam, cerrahların karmaşık prosedürleri hassasiyetle gerçekleştirmesine olanak tanır ve kalp cerrahisiyle ilişkili komplikasyon riskini azaltır. Perioperatif bakımda kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen intraoperatif miyokardiyal koruma, daha fazla dikkat ve gelişme gerektiren kritik bir konu olmaya devam etmektedir. Kalp cerrahisindeki güncel gelişmeler, sonuçların iyileşmesine ve hasta bakımının iyileştirilmesine yol açmıştır, ancak gelişen cerrahi teknikler ve teknolojilere ayak uydurmak için hala miyokardiyal koruma stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Hipotermi teknikleri, kalp ameliyatları sırasında miyokardiyal korumanın sağlanmasında ayrılmaz bir rol oynamıştır. Zamanla, her biri hipotermik arrestin indüklemek için modern yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunan çeşitli teknikler gelişti. Örneğin; Bigelow'un konsepti, çağdaş kalp ameliyatlarında yaygın olarak kullanılan bir teknik olan 'derin hipotermik arrest'in temelini attı. Benzer şekilde Melrose tekniği, miyokardiyal koruma için hipoterminin indüklenmesinde mevcut uygulamaları şekillendiren temel ilkeleri ortaya koydu. Başlangıçta, hipoterminin kardiyoprotektif etkileri, metabolizmayı azaltma ve miyokard içindeki enerjiyi koruma yeteneğine atfedilmiştir [42]. Metabolik ihtiyaçtaki bu azalmanın, kalp ameliyatları sırasında iskemik hasara karşı koruma sağladığına inanılıyordu. Hayvan çalışmaları, iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı miyokard hasarını azaltmada veya geciktirmede hafif hipoterminin önemli faydalarını göstermiş olsa da insanlarda yapılan klinik araştırmalar bu bulguları tutarlı bir şekilde tekrarlamamıştır. Deneysel ve klinik sonuçlar arasındaki tutarsızlık, pre-klinik çalışmaların zorluğunun altını çizmektedir.

Farmakolojik müdahaleler kalp ameliyatları sırasında miyokardiyal korumanın arttırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Güçlü vazodilatasyon etkileriyle bilinen adenozin, aynı zamanda glikolizi desteklemede ve potasyum (K^+) duyarlı kanalları aktive etmede de önemli bir rol oynar [43]. Bu mekanizmalar adenozinin kardiyoprotektif özelliklerine katkıda bulunarak onu miyokardiyal koruma stratejilerinde değerli bir farmakolojik ajan haline getirir. Ayrıca araştırmalar, volatil anesteziklerin miyokard koruma sağlayabileceğini göstermiştir [44]. Zeng ve diğerleri volatil anesteziklerin kardiyoprotektif etkiler sağlayabileceği fikrini destekleyen ve bu ajanların kalp ameliyatlarında sonuçları iyileştirmedeki potansiyelinin altını çizen bir çalışma yürüttüler. Ek olarak, kardiyomiyosit rejenerasyon tedavisi, özellikle enfarktüsten etkilenen bölgelerde miyokard dokusunun rejenerasyonunu hedefleyen umut verici bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır. Bu yenilikçi terapi, kardiyak prosedürler geçiren hastalarda miyokardiyal korumayı artırma ve kardiyak doku rejenerasyonunu destekleme potansiyeline sahiptir.

Kalp ameliyatlarında etkili miyokard korumasının sağlanmasında cerrahi teknikler de önemli rol oynamaktadır. Koroner arter baypas greftleme gibi prosedürlerde miyokardın korunmasına yönelik mevcut stratejilerin belirlenmesi, hasta sonuçlarının optimize edilmesi açısından önemlidir. Örneğin pompasız koroner arter bypass uygulaması, geleneksel pompalı prosedürlerle ilişkili riskleri en aza indirirken miyokardiyal koruma sağlamayı amaçlayan bir cerrahi tekniği temsil eder. Miyokard korumasına yönelik endikasyonlar, aort kapak replasmanı ve mitral kapak onarımı da dahil olmak üzere çok çeşitli açık kalp ameliyatlarını kapsar. Soğuk kan ve Custodiol kardiyoplejisi gibi farklı kardiyopleji çözümlerinin etkinliğini değerlendiren karşılaştırmalı çalışmalar, minimal invaziv kalp ameliyatları sırasında miyokardiyal koruma stratejilerinin optimize edilmesi konusunda değerli bilgiler sağlar. Bu çalışmalar, miyokardiyal korumayı arttırmayı ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlayan cerrahi tekniklerin devam eden geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Miyokardiyal korumanın izlenmesi ve değerlendirilmesi, kalp ameliyatlarının başarısının sağlanmasında kritik bileşenlerdir. Kardiyoplejik stratejiler uygulanan ileri kalp yetmezliği hastalarında miyokardiyal demir yükünün invaziv olmayan doğru bir şekilde değerlendirilmesi, miyokardiyal koruma tekniklerinin bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanması için gereklidir. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri ve biyobelirteçlerden yararlanarak miyokardiyal koruma stratejilerinin etkinliğini değerlendirebilir ve sonuçları optimize etmek için cerrahi prosedürler sırasında gerçek zamanlı ayarlamalar yapabilir. Ayrıca kardiyopleji, kalp ameliyatı sırasında miyokardiyal koruma sağlamak amacıyla kalbin kasıtlı ve geçici olarak durdurulması için

hayati bir araç görevi görür. Bu teknik, cerrahların hareketsiz bir alanda operasyon yapmasına olanak tanıyarak hasar riskini azaltır ve hassas cerrahi müdahaleler yapılmasını sağlar. Cerrahi prosedür boyunca miyokardiyal korumanın yeterliliğinin değerlendirilmesinde kardiyak fonksiyonun ve miyokardiyal canlılığın sürekli izlenmesi çok önemlidir. Cerrahi ekip, kalp debisi ve miyokard oksijenasyonu gibi temel parametreleri yakından değerlendirerek miyokardiyal korumayı ve genel cerrahi başarıyı tehlikeye atabilecek her türlü sorunu proaktif bir şekilde ele alabilir.

Miyokardiyal koruma stratejilerindeki önemli ilerlemelere rağmen, kalp cerrahisi alanında bazı zorluklar devam etmektedir. Aort kapak replasmanı ve mitral kapak onarımı gibi açık kalp ameliyatları da dahil olmak üzere miyokardiyal koruma endikasyonları, hasta sonuçlarını iyileştirmek için miyokardiyal koruma tekniklerinin optimize edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Miyokard enfarktüsü yönetiminde yeni yaklaşımlar ve stratejiler gelişmeye devam etmekte olup, kardiyak patolojilerin karmaşıklığını ele almak için miyokard koruma stratejilerinde sürekli yenilik yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır [45]. Son yıllarda, açık kalp ameliyatı sırasında miyokard korumasını iyileştirmeyi amaçlayan deneysel ve klinik araştırmalara önemli çabalar sarf edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansının artması ve kardiyak prosedürlerin karmaşıklığının artmasıyla birlikte, yenilikçi miyokardiyal koruma tekniklerinin geliştirilmesi, kalp cerrahisi alanında en önemli öncelik olmaya devam etmektedir. Bireysel hasta değişkenliği, komorbiditeler ve cerrahi karmaşıklıklarla ilgili zorlukların üstesinden gelmek, miyokardiyal koruma stratejilerini geliştirmek için en son araştırmaları, teknolojik gelişmeleri ve klinik uzmanlığı birleştiren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirecektir.

Melrose ve arkadaşları ilk olarak yüksek konsantrasyonlu potasyum sitrat solüsyonunu (77 mmol/L) kana ekleyerek kardiyopleji solüsyonu olarak kullanmışlardır [46]. Her ne kadar iyi sonuçlar bildirilse de yüksek dozda potasyum ve sitrat kullanımına bağlı olarak nekroza kadar giden miyokardiyal hasar gözlenmiştir. Bu nedenle yüksek potasyumlu çözeltiler 20 yıla kadar kullanılmıyordu. Bu dönemde, ventriküler fibrilasyon sırasında cerrahi müdahale yapılmış, elektriksel stimülasyon ve farklı yöntemler uygulanmış olmasına rağmen, iyi cerrahi tekniklere karşın mortalite oranı yüksek kalmıştır. (%10-20) [46]. Kardiyopulmoner baypas sırasında meydana gelen fibrilasyon, subendokardiyal kan akışının azalmasına ve miyokardiyal oksijen tüketiminin artmasına neden olduğundan zararlıdır. Bu nedenle ventriküler fibrilasyonun elektriksel uyarımı günümüzde açık kalp cerrahisinde nadiren kullanılmaktadır [47]. Günümüzde altın standart olarak kullanılan yüksek potasyumlu kardiyopleji solüsyonu,

biyokimyacı David Hearse [48] tarafından kalp cerrahlarıyla işbirliği içinde geliştirilmiş ve potasyum klorür ile formüle edilmiştir. Kardiyopleji solüsyonlarındaki optimal K içeriği litre başına 15-30 mMol arasında değişir. Daha yüksek miktarda potasyum, kalsiyum iyonlarının kalp hücrelerine girişini artırarak ATP tüketiminin artmasına ve koroner endotelin bozulmasına yol açar [49]. Erken başarısızlığın nedeni K miktarının bu optimal değerlerden yüksek olmasıdır.

Hipotermi, kan kardiyoplejisi yoluyla dokuların oksijenlenmesinde önemlidir. Kanın sıcaklığı 20 santigrat derecede doku sıcaklığının %50'si iken, 10 santigrat derecede sadece %37'dir. Kanın en etkili olduğu sıcaklığın 20 santigrat derece olduğu, 10 santigrat derecenin altında kristaloid kardiyoplejiden üstün olmadığı ve kristaloid kardiyoplejinin 4 santigrat derecenin altında daha uygun olduğu bildirilmektedir [50].

İskemi reperfüzyon;

Kross klempleme ve klemp kaldırma ile oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı, kardiyak cerrahi sırasında önemli bir sorun teşkil eder. İskemi-reperfüzyon, serbest radikallerin salınımına yol açarak ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla trombositlerin aktif rol oynamasını sağlayarak hücrelere zarar verir. İskemik dokunun canlılığını korumak için iskemik periyodu takiben reperfüzyonun gerekliliğine rağmen, reperfüzyonla ilişkili hasar da meydana gelebilir [51]. Reperfüzyon periyodu sırasında serbest oksijen radikalleri sonucu kardiyak hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonundan kaynaklanan hasar, ciddi aritmilere yol açabilir [52]. Ancak, reperfüzyonun hayati önem taşıdığını unutmamak gerekir; çünkü ek kan akışı sağlayarak antiaritmik ilaçların canlı dokulara ulaşması için bir yol oluşturur [52]. Bu periyot uygun tedavi ile ele alınmalıdır. Reperfüzyon hasarları öncelikle şunlardan kaynaklanır; şok, mikrovasküler hasar ve ölümcül reperfüzyon yaralanmaları [51].

Açık kalp ameliyatında, serbest olan oksijen radikalinin (süperoksit anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksit vb. gibi) ilk salınımı, kros klemp çıkarıldıktan sonra tipik olarak meydana gelir. İkinci salınım fazı, lipidlerin peroksidasyonu sonucu oluşan maddelerden kaynaklanır. Protamin verilmesinden hemen sonra kompleman sistemi tarafından aktive edilen nötrofillerden kaynaklanır [47]. Serbest oksijen radikalleri, kardiyak sarkoplazmik retikulumun işlevini doğrudan etkileyerek kardiyak işlevi olumsuz etkileyebilir. Reaktif yapıya sahip bu oksijen türevleri, yağ asitlerine saldırarak hücreler için toksik olabilir. Bu nedenle, hücre zarlarının peroksidasyonu, amino asitlerin yıkımı, sülfidril gruplarının oksidasyonu ve protein maruziyetinin bir sonucu olarak oluşan polipeptitlerin reaksiyonu, protein reaksiyonları olarak

sınıflandırılabilir [52]. Bu toksik oksijen türevlerinin olası kaynakları ksantin oksidaz yolu, aktive nötrofiller, mitokondri ve araşidonik asit metabolizmasıdır ve iskemi-reperfüzyondaki serbest radikallerin birincil kaynağı henüz belirlenememiştir [52].

Nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz tarafından katalize edilen L-arginin'den sentezlenen ve salgılanan bir vazodilatördür. İskemi-reperfüzyon hasarı endotel fonksiyonuna zarar verirse, NO salınımı bozulur ve endojen süperoksit radikal nötralizasyonu azalır, bu da kalbi reperfüzyon hasarına karşı daha duyarlı hale getirir ve iskemik sonrası miyokard depresyonuna yol açar. NO üretiminin bozulmasına bağlı olarak artan damar direnci perfüzyon bozukluğuna yol açabilir [53]. NO'nun vazodilatör etkilerinin yanı sıra antiplatelet agregasyonu, azaltılmış nötrofil adezyonu ve antioksidan etkileri de vardır [47]. Yetersiz intraoperatif kardiyak korumanın neden olduğu iskemi-reperfüzyon hasarı, postoperatif erken dönemde yüksek dozda inotrop kullanımına ve intraaortik balon pompası kullanımına ihtiyaç duyulmasına neden olabilir. Koruma çok yetersizse ölüm kaçınılmazdır. Hasta hayatta kalsa bile ilerleyen aşamalarda miyokard fibrozisi gelişebilir.

Miyokardiyal iskemi sırasında yağ asidi metabolizması bozulur ve doku karnitin seviyeleri azalır. Miyokard karnitini sentezleyemediği için reperfüzyon sırasındaki varlığı miyokardiyal fonksiyon açısından önemli olabileceğinden kardiyopleji solüsyonuna karnitin eklenir. Karnitin, mitokondride ATP üretimini uyarır ve kalp kasının enerji ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olarak endotel ve kasılma fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur. Bu nedenle karnitin katkılı kardiyopleji solüsyonları kullanılarak reperfüzyon öncesinde miyokardın enerji depolarının doldurulması, böylece metabolik iyileşmenin hızlandırılması ve olası reperfüzyon hasarlarının en aza indirilmesi amaçlanır.

Mitokondride ATP üretimini uyardıkları için karnitin gibi glutamik asit ve aspartik asit de kardiyopleji solüsyonlarına eklenir. Aspartat ve glutamat mitokondride ATP üretimini uyarır. Aspartat ve glutamat takviyeli kardiyopleji solüsyonunda NO değerleri kontrollere göre daha yüksekti. NO'nun vazodilatör etkisi miyokardın önemli bir kontrol mekanizmasıdır. Diyastolik kalp durması sırasında glutamat ve aspartat ortamdan uzaklaştırıldığı için, bu iki amino asidin kardiyopleji solüsyonuna eklenmesinin metabolizmayı iyileştireceği varsayıldı. Ancak son zamanlarda bu iki amino asidin periferik vazodilatasyona neden olması nedeniyle idame aşamasında kardiyopleji solüsyonlarına eklenmemesi gerektiği bildirilmektedir [54]. Kardiyopleji solüsyonuna N-asetilsistein eklenmesinin miyokardiyal glutatyon içeriğini daha iyi koruduğu, miyeloperoksidaz aktivitesini azalttığı ve toplam antioksidan kapasiteyi arttırdığı rapor edilmiştir [55].

20 mmol/L veya daha yüksek glukoz konsantrasyonları da ozmotik yükü artırarak ve hücre içi ödem riskini artırarak kardiyomiyositlerde hasara neden olabilir [56]. Miyokardın oksijen ihtiyacını üç faktör belirler: elektromekanik aktivite, kalp hızı ve ventriküler duvar gerginliği. Oksijenin çoğu (%95) elektromekanik aktivite sırasında aerobik metabolizma için kullanılır. Ana enerji üretimi serbest yağ asitlerinden (%70) gelir; geri kalan %20 glikoz, %6 ise amino asitler ve laktik asitten sağlanır. Kardiyopleji yapılırken kalp aerobik metabolizmayı korur. Ancak kardiyoplejinin kesilmesi sırasında anaerobik metabolizma meydana gelir [57]. Normalde 100 gram sol ventrikül dokusu 8 ml oksijen tüketir ancak kardiyopleji uygulandığında oksijen tüketimi %80'den fazla azalır. Bu durum hiperkalemik kardiyoplejinin etkinliğini göstermektedir [49].

Kardiyopleji solüsyonları; farklı oranlarda ve farklı miktarlarda kalp dokusunda diyastolün hızlı bir şekilde durdurulmasını sağlamak, böylece miyokardiyumu korumak ve daha sonra oluşabilecek hasarları önlemek için geliştirildi. Kardiyopleji solüsyonlarının iki ana kategorisi vardır: kristaloid solüsyonlar ve kan kardiyopleji solüsyonları [58]. Kardiyopleji solüsyonunun içeriğinin ne olması gerektiği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyopleji sıvısının içeriği klinik tercihine göre değişiklik göstermektedir. Kardiyoplejik sıvıların uygun ATP düzeylerini korumak için eklenen elektrolit içeriği, pH ve maddeler son yıllarda kapsamlı araştırmaların konusu olmuştur [59, 60].

Kristaloid Kardiyopleji

Temel olarak iki kategoriye ayrılır: hücre içi ve hücre dışı. Hücre içi tipte sodyum ve kalsiyum konsantrasyonları çok düşüktür veya yoktur. Hücre dışı formda sodyum, kalsiyum ve magnezyum daha yüksek miktarlarda bulunur. Her iki türün de yaklaşık 20 mmol/L potasyum içeriği ve hafif alkali pH'ı vardır [61].

Miyokardiyal korumanın en yaygın yöntemlerinden biri kardiyoplejidir. Asistol diyastolün durmasına neden olduğundan miyokard daha az enerji ve oksijen tüketir [62].

Kardiyoplejik solüsyonların etki mekanizmaları farklılık gösterir ve bileşimleri nedeniyle diyastolik arest sağlayabilirler. Hızlı sodyum kanallarının inaktive edilmesi için membran potansiyelinin aktivasyonunun engellenmesi gerekmektedir. Bunun gerçekleşmesi için hücre dışı hiperkaleminin oluşması gerekir [63]. Ayrıca hızlı sodyum kanallarının çalışmasını engellemek için lidokain, prokain, esmolol gibi ilaçlar da kullanılır. Kalsiyum kanallarını inhibe etmek için magnezyum, verapamil ve diltisel de kullanılabilir [64].

Hücre dışı K+ konsantrasyonu kalsiyum kanallarıyla doğrudan ilişkilidir. Hücre dışı potasyum konsantrasyonu arttıkça, kalsiyum kanallarının aktivasyonuyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonu da artar. Artan hücre içi Ca+2 reperfüzyon hasarında güçlü bir rol oynar. Bu nedenle kardiyoplejide hücre dışı K+ yoğunluğu önemlidir [65].

Kardiyoplejinin miyokardı etkili bir şekilde koruyabilmesi için, miyokard hücrelerinin ATP tüketimini azaltmak amacıyla diyastolik arestin hızlı bir şekilde sağlanması gerekir. Ayrıca reperfüzyon hasarı en aza indirilmeli ve hasarın geri dönüşümlü olması sağlanmalıdır. İçerdikleri maddeler toksik olmamalıdır. Kristalloid kardiyopleji genellikle bu kriterleri karşılamaktadır [66].

Tablo 2. Kristaloid Kardiyoplejide Kullanılan Ekstraselüler Solüsyon Tipleri

İçerik	St. Thomas #1	St. Thomas #2	Tyers	Cleveland Clinic
Na^{+}(mEq/L)	144	110	138	147
K^{+} (mEq/L)	20	16	25	20
Ca^{+2} (mEq/L)		2.4	1	4.5
Mg^{+2} (mEq/L)	32	32	3	32
pH (tampon)	5.5 (yok)	7.8(bikarbonat)	7.8 (bikarbonat)	7.8 (bikarbonat)
Ozmolalite (mOsm)	285	324	275	285
Substrat	Yok	± oksijen	Yok	Oksijen
Diğer	Prokain (1 mEq)	Yok	Asetat (27 mM) Glukonat(23mM)	Prokain (1 mEq)

Tablo 3. Kristaloid Kardiyoplejide Kullanılan İntraselüler Solüsyon Tipleri

İçerik	Bretschneider #3	Roe Solüsyonu
Na^{+} (mEq/L)	12	27
K^{+} (mEq/L)	10	20
Ca^{+2} (mEq/L)	0	0
Mg^{+2} (mEq/L)	4	3
pH (tampon)	7.4 (Histidin)	7.6 (THAM= Tromethamine 0.3 M)
Ozmolalite (mOsm)	320	347
Substratlar	Yok	Glukoz 278 mM
Diğer	Prokain %0.2 Mannitol 239 mM/L	Yok

Kan Kardiyoplejisi

Kan kardiyoplejisi arest sırasında oksijen taşınmasını sağlar, kristalloid kardiyoplejiye göre daha az hemodilüsyona neden olur ve daha yüksek tamponlama kapasitesine sahiptir [67, 68].

Kan kardiyoplejisi için, KPB devresinin arteriyel hattından kan alınır ve bunun kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri, belirli etkilerin elde edilmesi için çeşitli yollarla değiştirilebilir. Kan/kristalloid oranı genellikle 4:1 oranında hazırlanır. Kan kardiyoplejisinde kristaloid oranının minimumda tutulması ve hematokrit seviyesinin yüksek tutulması diğer oranlarda hazırlanan solüsyonlara göre bazı avantajlar sağlamaktadır.

Kan kardiyoplejisinin uygulanma hızı değiştiği gibi hastaya ulaştırılması da değişir. Klinik uygulamaya göre hastaya soğuk kan veya sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Her kardiyopleji solüsyonunun belirli avantajları olmasına rağmen yapılan çalışmalar aralarında üstünlük olduğunu ortaya koymuştur [69, 70].

Tablo 4. Kan Kardiyoplejisi İçeriği

İÇERİK	SOĞUK İNDÜKSİYON	İDAME İNFÜZYON
Na mEq/L	118	118
K mEq/L	18	11
Ca mEq/L	0.3-0.5	0.3-0.5
Mg mEq/L	1.6	1.6
pH (tampon)	7.6-7.8 (THAM)	7.6-7.8 (THAM)
Osmolalite(mOsm)	320-340	320-340
Substratlar	Glukoz	Glukoz

Del Nido Kardiyoplejik Solüsyonu

Del Nido kardiyoplejik solüsyonu (DNKS), kalp ameliyatı geçiren pediatrik ve yetişkin hastalarda miyokard korumasını iyileştirmesi nedeniyle yakın zamanda büyük ilgi görmüştür. İlk olarak Pittsburgh Üniversitesi'nden Pedro J. Del Nido tarafından pediatrik kalp cerrahisinde kullanılmak üzere geliştirildi. Daha sonra erişkin kalp cerrahisinde de kullanıldı. Olgunlaşmamış kalp iskemiye daha az toleranslı olduğundan farklı elektrolit bileşimlerine sahip solüsyonlara ihtiyaç vardır [71, 72].

DNKS başlangıçta pediatrik kalp cerrahisi için tek dozluk bir formülasyon olarak geliştirildi. DNKS pediatrik hastalarda nispeten sık çalışılmaktadır [72, 73]. DNKS'nin yeni

doz aralıkları, daha uzun doz aralıkları, uygulama kolaylığı ve hızla kesilmesi erişkinlerde kullanımını artırmaktadır [73].

DNKS, hücre dışı sıvınınkine benzer bir elektrolit bileşimine sahip olan Plasma Lyte A'nın (Baxter Healthcare Corp, Deerfield, IL) bir baz çözeltisini içerir [71]. DNKS birincil bloker olarak potasyum klorür içerirken aynı zamanda magnezyum sülfat, mannitol, sodyum bikarbonat ve lidokain gibi başka maddeleri de içerir. Magnezyum sülfat ve lidokain, sırasıyla kalsiyum ve sodyum membran kanallarını bloke ederek güvenli, uzun süreli arreste katkıda bulunur. Bu özellikler sadece hücre içi pH seviyelerini korumakla kalmaz, aynı zamanda 90 dakikadan uzun süren güvenli miyokard iskemisini de sağlar [71]. Del Nido kardiyopleji solüsyonunun bileşimi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir [74]:

Tablo 5. Del Nido Formülasyonu

Del Nido Formülasyonu	
Na+(mmol/L)	153
CI-(mmol/L)	132
K+(mmol/L)	24
Mg+2(mmol/L)	6,2
Ca2+(mmol/L)	0,4
Lidokain(mg/L)	140
Mannitol(g/L)	2,6
Kan: Kristaloid 1:4	
Plasma Lyte A Solüsyon 1 L	

Plegisol Kardiyoplejisi

St. Thomas kardiyopleji solüsyonu, açık kalp cerrahisinde kullanılmak üzere 1975-1976 döneminde geliştirildi. St. Thomas Hastanesi Kardiyopleji Solüsyonu No. 1 [75] olarak adlandırıldı. Plegisol'ün kardiyopleji solüsyonu (PKS), Londra'daki St. Thomas Hastanesi'nde yaratılan solüsyonun bir versiyonudur [76]. Bazı araştırmalar, PKS'nin kross klemplerin çıkarılmasından sonra ventriküler taşikardiyi önlemede St. Thomas solüsyonundan daha etkili olduğunu göstermiştir. St. Thomas Hastanesi Solüsyonu No. 1 ile karşılaştırıldığında, PKS kalbin sıcaklığını azaltarak kasılma eyleminin verimliliğini artırır [77].

PKS çözelti bileşimi tabloda gösterilmiştir (42):

Tablo 6. Plegisol Formülasyonu

Plegisol Formülasyonu	
K+(mmol/L)	16
Na+(mmol/L)	120
CI-(mmol/L)	160
Mg2-(mmol/L)	32
HCO-3(mmol/L)	10
Ca2+(mmol/L)	2.4
Mannitol	-
Osmolarite	324
pH (24 C)	7.8

2.1.7. Custodiolün Kimyasal Yapısı ve Etki mekanizması

Tıp alanında iyi bilinen bir solüsyon olan Custodiol, nakil ameliyatları sırasında organ korumadaki etkinliği nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Custodiol'ün kimyasal bileşimi, organları etkili bir şekilde koruma yeteneğinde hayati bir rol oynar. Custodiol® HTK Solüsyonunun osmolalitesinin yalnızca küçük bir bölümünün sodyum ve potasyuma bağlı olduğunu belirtmek gerekir. [78]. Custodiol'ün bileşimi, sodyum (15 mmol/L), potasyum (9 mmol/L), magnezyum (4 mmol/L) ve kalsiyum (0,015 mmol/L) gibi temel bileşenlerin spesifik konsantrasyonları ile hücre dışı sıvınınkine çok benzerdir. Ek olarak Custodiol, serotonin ve niasin gibi temel moleküllerin öncüsü olarak görev yapan ketoglutarat ve glutamik asit gibi maddeleri içerir. Bu benzersiz bileşim, Custodiol'ün organ koruma süreçleri sırasında hücresel yapılarla nasıl etkileşime girdiğinin anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır.

Custodiol, çeşitli tıbbi prosedürlerde organların korunması için yaygın olarak kullanılmaktadır ve hayati dokuların korunmasındaki etkinliğini göstermektedir. Çalışmalar, standart Custodiol formülasyonlarına kıyasla Custodiol-N solüsyonlarının uterus grefti korumasındaki üstünlüğünü vurgulamıştır [79]. Kalp cerrahisinde Custodiol, miyokardiyal koruma için tercih edilen hücre içi kristaloid kardiyoplejik solüsyon olarak ortaya çıkmıştır [80]. Amino asit triptofanın Custodiol'e dahil edilmesi hücre zarlarının korunmasına yardımcı olurken, a-ketoglutarat hücre zarlarını stabilize eder ve hücresel işlevler için çok önemli bir

substrat olarak hizmet eder [81]. Bu etki mekanizmaları Custodiol'ün optimal organ koruma sonuçlarını sağlamak için hücresel düzeyde nasıl çalıştığını göstermektedir.

Custodiol'ü diğer organ koruma çözümleriyle karşılaştırırken çeşitli çalışmalarda belirgin avantajlar ve üstün performans gözlemlenmiştir. Custodiol'ü kalp nakilleri için alternatif koruma solüsyonlarıyla karşılaştıran araştırma, Custodiol ile miyokard korunması sağlanan hastalarda kan troponin düzeylerinin daha düşük ve kan laktat düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkardı [82]. Üstelik Custodiol, muadilleriyle karşılaştırıldığında gelişmiş hücresel oksidatif stres direnci ve canlılığı sergiledi, bu da onu kalp nakli ve diğer organ koruma prosedürleri için tercih edilen bir seçim haline getirdi. Custodiol'ün organ ve dokuların korunmasındaki benzersiz faydalarının altını çizerek, nakil ameliyatlarında hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyelini vurgulamaktadır.

Custodiol'un klinik uygulamaları organ koruma ve transplantasyon prosedürlerinde geniş bir kullanım yelpazesini kapsar. Custodiol® HTK Solüsyonu özellikle donör böbreklerinin, karaciğerinin, pankreasının ve kalbin donörden çıkarılmadan önce veya hemen sonrasında perfüzyonu ve yıkanması için endikedir [83]. Custodiol'ün bu hedefe yönelik uygulaması, kritik nakil süreci sırasında çeşitli organların yaşayabilirliğini ve işlevselliğini korumadaki çok yönlülüğünü vurgulamaktadır. Ayrıca, donör greftlerin Custodiol® veya Custodiol-N alacak şekilde randomize edildiği klinik çalışmalarda, sonuçlar, greftin canlı kalması ve işlevselliği açısından umut verici sonuçlar göstermiştir. Çalışma tasarımının randomize doğası, Custodiol'ün farklı organ koruma senaryolarındaki etkinliğinin titiz bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve klinik ortamlarda optimal kullanımına ışık tutar.

Custodiol'ün farmakokinetiğini anlamak, transplantasyon sırasında organın korunması ve fonksiyonu üzerindeki etkisini anlamak için önemlidir. Hem Custodiol® HTK Solüsyonu hem de Custodiol-N, soğuk depolama sırasında metabolizmayı azaltmak ve çıkarılan organ ve dokuların fizyolojik koşullarını korumak için titizlikle formüle edilmiştir. Özellikle Custodiol® HTK Solüsyonundaki düşük potasyum konsantrasyonu, nakledilen organdaki kalıntı solüsyonun alıcı için hiçbir risk oluşturmamasını sağlayacak şekilde tasarlanmıştır ve bu da solüsyonun güvenlik profilini vurgular. Donör böbreklerinin perfüze edilmesi ve yıkanması için HTK çözümünün amaçlanan kullanımı, transplantasyon süreci boyunca organ bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumadaki rolünün altını çizerek klinik uygulamada başarılı sonuçlara katkıda bulunur.

Custodiol'ün güvenlik profili, başta kalp cerrahisi olmak üzere çeşitli cerrahi prosedürlerde yaygın olarak benimsenmesini etkileyen kritik bir husustur. Custodiol kardiyoplejisi, uzun süreli miyokardiyal koruma sağlayan tek dozlu bir çözüm sunan, minimal invazif kalp ameliyatları için çekici bir seçenek olarak tanımlanmıştır. Diğer koruma solüsyonlarıyla karşılaştırıldığında Custodiol HTK çözümünün etkinliğini, güvenliğini ve ekonomik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan bir teknoloji incelemesi, klinik uygulamada olumlu güvenlik profilini gösteren umut verici sonuçlar ortaya çıkardı. Del Nido ve modifiye del Nido gibi alternatif kardiyopleji çözümleri ile karşılaştırıldığında Custodiol, güvenliği ve etkinliği açısından öne çıkmakta ve bu da onu organ koruma ve transplantasyon prosedürlerinde cerrahlar ve sağlık ekipleri için tercih edilen bir seçenek haline getirir.

Standart STEEN SolüsyonuTM ve değiştirilmiş Custodiol solüsyonları kullanılarak ex vivo akciğer perfüzyonu (EVLP) sırasında akciğer fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışma, organ canlılığı ve fonksiyonel koruma açısından umut verici sonuçlar ortaya koydu. Bu araştırma, belirli organ nakli prosedürleri için sonuçların optimize edilmesinde Custodiol gibi özel koruma çözümlerinin öneminin altını çizmektedir. Ayrıca, miyokardiyal koruma için Custodiol® HTK çözümünün cerrahi ilerlemelerle birlikte entegrasyonu, yenilikçi teknolojileri yerleşik koruma çözümleriyle birleştirmenin sinerjik etkilerini vurgulamaktadır.

Organ nakli, son dönem hastalıkların tedavisinde bir köşe taşı olmaya devam etmektedir; bu durum, Custodiol gibi koruma çözümlerinin organ canlılığı ve işlevselliğinin korunmasındaki kritik rolünü vurgulamaktadır. Araştırma ilerledikçe, klinik karar almayı yönlendirmek ve hasta bakımını optimize etmek için Custodiol'ün organ koruma senaryolarında uzun vadeli sonuçlarını ve karşılaştırmalı etkinliğini araştırmaya artan bir ihtiyaç vardır. Mevcut kanıtlar Custodiol'ün çeşitli organ koruma prosedürlerinde etkinliğini ve güvenliğini desteklerken, greftin hayatta kalması ve hasta sonuçları üzerindeki uzun vadeli etkisini belirlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Custodiol'ün kimyasal bileşimi, organ korumadaki rolü, klinik uygulamalar, farmakokinetik, güvenlik profili ve devam eden araştırma ilerlemeleri, bu koruma çözümünün modern tıbbi uygulamalardaki öneminin altını çizmektedir. Custodiol'ün benzersiz formülasyonu ve etki mekanizması, çeşitli klinik çalışmalarda gözlemlenen üstün sonuçlarla onu transplantasyon ameliyatlarında organ korunmasında tercih edilen bir seçenek haline getiriyor. Custodiol teknolojisinin inceliklerini ve potansiyel uygulamalarını ortaya çıkarmaya

yönelik araştırmalar devam ederken, organ korumanın geleceği, hasta bakımını iyileştirme ve nakil başarı oranlarını iyileştirme konusunda umut verici sonuçlar barındırıyor.

2.1.8. Custodiolün Kardiyoprotektif Etki Mekanizması

Kalp ameliyatlarında miyokardiyal koruma için yaygın olarak kullanılan bir solüsyon olan Custodiol® kardiyoplejisi, kardiyoprotektif etkilerini toplu olarak sağlayan birkaç temel biyokimyasal bileşen içerir. Kritik bileşenlerden biri hem serbest radikal temizleyici hem de etkili bir fizyolojik tampon olarak ikili bir rol oynayan histidindir [84, 85]. Histidinin tampon özelliği, kalp dokularına zarar verebilecek zararlı serbest radikalleri nötralize ederek kalp ameliyatları sırasında yaygın bir tehdit olan iskemik reperfüzyon hasarını azaltmada özellikle önemlidir [84]. Ancak, histidinin varlığı, soğuk iskemi sırasında ortaya çıkabilecek koruma solüsyonu toksisitesi gibi potansiyel olumsuz etkiler nedeniyle bazı endişelere yol açmaktadır. [85]. Bu nedenle, Custodiol-N formülasyonuna minimum toksisiteye sahip bir türev olan N-asetilhistidin eklenmesi, özellikle endotel için gelişmiş koruma sağlar ve böylece çözeltinin genel güvenliğini ve etkinliğini artırır [85]. Ayrıca, Custodiol®'ün bir başka bileşeni olan mannitol, hücresel şişmeyi azaltarak ve ozmotik bir diüretik görevi görerek kardiyoprotektif etkilerine katkıda bulunur [84].

Miyokard dokusunun korunmasındaki etkinliği ile tanınan Custodiol-HTK solüsyonu, özellikle miyokardda olgunlaşmamış iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azaltarak kardiyoplejik koruma için tercih edilen bir seçenek haline gelir [86]. Bu solüsyonun kapiller ve ekstraselüler interstisyel homeostazı sürdürme kabiliyeti, doku ve organ korumadaki faydasının altını çizerek miyokardiyal bütünlük üzerindeki kapsamlı koruyucu etkilerini vurgulamaktadır [86]. Ayrıca, Custodiol-HTK'nın tek infüzyonu kalbi 180 dakikaya kadar etkili bir şekilde durdurabilir ve cerrahi prosedürün süresine sınırlama getirmeden miyokardiyal hücrelere gelişmiş koruma sağlar [86]. Histidinin sitotoksisitesiyle ilgili bazı endişeler olmasına rağmen, solüsyonun miyokardiyal koruma açısından sağladığı genel faydalar, soğuk iskemik koşullarda üstün mitokondriyal fonksiyon korumasıyla ön plana çıkmaktadır [87]. Ancak, olası olumsuz etkileri en aza indirmek ve çözümün daha geniş klinik uygulamalarda etkinliğini artırmak için araştırma ve geliştirme çalışmalarına devam etmek büyük önem taşımaktadır.

Custodiol'ün stres koşulları altındaki miyokard hücreleri üzerindeki fizyolojik etkileri, spesifik hücresel bağlanma ve maruz kalma süresine bağlı olarak hem koruyucu hem de zararlı etkiler barındıran çok yönlü bir yapıdadır. "Çalışma, Custodiol HTK'nın hem insan kardiyomiyositlerinde hem de sıçan kardiyomiyoblastları H9C2'de reaktif oksijen türleri gibi

oksidatif stres belirteçlerinin incelenmesiyle kanıtlandığı gibi, oksidatif stresi azaltarak iskemik koşullar sırasında etkili bir şekilde miyokardiyal koruma sağladığını göstermiştir [88]. Koruyucu yönlerine rağmen, Custodiol HTK çeşitli hücre tipleri ve inkübasyon süreleri arasında lipid peroksidasyonu üzerinde farklı etkiler göstermiştir; HCM hücrelerinde lipid peroksidasyonunu tetiklemeyerek koruyucu bir etkiye işaret ederken, H9C2 hücrelerinde stres altında inkübasyonun ilk iki saatinde lipid peroksidasyonunda hafif bir artış gözlenmiştir [88]. Ayrıca, Custodiol'ün miyokardiyal enerji metabolizması üzerindeki etkisi, reperfüzyon sırasında hücre canlılığı ve işlevi için çok önemli olan yüksek enerjili fosfat içeriğini, özellikle de ATP değerlerini etkilediği için önemlidir. 60 dakikalık reperfüzyondan sonra, ATP değerleri Custodiol-N grubunda Custodiol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur, bu da Custodiol'ün etkinliğinin geliştirilebileceği bir alana işaret etmektedir [89].

Sonuç olarak, Custodiol, zorlu kalp ameliyatları sırasında miyokardiyal korumada önemli bir oyuncu olarak ortaya çıkmakta ve hücresel enerji metabolizmasının korunmasını, hücre içi kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesini, antiinflamatuar özellikleri ve endotel fonksiyonunun geliştirilmesini kapsayan çok yönlü bir kardiyoprotektif mekanizma sunmaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, klinik kullanımına katkıda bulunarak hasta bakımı ve cerrahi sonuçların optimize edilmesine yardımcı olur. Gelecekteki araştırmalar Custodiol'ün klinik uygulamalarını ve potansiyelini, gelişen kardiyoprotektif stratejiler ve teknik yeniliklerle birlikte araştırırken, kalp cerrahisi ortamı miyokardiyal koruma ve hasta iyileşmesinde önemli ilerlemelere tanık olmaya hazırlanmaktadır.

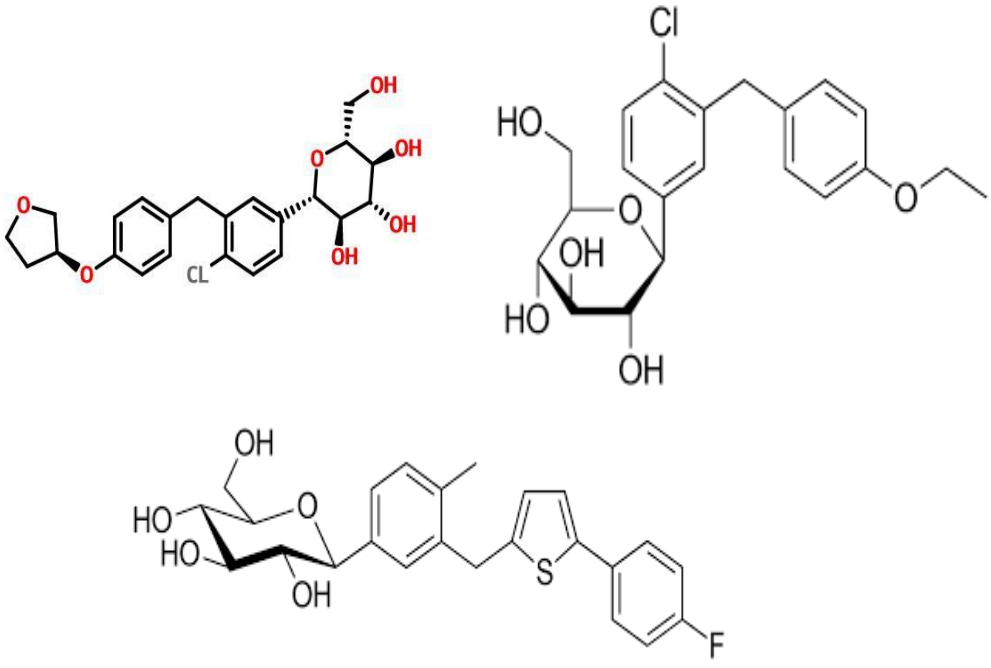
2.1.9. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

Gliflozinler olarak da bilinen SGLT2 İnhibitörleri, diyabetli bireylerde kan şekeri seviyelerinin kontrol edilmesine yardımcı olmak için farklı bir mekanizma aracılığıyla çalışır. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki SGLT2 yardımcı taşıyıcılarının bloke edilmesi yoluyla renal glukozun yeniden emilimini inhibe ederek, glukozüriyi indükler. Bu süreç esas olarak fazla glikozun idrar yoluyla atılmasına ve böylece kan şekeri seviyelerinin düşmesine yol açar. SGLT2 yardımcı taşıyıcılarının inhibisyonu, glikozun kan dolaşımına geri emilmesini önlemede çok önemli bir adımdır ve hipergliseminin yönetimine yardımcı olur. Bu benzersiz etki mekanizması, SGLT2 İnhibitörlerini diğer antidiyabetik ilaç sınıflarından ayırarak diyabetli bireylerde glikoz kontrolüne yönelik hedefe yönelik bir yaklaşım sunar [90].

Çalışmalar, SGLT2 İnhibitörlerinin diyabet tedavisinde, özellikle de belirli hasta popülasyonlarında etkinliğini göstermiştir. Örneğin, ASSIGN-K çalışmasından elde edilen bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin, diyabet süresi kısa olan ve başlangıçta HbA1c düzeyleri

yüksek olan hastalarda daha etkili olduğunu ortaya koydu [91]. Ek olarak, bu ilaçlar, diyabeti olmayan obez bireylerde kilo kaybına yardımcı olma konusunda umut verici sonuçlar vermiş ve bu ilaçların glisemik kontrolün ötesinde potansiyel faydalarını vurgulamıştır [92]. SGLT2 İnhibitörlerinin etkinliğini destekleyen kanıtların giderek artması, bunların sadece diyabetin değil aynı zamanda diyabetli veya diyabetsiz hastalarda kardiyovasküler durumların tedavisinde de kullanımının artmasına yol açmıştır [93].

Yaygın olarak reçete edilen SGLT2 İnhibitörleri arasında empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin yer alır ve her birinin özel dozları, rejimleri ve kullanım hususları vardır. Örneğin Empagliflozin, SGLT2 inhibitörleri olarak bilinen ilaç sınıfına girer ve etki mekanizması yoluyla kan şekeri düzeylerini düşürerek çalışır. Öte yandan, canagliflozin ve dapagliflozin, farklı başlangıç dozlarına ve doz yükseltme protokollerine sahiptir ve optimal tedavi sonuçları için bireysel hasta ihtiyaçlarını karşılar. Diyabetin yönetimindeki etkinliklerine rağmen, SGLT2 inhibitörleri, kadın genital mikotik enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve diyabetik ketoasidoz riskinin artması gibi belirli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir [94]. Diyabet yönetiminde hasta güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için sağlık hizmeti sağlayıcılarının SGLT2 İnhibitörlerini reçete ederken yararları ve riskleri tartması önemlidir.



Şekil 3. Empaglif, Dapagliflozin, Canagliflozinin Kimyasal Formülleri

SGLT2 İnhibitörleri, tip 2 diyabetli hastalarda potansiyel kardiyovasküler yararları nedeniyle dikkat çekmiştir. CVD-REAL Nordic çalışması gibi araştırma çalışmaları, SGLT2 İnhibitörlerinin kullanımıyla kardiyovasküler olaylarda bir azalma olduğunu göstermiştir [95].

Bu ilaçların kardiyovasküler koruyucu etkileri, bunların sadece hipergliseminin değil aynı zamanda diyabetik hastalarda eşlik eden kardiyovasküler durumların tedavisine de dahil edilmesinin yolunu açmıştır. Ayrıca, SGLT2 İnhibitörleri ve diğer antidiyabetik ilaçlarla ilişkili diyabetik ketoasidoz (DKA) riskini karşılaştıran bir meta-analiz, SGLT2 İnhibitörleri ile DKA riskinde herhangi bir artış bulamadı. Bu kanıt, SGLT2 İnhibitörlerinin DKA riski açısından güvenlik profilini vurgulamakta ve sağlık çalışanlarına ve hastalara bunların diyabet yönetiminde kullanımları konusunda güvence sağlamaktadır.

SGLT2 İnhibitörleri ile diğer ilaçlar, özellikle de loop diüretikleri arasındaki etkileşim, klinik uygulamada dikkate değer bir husustur. Çalışmalar, SGLT2 İnhibitörleri ile loop diüretikleri birleştirildiğinde artan natriürez potansiyeline işaret etmiş ve bu ilaç etkileşimi konusunda daha fazla araştırma yapılması ihtiyacını vurgulamıştır [96]. SGLT2 İnhibitörlerinin çeşitli glikoz düşürücü ajanlarla kombinasyon halinde yaygın kullanımı göz önüne alındığında, potansiyel ilaç etkileşimlerinin anlaşılması hasta sonuçlarını optimize etmek için önemlidir [97]. Çok sayıda klinik çalışma, daha iyi glisemik kontrol, kilo yönetimi ve kan basıncı regülasyonu elde etmek için SGLT2 İnhibitörlerini diğer ajanlarla birlikte kullanmanın esnekliğini vurgulamıştır.

Hasta eğitimi ve uyumu, SGLT2 İnhibitörü tedavisinin başarılı bir şekilde uygulanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, özellikle erkekler ve genç hastalar gibi düşük ilaç bulundurma oranları (MPR) riski taşıyan kişiler için, ilaç uyumu konusunda hasta eğitimine öncelik vermelidir [98]. Uyumun izlenmesi ve hipovolemi, hipotansiyon ve diğer potansiyel olumsuz etkilerin belirti ve semptomları hakkında sürekli eğitim sağlanması, SGLT2 İnhibitörü tedavisi alan hastalar için hemşirelik bakımının temel bileşenleridir. Ek olarak, kronik böbrek hastalığının ilerlemesini azaltmak için idrar albümin düzeyleri 200 mg/g kreatinin değerini aşan hastalarda SGLT2 İnhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir.

SGLT2 İnhibitörü araştırma ve geliştirmesinin geleceği, diyabet bakımını ilerletmek ve karşılanmayan hasta ihtiyaçlarını karşılamak için umut verici fırsatlar barındırmaktadır. Bu ilaçlar, vücut kitle indeksinde, kan basıncı kontrolünde ve kardiyovasküler sonuçlarda iyileşmeler dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunmaktadır [99]. Ek olarak, SGLT2 İnhibitörleri böbrek koruyucu etkiler göstererek diyabetik böbrek hastalığının tedavisindeki potansiyellerini vurgular ve ilişkili komplikasyon riskini azaltır. Gelecekteki araştırma çabaları, terapötik faydalarını genişletmek ve klinik karar alma sürecini bilgilendirmek için SGLT2 İnhibitörlerinin uzun vadeli kardiyovasküler etkilerini araştırmaya odaklanmalıdır. SGLT2 İnhibitörünün kullanımına yönelik optimal tedavi sürelerinin, kombinasyon tedavilerinin ve

kişiselleştirilmiş yaklaşımların araştırılması, diyabet ve ilgili komorbiditelerin yönetimini daha da geliştirecektir [100]. Diyabet tedavilerinin gelişen manzarası, kapsamlı bakım sağlamak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için SGLT2 İnhibitörlerinin GLP-1 reseptör agonistleri gibi diğer ajanlarla birlikte kullanılmasının önemini vurgulamaktadır.

Maliyet hususları ve SGLT2 İnhibitörlerine erişim, ilaca uyumu ve hasta sonuçlarını etkileyen temel faktörlerdir. Farklı sağlık planlarında SGLT2 İnhibitörlerine yönelik sigorta kapsamını, formül kısıtlamalarını ve maliyet paylaşım mekanizmalarını anlamak, satın alınabilirliği ve erişilebilirliği teşvik etmek için çok önemlidir. SGLT2 İnhibitörleri ile ilişkili ilaç kapsamını, formül kısıtlamalarını, perakende fiyatlarını ve cepten yapılan masrafları inceleyen araştırma, diyabet yönetiminin mali sonuçlarına ilişkin değerli bilgiler sağlar [101]. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, SGLT2 İnhibitörleri reçete edilen yararlanıcılar için güncel kapsam ve maliyet verilerini değerlendirerek ilaca erişimdeki potansiyel engelleri belirleyebilir ve hastalar için mali yükleri hafifletmeye yönelik stratejiler geliştirebilir. SGLT2 İnhibitörlerinin satın alınabilirliği ve geri ödeme yapılarının, GLP-1 reseptör agonistleri gibi diğer antidiyabetik ajanlarla karşılaştırılması, karar verme süreçlerine bilgi verebilir ve diyabetli bireyler için tedavi seçeneklerini optimize edebilir [102].

Sodyum Glikoz Ko-transporter 2 (SGLT2) İnhibitörlerinin kullanımını çevreleyen düzenleyici çerçeve ve kılavuzlar, diyabetin güvenli ve etkili tedavisini sağlamak için gereklidir. Son zamanlarda FDA, SGLT2 inhibitörlerinin etiketlerini kanda çok fazla asit ve ciddi idrar yolu enfeksiyonları riskiyle ilgili uyarıları içerecek şekilde revize etti. Bu güncellemeler, SGLT2 İnhibitörü tedavisiyle ilişkili potansiyel komplikasyonların izlenmesinin ve ele alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bu düzenleyici değişiklikler doğrultusunda, Kore Diyabet Derneği (KDA), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (AACE) gibi profesyonel kuruluşlar, tip 2 diyabetli bireyler için uygun başlangıç tedavisi olarak SGLT2 inhibitörlerini önermektedir [103].

Sodyum Glikoz Cotransporter 2 (SGLT2) İnhibitörlerinin bireysel hasta ihtiyaçlarına yönelik optimum kullanımında özel popülasyonlar ve hususlar çok önemli bir rol oynar. Araştırmalar, SGLT2 inhibitörlerinin, diyabeti olan veya olmayan zayıf yaşlı yetişkinlerde iyi tolere edildiğini ve ciddi yan etki riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Kalp yetmezliği veya ilerleyici hastalık riski taşıyan kronik böbrek hastalığı olanlar gibi spesifik hasta popülasyonlarında SGLT2 inhibitörleri tercih edilen bir tedavi seçeneği olabilir [29]. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, güvenli ve etkili tedavi sağlamak için SGLT2 inhibitörlerini kullanırken doz ayarlamaları gerekebilir; bu da bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önemini vurgulamaktadır [29]. Ayrıca emziren annelere yönelik hususlar, bu popülasyonda

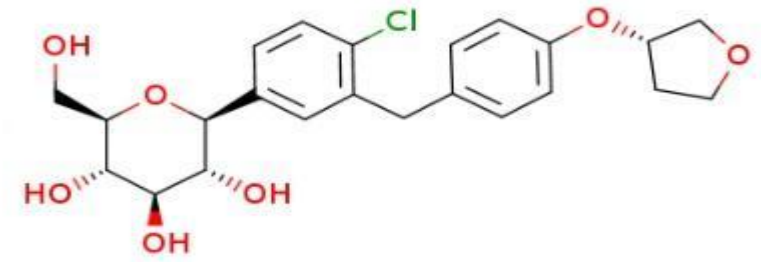
SGLT2 İnhibitörü kullanımının riskleri ve yararlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ihtiyacını vurgulamaktadır.

Sodyum Glikoz Kotransporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri, glisemik kontrol üzerindeki iyi bilinen etkilerine ek olarak, genel terapötik etkilerine katkıda bulunan ekstraglisemik etkiler de göstermiştir. Bu ilaçlar, glukoz regülasyonunun ötesinde, natriürezi, azaltılmış plazma hacmini, sıvı olmayan kilo kaybını ve toplu olarak kan basıncındaki azalmaya katkıda bulunan doğrudan vasküler etkileri kapsayan mekanik etkiler gösterir. Üstelik son araştırmalar, SGLT2 İnhibitörlerinin oksidatif stresi azaltma ve vücuttaki pro- ve anti-inflamatuar faktörler arasındaki dengeyi yeniden sağlama yeteneğini vurgulayarak daha geniş anti-inflamatuar özelliklere işaret etmektedir. Bu ekstraglisemik etkilerin altında yatan anahtar mekanizma, SGLT2 İnhibitörlerinin nefron boyunca sodyum kullanımını değiştirdiği ve glikoz metabolizmasının ötesine geçen fizyolojik yanıtlara yol açtığı tübüloglomerüler geri bildirimdir. SGLT2 inhibitörlerinin çok yönlü etki mekanizmalarını anlamak, glisemik kontrolün ötesinde sundukları bütünsel terapötik faydalara dair içgörü sağlar ve bu ilaçların diyabet ve ilişkili komorbiditelerin kapsamlı yönetimindeki rollerini şekillendirir.

2.1.10. SGLT-2 İnhibitörü Empagliflozinin Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Empagliflozin, tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kimyasal yapısını ve etki mekanizmasını anlamak, terapötik etkilerini tam olarak kavrayabilmek için çok önemlidir. Bu çalışma, bu önemli ilacın kapsamlı bir analizini sağlamak için empagliflozinin kimyasal yapısının, etki mekanizmasının ve farmakokinetiğinin karmaşık ayrıntılarını araştırmaktadır.

SINOWAY 1987
ISO9001:2015



Şekil 4. Empagliflozinin Kimyasal Yapısı

Empagliflozin, kimyasal adıyla (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-kloro-3-((4-((3S)-tetrahidro-3-furanil)oksi)fenil) benzil)-6 -(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol, bir C-glikozil bileşiğidir [104]. Empagliflozinin moleküler yapısı, ona benzersiz farmakolojik özellikler kazandıran bir fenil grubuna bağlı bir beta-glikozil kalıntısından oluşur. Empagliflozin sentezi, benzillenmiş glikoz türevinden başlayan bir dizi kimyasal reaksiyonu içerir ve bu da üretim sürecinin karmaşıklığını vurgular [105]. Empagliflozin, renal glukoz yeniden emiliminde anahtar rol oynayan sodyum-glikoz ortak taşıyıcısı 2'nin (SGLT2) seçici bir inhibitörü olarak işlev görür [106]. Araştırmalar, empagliflozinin kimyasal yapısını anlayarak onun biyolojik hedeflerle olan etkileşimlerini daha fazla keşfedebilir ve terapötik etkinliğini optimize edebilirliğinin sonucuna varmıştır.

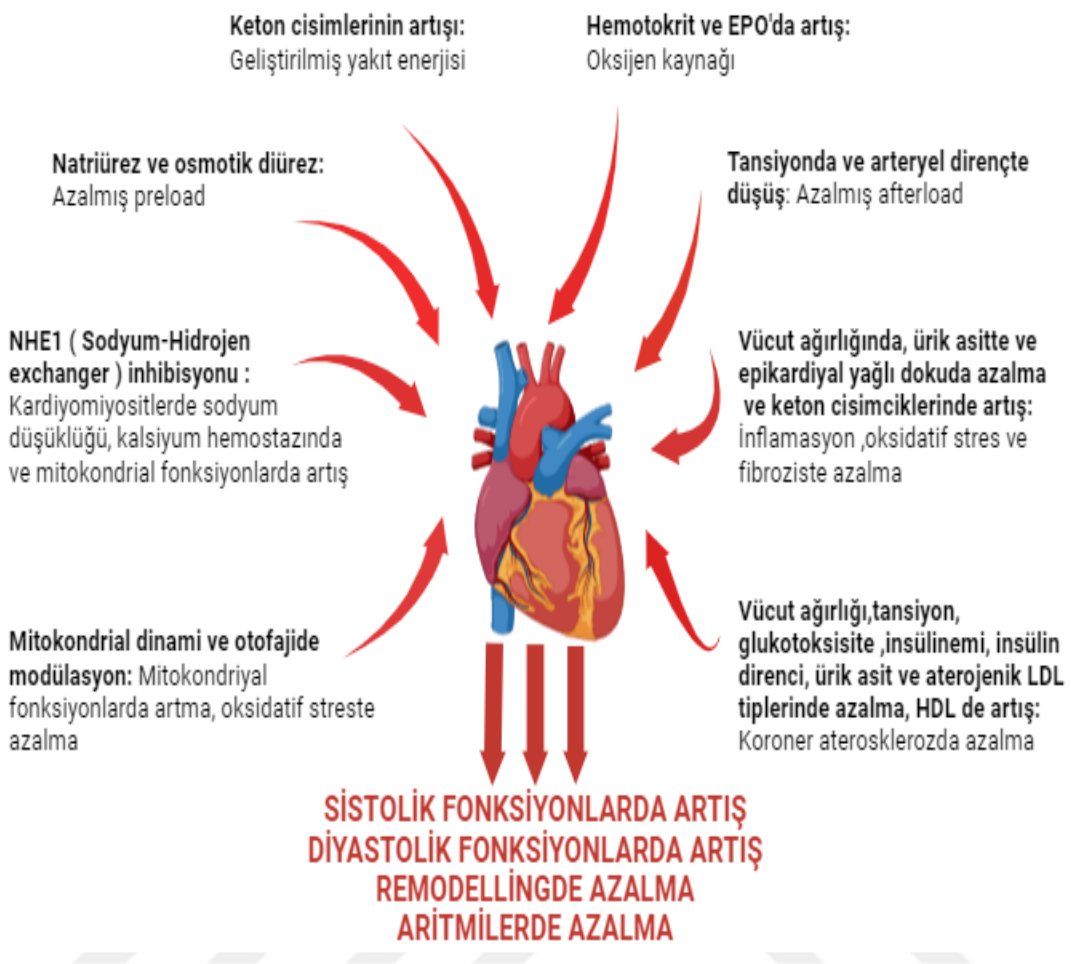
Empagliflozinin etki mekanizması, böbreklerde glikozun yeniden emilmesinden sorumlu bir taşıyıcı olan SGLT2 üzerindeki inhibitör etkisi etrafında dönmektedir [107]. Empagliflozin, SGLT2'yi bloke ederek idrardaki fazla glikozun atılmasını teşvik ederek kan şekeri düzeylerinde azalmaya yol açar [108]. Bu benzersiz etki mekanizması, empagliflozini diğer anti-diyabetik ilaçlardan ayırarak tip 2 diyabetli hastalarda hipergliseminin yönetilmesine alternatif bir yaklaşım sağlar. Empagliflozin'in SGLT2'yi spesifik olarak hedeflemesi, glukoz homeostazisini modüle etmedeki hassasiyetini vurgulayarak onu diyabet tedavisinde değerli bir terapötik seçenek haline getirmektedir [109].

Empagliflozinin kardiyoprotektif etkilerine, hücre sağkalımını destekleyen ve ölümcül kardiyak olay riskini azaltan çok önemli bir mekanizma olan ERK1/2'ye bağlı sinyal yolu önemli ölçüde aracılık etmektedir. Bu yol reperfüzyon hasarı sonrası aktive olarak miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon kaynaklı aritmilerin azaltılmasında kilit bir bileşen olan ERK1/2'nin fosforilasyonunu artırır [110]. ERK1/2'nin rolü, özellikle ERK1/2'yi hedef alan farmakolojik inhibitör U0126'nın kullanıldığı çalışmalarla daha da vurgulanmıştır. Empagliflozin ile tedavi edilen sıçanlara U0126 uygulanması, anti-aritmik etkileri tamamen tersine çevirerek aritmi insidansı ve şiddetinde artışa neden olmuş ve böylece empagliflozinin kardiyoprotektif etkinliğinin ERK1/2 aktivasyonuna kritik bağımlılığını göstermiştir [110]. Bu bulgular, reperfüzyon hasarlarına karşı kalbin direncini korumada ERK1/2'nin önemini vurgulamakta ve empagliflozin yoluyla optimal kardiyoproteksiyon sağlamak için bu yolun korunması gerekliliğinin altını çizmektedir [110].

Empagliflozinin kardiyoprotektif etkileri, diyabetik hastalarda diyastolik ve genel kardiyak fonksiyonu çeşitli mekanizmalar yoluyla önemli ölçüde etkilediği için otofajik yolların ötesine uzanmaktadır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olan hastalarda çok önemli olan PKG ve PKA'ya bağlı proteinlerin miyofilament fosforilasyonunu

iyileştirme özelliği ve mevcut kardiyak kontraktilite ve sertliğin modüle edilmesinde potansiyel bir rolü vardır. Ayrıca, empagliflozinin diyabetik hastalarda kardiyak metabolizmayı, kalsiyum/sodyum homeostazını ve kontraktiliteyi geliştirdiği gösterilmiştir. Bu gelişmeler yalnızca geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine bağlı değildir ve empagliflozinin kardiyak fonksiyon üzerindeki doğrudan olumlu etkilerini vurgulamaktadır [111]. Daha da önemlisi hem metabolik hem de moleküler yolları kapsayan bu mekanizmalar, empagliflozinin kardiyak sonuçları iyileştirmedeki çok yönlü rolünü göstermektedir. Bu nedenle, empagliflozinin diyabetik kardiyomiyopatideki terapötik potansiyelini tam olarak anlamak ve bundan yararlanmak için bu çeşitli yolların daha fazla araştırılması gereklidir [112].

Empagliflozinin kardiyoprotektif mekanizmaları, miyofilament fosforilasyon modülasyonunun ve kardiyak fibrozisin azaltılmasının ötesine uzanır ve diyabetik hastalar için kalp sağlığı yönetimindeki faydalarına katkıda bulunan çeşitli faktörler vardır. Önemli bir mekanizma, sol ventrikül fonksiyonunda ilaca bağlı iyileşmedir, özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırır ve interstisyel miyokardiyal fibrozu azaltır, böylece genel olarak daha iyi kalp fonksiyonuna katkıda bulunur [111]. Ek olarak, empagliflozinin sol ventrikül kütlesini ve hipertrofisini azaltma yeteneği, kalp sağlığını yönetmedeki rolünü daha da desteklemektedir, çünkü bu faktörler diyabetik hastalarda kalp hastalığının ilerlemesini önlemede çok önemlidir [111]. Empagliflozin ayrıca, kardiyak enerji substrat kullanımını optimize etmek ve kalp sağlığı yönetim stratejilerini geliştirmek için hayati önem taşıyan esterleşmemiş yağ asitlerinin (NEFA) ve keton cisimlerinin kullanımını artırarak açlık koşullarında metabolik esnekliği teşvik eder [113]. Bu nedenle, empagliflozinin etkisinin bu yönleri, bu tür mekanizmaların diyabetik bireyler için kapsamlı kalp sağlığı yönetimi planlarına dahil edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Gelecekteki araştırmalar, empagliflozinin terapötik potansiyelinden tam olarak yararlanmak için bu ara bağlantıları keşfetmeye devam etmelidir.



Şekil 5. SGLT2 İnhibitörlerinin Kalp Üzerindeki Başlıca Pleiotropik Etkilerine Genel Bakış *[114]*

Farmakokinetik açıdan empagliflozin, mükemmel oral biyoyararlanımı ve nispeten uzun yarılanma ömrüyle empagliflozin, günde tek doz uygulamaya izin vererek hasta uyumunu artırır. Ayrıca empagliflozin, aktif metabolitleri olmadan minimum düzeyde metabolize olur ve bu da ilaç etkileşimleri ve yan etki riskini azaltır [115]. Empagliflozinin farmakokinetik profili, güçlü ve seçici bir SGLT2 inhibitörü olarak optimize edilmiş tasarımını yansıtmakta olup, farmakolojik özgüllüğünü ve insan vücudundaki öngörülebilir davranışını vurgulamaktadır.

Empagliflozinin tip 2 diyabet tedavisindeki etkinliği, terapötik bir ajan olarak kullanımını destekleyen ikna edici bulgularla kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Klinik araştırmalar, empagliflozinin, tip 2 diyabetli hastalarda, özellikle de başlangıç düzeyi daha yüksek olanlarda kan şekeri düzeylerini etkili bir şekilde düşürdüğünü göstermiştir [116]. Ayrıca, daha yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve daha düşük glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyeleri gibi faktörlerin, empagliflozin tedavisi alan bireylerde vücut ağırlığında daha fazla azalmanın belirleyicileri olduğu belirlenmiştir [117]. Bu gözlemler, empagliflozinin glisemik kontrolün

ötesinde, vücut ağırlığında ve potansiyel olarak kan basıncında iyileşmeler sunan çok yönlü faydalarının altını çizmektedir [118].

Empagliflozinin güvenlik profilinin değerlendirilmesi, klinik uygulamada uygun kullanımını sağlamak ve hastalar için potansiyel riskleri en aza indirmek açısından çok önemlidir. Empagliflozin genel olarak iyi tolere edilse de kullanımıyla ilişkili olası olumsuz etkilerin tanınması ve izlenmesi çok önemlidir. Bunlar arasında hipotansiyon, ketoasidoz, akut böbrek hasarı, genital mikotik enfeksiyonlar ve bazı durumlarda hipoglisemi riski yer alır [119]. Empagliflozinin kullanımı sırasında, genital mikotik enfeksiyonların ve idrar yolu enfeksiyonlarının insidansında artışla bağlantılı olduğu ve bunun da dikkatli gözetim ve yönetim stratejileri gerektirdiğini belirtmek gerekir [119]. Devam eden araştırmalar, empagliflozinin, glukoz metabolizması, sıvı dengesi ve genel hasta güvenliği dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik parametreler üzerindeki etkisini, güvenlik profiline ilişkin anlayışımızı geliştirmek için araştırmaya devam etmektedir [120].

Empagliflozin içeren potansiyel ilaç etkileşimlerinin anlaşılması sağlık profesyonelleri için olumsuz sonuçların önlenmesi ve terapötik etkinliğin sağlanması açısından önemlidir. Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2'nin (SGLT2) bir inhibitörü olan empagliflozinin benzersiz etki mekanizması, diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli bir değerlendirme gerektirir [119]. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, ilaç tedavisi uzlaşma süreçlerini kapsamlı bir şekilde yürütmelidir. Potansiyel ilaç etkileşimlerini azaltırken aynı zamanda gerekirse glukoz kontrolünü optimize etmek için alternatif tedavi seçeneklerini de göz önünde bulundurur [40]. Sağlık uzmanları, ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgileri klinik karar alma sürecine entegre ederek, empagliflozinin tip 2 diyabet tedavisinde güvenli ve etkili kullanımını sağlayabilir.

Empagliflozinin formülasyonu ve dozajı, terapötik etkinliğinde ve hasta uyumunda çok önemli bir rol oynar. Empagliflozin, genellikle sabahları günde bir kez 10 mg'lık önerilen dozda reçete edilen, yiyecekle birlikte veya aç karnına alma seçeneğiyle birlikte oral bir ilaç olarak mevcuttur. Bu dozaj rejimi, hastalar için ilacın uygulanmasını basitleştirmeyi, tedavi planına uygunluğu ve uyumu teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Bununla birlikte, sağlık hizmeti sağlayıcılarının, özellikle yaşlı hastalarda veya orta dereceli böbrek yetmezliği olanlarda empagliflozin reçete ederken dikkatli olmaları gerekir; çünkü serum kreatinin düzeylerinde artışa ve tahmini glomerüler filtrasyon hızında (eGFR) azalmaya yol açabilir. Böbrek fonksiyonunun izlenmesi ve dozun buna göre ayarlanması, empagliflozin tedavisiyle ilişkili risklerin azaltılması açısından önemli hususlardır.

Oldukça güçlü ve seçici bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozin, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için hedefe yönelik bir terapötik yaklaşım sunmaktadır.

Empagliflozinin ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) gibi düzenleyici otoriteler tarafından onaylanması, klinik etkinliğini ve güvenlik profilini vurgulamaktadır. Empagliflozinin piyasada bulunması, sağlık hizmeti sağlayıcılarına, eşlik eden hastalıkları olan hastaların karmaşık ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik ek bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Empagliflozinin diğer sodyum-glikoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleriyle karşılaştırmalı bir analizi, bunların tip 2 diyabet tedavisindeki etkinlik ve güvenlik profillerine ilişkin değerli bilgiler sağlar. Empagliflozin de dahil olmak üzere çeşitli SGLT2 inhibitörlerinin birincil etkinlik sonuçlarını karşılaştıran bir kohort çalışmasında, hiçbir anlamlı farkın gözlemlenmediği kaydedildi [11]. Bununla birlikte, bu sınıfta nispeten yeni bir ilaç olan empagliflozin, idrarla glukoz atılımının artmasına ve glisemik kontrolün iyileşmesine yol açan bir SGLT2 inhibitörü olarak benzersiz etki mekanizmasıyla öne çıkmaktadır [9]. Ek olarak, empagliflozin ve dapagliflozin alan kalp yetmezliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastaneye yatışların karşılaştırmalı bir değerlendirmesi, bu ajanlar arasındaki klinik sonuçlar ve kardiyovasküler faydalar açısından potansiyel farklılıklara ışık tutmaktadır. Empagliflozinin diğer SGLT2 inhibitörleriyle karşılaştırmalı etkililik ve güvenlik profillerinin anlaşılması, sağlık hizmeti sağlayıcılarının tip 2 diyabetli hastalar için optimal tedavi stratejisi konusunda bilinçli kararlar vermesi açısından önemlidir.

Empagliflozinin kardiyoprotektif etkilerine ilişkin mekanizmaların anlaşılması, kardiyovasküler sağlık ve diyabet yönetimi alanında büyük ilgi görmüştür. Özellikle, EMPA-REG çalışmasının bulguları, tip 2 diyabetli hastaların yüksek risk altında olduğunu ortaya çıkardı. Kardiyovasküler olaylar empagliflozin alan hastalarda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olumsuz kardiyovasküler sonuç oranları görüldü. Bu, empagliflozinin, risk altındaki popülasyonlarda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltma üzerindeki potansiyel etkisini vurgulayarak, glisemik kontrolün ötesinde kardiyoprotektif faydalar sunabileceğini düşündürmektedir.

Empagliflozin kullanımının ekonomik ve toplumsal sonuçları, farmakolojik faydalarının ötesine geçerek sağlık sistemlerini, hastaları ve genel olarak toplumu etkilemektedir. Sitagliptin + SoC ve saksagliptin + SoC ile karşılaştırıldığında empagliflozin tedavisi için olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Analiz, empagliflozinin tip 2 diyabet için uygun maliyetli bir tedavi seçeneği olarak ekonomik değerini vurguladı ve hasta sonuçlarını iyileştirirken sağlık harcamalarında potansiyel tasarruf sağladı. Ayrıca araştırmalar, empagliflozin tedavisinin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerine kıyasla daha düşük hastaneye yatış, ayakta tedavi ziyaretleri ve acil servis ziyaretleri oranlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, empagliflozin kullanımının sağlık hizmetleri kaynakları üzerindeki yükü azaltmada ve hasta refahını

artırmada daha geniş toplumsal etkilerinin altını çizmektedir. Empagliflozin, sodyum-glikoz ortak taşıyıcı-2 (SGLT-2) sınıfından bir ilaç olarak, diyabet yönetimi ve sağlık ekonomisi manzarasının yeniden şekillendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır [119].

2.1.11. SGLT-2 İnhibitörü Empagliflozinin Kardiyoprotektif Etki mekanizması

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkileri son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Böyle bir inhibitör olan empagliflozin, tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarda kardiyovasküler olayların azaltılmasında umut verici sonuçlar göstermiştir. SGLT-2 inhibitörleri etkilerini öncelikle böbreğin proksimal tübülündeki sodyum-glikoz ortak taşıyıcısı SGLT2'yi hedef alarak gösterir. Bu taşıyıcı renal glikozun yeniden emilmesinde önemli bir rol oynar [100]. Bu ilaçlar SGLT2'yi inhibe ederek idrarla glikoz atılımını arttırır ve kan şekeri düzeylerinde azalmaya yol açar. Empagliflozin, diğer SGLT-2 inhibitörleri gibi, filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini azaltmak için renal proksimal kıvrımlı tübüllerde eksprese edilen SGLT-2 proteinleri üzerinde etki gösterir [100]. Bu mekanizma, T2DM'li hastalarda yalnızca daha iyi glisemik kontrol elde edilmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda vücuttaki genel glikoz yükünü azaltarak kardiyovasküler sağlık açısından da önemli sonuçlar doğurur.

Empagliflozin de dahil olmak üzere SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler faydaları iyice belgelenmiştir. Bu inhibitörler özellikle T2DM ve kalp yetmezliği olan, özellikle de ejeksiyon fraksiyonu azalmış olan hastalar için önerilmektedir [121]. SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler koruma sağladığı kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da klinik çalışmalardan elde edilen veriler sürekli olarak olumlu sonuçlar göstermiştir [122]. Örneğin, bir çalışmada empagliflozin, T2DM'li ve yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda kalp yetmezliğine bağlı kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatışlarda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir [123]. Bu bulgular, yüksek riskli hasta popülasyonlarında kardiyovasküler sonuçları iyileştirmek için empagliflozinin değerli bir terapötik seçenek olma potansiyelini vurgulamaktadır.

Empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörlerinin, glukoz metabolizması ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkilerinin yanı sıra, çeşitli kronik hastalıkların patogenezinde rol oynayan iki temel faktör olan oksidatif stres ve inflamasyonu da etkilediği gösterilmiştir. Enflamasyon ve oksidatif stres, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarla yakından bağlantılıdır. Oksidatif stresin tetiklediği inflamatuar yanıt, birçok kronik hastalığın gelişiminin altında yatan ortak bir yol görevi görmektedir [29]. Ayrıca, bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı ve artan oksidatif stres ile karakterize edilen vasküler endotel disfonksiyonu, inflamasyonun ve vasküler hasarın desteklenmesinde önemli bir rol oynar [49]. Bu yolları hedef

alan empagliflozin ve diğer SGLT-2 inhibitörleri, birincil glikoz düşürücü etkilerinin ötesinde ek kardiyoprotektif faydalar sunabilir.

Empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörlerinin, özellikle kalp hipertrofisi gibi durumlarda, kalp metabolizması üzerinde derin etkileri olduğu gösterilmiştir. Kardiyak hipertrofide bozulmuş miyokardiyal enerji, AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) tetikleyebilir, bu da artan glikoz alımına ve glikolize yol açabilir [124]. Enerji substratı kullanımındaki yağ asitlerinden glukoza doğru bu kayma, potansiyel olarak kalp fonksiyonunu iyileştirebilir ve kalp yetmezliğinin ilerlemesini yavaşlatabilir [119]. Kardiyak enerji metabolizmasındaki değişiklikler, kalp yetmezliğinin ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu metabolik yolları hedef alan müdahalelerin önemini vurgular [47]. Empagliflozin, kardiyak metabolizmayı modüle ederek kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğini yönetmek için yeni terapötik fırsatlar sunabilir.

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve metabolik etkilerinin yanı sıra böbreklere de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Dikkate değer bir etki, SGLT-2 inhibitörlerinin neden olduğu, sıklıkla glomerüler filtrasyon hızında “dip” olarak adlandırılan, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) akut, geri dönüşümlü azalmadır [40]. GFR’deki bu azalma, bu ajanların böbrekler üzerindeki yükü hafifletmeye yardımcı olabileceğini ve diyabet ve buna bağlı böbrek komplikasyonları olan hastalarda böbrek fonksiyonlarını potansiyel olarak iyileştirebileceğini düşündürmektedir. SGLT-2 inhibitörlerinin, renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleriyle birlikte böbrek koruyucu etkileri, diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesinin hafifletilmesinde ümit verici olmuştur. Dapagliflozin gibi spesifik SGLT-2 inhibitörlerinin etkilerini araştıran çalışmalar, tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalığının gelişimini ve ilerlemesini yavaşlatmada olumlu sonuçlar ortaya koymuştur. Bu bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin yüksek riskli hasta popülasyonlarında böbrek fonksiyonunu koruma ve böbrek komplikasyonlarını önleme potansiyelini vurgulamaktadır.

Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve inme de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyonun vasküler etkileri bu durumların patogenezine katkıda bulunur ve genel kardiyovasküler sağlık üzerinde etkileri vardır. Ek olarak, hipertansif bireylerde kalsifiye olan arterler, kan basıncındaki değişikliklere uyum sağlamakta zorlanır, bu da sistolik kan basıncının ve nabız basıncının yükselmesine neden olur. Küçük arterlerin kronik vazokonstriksiyonu ve yerleşik hipertansiyonla ilişkili arter duvarlarının kalınlaşması vasküler disfonksiyonu daha da şiddetlendirir ve kardiyovasküler olay riskini artırır [8]. Hipertansiyonu ve onun vasküler etkilerini hedef alan empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörleri, birincil etki mekanizmalarının ötesinde kapsamlı kardiyoprotektif faydalar sunabilir.

SGLT-2 inhibitörleri, potansiyel antiaritmik etkileri öne süren yeni kanıtlarla birlikte, yerleşik kardiyovasküler ve metabolik faydalarının ötesinde umut vaat etmektedir. Antiaritmik ilaçlar iyon kanalları gibi moleküler hedeflerle etkileşime girerek potasyum akımlarını ve aksiyon potansiyeli sürelerini etkiler [9]. Sotalol ve dofetilid gibi ilaçların aksiyon potansiyeli süresini ve refrakter dönemlerini uzatması, kardiyak elektriksel aktiviteyi modüle ederek antiaritmik etkilere sahip olabilir [10]. Ani kardiyak ölüm, önleme ve tedavi açısından zorluk teşkil ettiğinden, empagliflozin gibi SGLT-2 inhibitörlerinin antiaritmik potansiyelinin araştırılması, aritmilerin ele alınması ve kardiyak sonuçların iyileştirilmesi için yeni yaklaşımlar sunabilir [11].

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörü empagliflozinin kardiyoprotektif etki mekanizması, glukoz düşürücü etkilerinin ötesine geçerek bir dizi kardiyovasküler faydayı da kapsamaktadır. Oksidatif stres, inflamasyon, kardiyak metabolizma, böbrek fonksiyonu, hipertansiyon ve potansiyel aritmilerle ilgili yolları hedef alan empagliflozin, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesine yönelik çok yönlü bir yaklaşım ortaya koymaktadır. Olumsuz olayların ve normoglisemik diyabetik ketoasidoz gibi potansiyel komplikasyonların izlenmesi gibi güvenlik hususları, SGLT-2 inhibitörlerinin klinik uygulamada kullanımının optimize edilmesi için gereklidir. Genel olarak, empagliflozinin kardiyovasküler faydalarını ve güvenlik profilini destekleyen giderek artan kanıtlar, empagliflozinin yüksek kardiyovasküler olay riski taşıyan kişiler için değerli bir terapötik seçenek olarak rolünün altını çizmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi, Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya, Diş Hekimliği Fakültesi Oral patoloji Bilim Dalları tarafından Ekim-Kasım 2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde yapıldı. Çalışma öncesinde, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (İ.Ü. HADYEK), 27.09.2024 tarihli oturumunda onay alındı (Ek-1). Çalışma için herhangi birimden destek alınmamıştır.

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü ‘den temin edilen ve ortalama ağırlıkları 280-340 gr olan toplam 30 adet erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak 3 gruba 10 adet olacak şekilde ayrıldı. Sıçanlar deney öncesi 7 gün süre ile tel kafeslerde 12 saat gündüz 12 saat gece sirkadyen ritimde, ortam sıcaklığı 24-26^0 C ve nem oranı %50-60 olacak şekilde tutuldu. Sıçanların beslenmesinde standart ticari pelet yemi ve şehir içme suyu kullanıldı. Tüm sıçanların bakımları, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvar Hayvanı Üretim ve Saflaştırma Bölümü koşullarında yapıldı.

3.2. Empagliflozinin Temini ve Hazırlanışı

Empagliflozin Good Laboratory Practics Bioscience (GLPBIO) dan 10 mg olarak temin edilmiştir. İstanbul Ünversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimleri Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Dimetilsülfoksit (DMSO) de konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde çözüldü. Daha sonra sıçanın kilosuna uygun kullanılacak miktar alındı.

Anestezi ve Cerrahi Prosedür

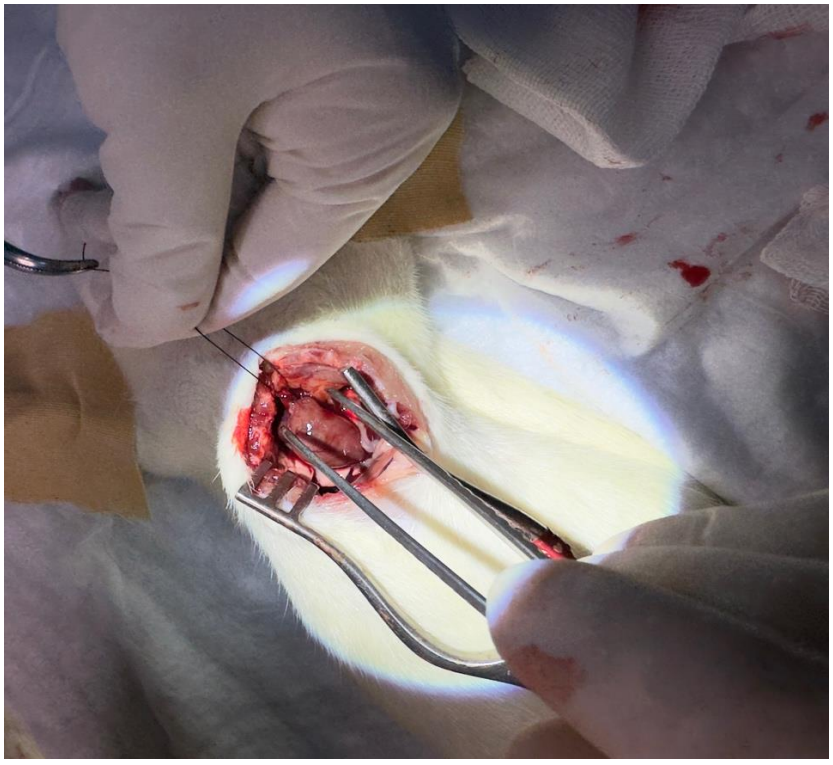
Tüm sıçanlar deney öncesi hassas terazzide tartıldı, ağırlıkları kaydeldi.

Tüm sıçanlar sodyum tiyopental (50 mg/kg;intraperitoneal) anestezisi altında sakrifiye edildi. Sıcak iskemi maruziyeti modeli için ratların vücut ısısını 36-37^0 C tutuldu. Bu nedenle cerrahi işlem ısı pedi üzerinde yapıldı. Sıçanların vücut sıcaklığı rektal termometre ile ölçülerek 36-37°C civarında tutuldu. Ratlar ısı ve ritm monitorizasyonu altında takip edilerek, kardiyak arrest geliştikten sonra 15 dakika sıcak iskemi için beklendi.



Şekil 6. Sıçanların Kardiyak Arrest Sonrası Monitörizasyonu

Ardından cerrahi işleme başlandı. Sıçanlar supin pozisyonda ameliyat masasına yatırılarak, operasyon bölgesi dezenfekte edildikten sonra sternotomi yapıldı asendan aort ve dalları diseke edildi. Vena cava superior bulundu ve dönüldü. Vena cava superiora 500 ünite Heparin verildi. 5 dakika beklendikten sonra brakiyosefalik truncus çıkımı öncesi asendan aort klemplendi.



Şekil 7. Asendan Aortun Bulunup Dönülmesi

Klemp proksimaline insulin enjektörü vasıtasıyla A grubundakı ratlara sıcak iskemi süresini bekleyerek sadece Cutodiol verildi

B grubundaki ratlara sıcak iskemi süresini bekleyerek Custodiol ve DMSO (Dimetilsülfoksit) verildi.

C grubundaki ratlara sıcak iskemi süresini bekleyerek Custodiol, DMSO ve Empagliflozin verildi.

Kalp dokuları hızlı bir şekilde çıkarılarak A grubundakı ratların kalbi sadece Custodiole, B grubundakı ratların kalbi Custodiol ve DMSO karışımına, C grubundakı ratların kalbi ise Custodiol, DMSO ve Empagliflozin içeren solüsyonlara alınarak +4 ^{0}C ‘de 24 saat muhafaza edildi.

3 gruptakı değişimler ve farlılıklar değerlendirilecektir. İncelemeler 24 saat sonra ventrikül duvarlarından kesitler alınarak histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelendi.

Deney Modeli

Çalışmada kullanılması planlanan toplam 30 sıçan eşit 3 gruba ayrıldı:

- A grubu: Kontrol grubu
- B grubu: Asendan aort klemplendikten sonra Custodiol ve DMSO verilen, daha sonra kalpler Custodiol ve DMSO karışımında 24 saaat 4 ^{0}C de muhafaza edildi.
- C grubu: Asendan aort klemplendikten sonra Custodiol, DMSO ve empagliflozin verilen, daha sonra kalpler Custodiol , DMSO ve Empagliflozin karışımında 24 saaat 4^{0}C de muhafaza edildi.

A grubunda bulunan sıçanlar anestezi sonrası servical dislokasyon yapılarak ısı pedi üzerine alındı. Kardiyak arrest geliştikten sonra 15 dakika sıcak iskemi süresi beklendikten sonra median sternotomi yapıldı. Vena cava superior bulundu dönüldü. Ardından asendan aort bulundu ve dönüldü. Vena cava superiora 500 IU heparin veridi.5 dakika beklendikten sonra Asenda aort brakiyosefalik truncus çıkışından hemen önce klemplendi.İnsulin iğnesi aracılığı ile bu gruptaki sıçanlara kiloya 15ml/kg Custodiol verildi.Daha sonra kalpler çıkarılarak 4 ^{0}C de Custodiolde 24 saat muhafa edildi.

B grubunda bulunan sıçanlar anestezi sonrası servical dislokasyon yapılarak ısı pedi üzerine alındı. Kardiyak arrest geliştikten sonra 15 dakika sıcak iskemi süresi beklendikten sonra median sternotomi yapıldı. Vena cava superior bulundu dönüldü. Ardından asendan aort bulundu ve dönüldü. Vena cava superiora 500 IU heparin veridi.5 dakika beklendikten sonra Asenda aort brakiyosefalik truncus çıkışından hemen önce klemplendi. İnsulin iğnesi aracılığı

ile bu gruptaki sıçanlara kiloya 15ml/kg Custodiol,0.01 ml/gr DMSO verildi. Daha sonra kalpler çıkarılarak 4 ^{0}C de Custodiol ve aynı oranda DMSO da 24 saat muhafaza edildi.

C grubunda bulunan sıçanlar anestezi sonrası servical dislokasyon yapılarak ısı pedi üzerine alındı. Kardiyak arrest geliştikten sonra 15 dakika sıcak iskemi süresi beklendikten sonra median sternotomi yapıldı. Vena cava superior bulundu dönüldü. Ardından asendan aort bulundu ve dönüldü. Vena cava superiora 500 IU heparin veridi.5 dakika beklendikten sonra Asenda aort brakiyosefalik truncus çıkışından hemen önce klemplendi. İnsulin iğnesi aracılığı ile bu gruptaki sıçanlara kiloya 15ml/kg Custodiol,0.01 ml/gr DMSO ve 1mg/kg Empagliflozin verildi. Daha sonra kalpler çıkarılarak 4 ^{0}C de Custodiol, aynı oranda DMSO ve Empagliflozinde 24 saat muhafa edildi.

3 gruptakı değişimler ve farlılıklar değerlendirilecektir. İncelemeler 24 saat sonra ventrikül duvarlarından kesitler alınarak histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelendi.

3.3. Patoloji Materyel Metod

Gönderilen parçalar %10 luk tamponlanmış formalin de 3 gün süreyle fikse edilmiştir. Fiksasyonun ardından rutin doku takibinden geçirilen parçalardan hazırlanan parafin bloklardan alınan 3 mikron kalınlığında kesitler hematoksilen – eozin ile boyanıp ışık mikroskobuyla incelendi.

3.4. Biyokimya Materyel Metod

3.4.1. Gereç ve Yöntem

3.4.1.1. Gereçler

1. Hassas terazi (A&R HR-120)
2. Manyetik karıştırıcı ve ısıtıcı (IKA-Werke MSC basic C)
3. Pipet takımı (Eppendorf)
4. Masaüstü soğutmalı santrifüj (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R)
5. Mikrosantrifüj (Hettich Mikro 24-48 R ve Heraeus Biofuge Pico)
6. Homojenizatör (Janke & Kunkel Ika Labortechnik Ultra-Turrax T25)
7. pH metre (Hanna HI 9321)
8. Spektrofotometre (Pharmacia Ultrospec 3000 ve Shimadzu UV 1800)
9. Sıcak su banyosu (Elektromag)
10. Vorteks (Elektromag M 16)
11. ELISA mikroplaka yıkayıcı (BioTek Instruments ELx50)

12. ELISA mikroplaka çalkalayıcı (IKA-Werke OS 5)
13. ELISA mikroplaka okuyucusu (BioTek Instruments µQuant ve Thermo Scientific Fluoroskan Ascent FL)
14. Saf su cihazı (Millipore)
15. Santrifüj (Thermo Scientific Micro CL 21R)
16. Doku Takip Cihazı (Thermo Scientific Shandon Excelcior)
17. Dijital ışık mikroskopu (Olympus BX53)

3.4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Kalp dokuları çıkarılarak soğutulmuş %0.9 NaCl ile yıkandı ve soğuk PBS (tamponlanmış tuzlu su; 0.01 M, pH: 7.4) ile homojenize edildi. Hazırlanan %10%luk doku homojenatları 600 xg'de 10 dk santrifüj edildi, parçalanmamış doku örnekleri ve nükleer fraksiyon uzaklaştırıldı, elde edilen postnükleer fraksiyon biyokimyasal analizlerde kullanıldı. PNF'nin bir bölümü ependorf santrifüjünde 10000 xg, +4°C'de 20 dk santrifüj edildi ve elde edilen postmitokondri fraksiyonu enzim aktiviteleri tayininde kullanıldı. Serum ve dokular deneyler yapılana kadar -80°C'de saklandı. Dokuların bir bölümü histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için tamponlanmış formalin içeren tüplere alındı.

3.5. Doku Örneklerinde Yapılan İncelemeler

3.5.1. TnI Düzeylerinin Ölçümü

%10'luk doku homojenatları 5000 xg, +4°C'de 5 dakika santrifüj edildi. TnI (#E-EL-R1253, Rat TNNI3/cTn-I Kit, Elabscience, Huston, Texas, USA düzeyleri sandviç ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar pg/mg protein olarak verildi.

3.5.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Düzeylerinin Ölçümü [125]:

2,7-diklorodihidrofloresan diasetat (DCFH-DA)'ın doku esterazları ile 2,7-diklorodihidrofloresan (DCFH)'a dönüşmesi ve oluşan bu ürünün ortamdaki ROS tarafından floresan veren 2,7-diklorofloresan (DCF)'a oksitlenmesi prensibine dayanır.

Ayıraçlar:

- Tamponlanmış tuzlu su (PBS; pH 7.4)
- DCFH-DA: %99'luk DMSO içerisinde 5 mM'lık stok çözeltisi hazırlanarak -20 °C'de saklandı. Çalışma öncesi 1 mM olacak şekilde PBS ile sulandırıldı.

İşlem: 0.2 mL postnükleer fraksiyon ve 0.01 mL 1mM' lık DCFH-DA koyu renkli mikroplaka kuyucuklarına pipetlendi, 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi. Ayrıca deney körü

hazırlamak için 0.2 mL postnükleer fraksiyon aynı koşullarda PBS içerisinde inkübe edildi. İnkübasyon sonunda florometrik mikroplaka okuyucuda (λeksitasyon: 485 nm, λemisyon: 538 nm) okundu. Sonuçlar rölatif floresan ünite (RFU) olarak verildi. Sonuçlar rölatif floresan ünite/mg protein (RFU/mg protein) olarak verildi.

3.5.3. Tiyobarbitürik Asitle Reaksiyona Giren Bileşikler (TBARS) Düzeylerinin Ölçümü [126]:

Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden olan malondialdehitin tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu kompleks spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Ayıraçlar:

- Buege-Aust ayıracı: 375 mg TBA bir miktar distile suda eritildi. Üzerine 15 mL %100'lük triklorasetik asit ve 2.1 mL derişik hidroklorik asit (HCl) eklendi, karıştırıldı ve hafifçe ısıtılarak çözündükten sonra distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
- 1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP) standardı: 22 mg TEP 10 mL distile suda çözünerek 10 mM'lık ana standart hazırlandı. Daha sonra bu ana standart 1000 kez sulandırılarak 10 µM'lık çalışma standardı hazırlandı.

İşlem: 0.5 mL postnükleer fraksiyon üzerine 0.50 mL 0.15 M KCl ve 2 mL Buege-Aust ayıracı eklendi. Kaynar su banyosunda 15 dakika tutuldu. Soğuduktan sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen süpernatantın absorbansı köre karşı okundu. Ayrıca kör ve standart tüpler hazırlandı. Sonuçlar ekstinksiyon katsayısı (ε=1,56x10^{-5} M^{-1} cm^{-1}) ve standardın absorbansı değerlendirilerek hesaplandı, nmol/mg protein olarak verildi.

3.5.4. AOPP Düzeyleri Tayini [127]:

Başlıca ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olan AOPP tayini için serum örneklerinin sitrik asit içeren asit ortamda verdiği absorbanslar 340 nm'de okundu. Sonuçlar kloramin-T ile potasyum iyodürün (KI) oksidasyonuyla oluşan triiyodid ile standardize edilerek karşılaştırıldı.

Ayıraçlar:

- 0.2 M sitrik asit
- 1.16 M KI
- Kloramin-T stok standardı (100 mM): 227.6 mg kloramin-T 10 mL'de çözüldü ve sulandırılarak 25, 50 ve 100 µM'lık çalışma standartları hazırlandı.

İşlem: Mikroplaka kuyucuklarına 0.04 mL postnükleer fraksiyon ve 0.16 mL 0.2 M sitrik asit pipetlendi. Ayrıca 0.190 mL 0.2 M sitrik asit ve 0.01 mL 1.16 M potasyum iyodür içeren

deney körü ve 0.190 µl kloramin-T (25, 50 ve 100 µM; 0.2 M sitrik asitte hazırlandı) ve 0.01 mL 1.16 M KI içeren standart kuyucuklar hazırlandı ve 2 dakika sonra kör tüpe karşı deney ve standardın absorbansları 340 nm'de µQuant mikroplaka okuyucuda belirlendi. Sonuçlar nmol/mg protein kloramin-T eşdeğeri olarak verildi.

3.5.5. GSH Düzeylerinin Ölçümü [128]:

Ellman ayıracının (5,5'- ditiobis-2 nitro benzoik asit; DTNB) dokulardaki serbest sülfidril (-SH) grupları tarafından indirgenmesi sonucunda, 1 mol -SH grubu başına 1 mol 2-nitro-5 tiyobenzoik asit oluşmaktadır. Oluşan sarı renk spektrofotometrik olarak 412 nm'de absorbans vermektedir.

Ayıraçlar:

- Proteinsizleştirme çözeltisi: 1.67 g glasiyal metafosforik asit, 200 mg Na-EDTA ve 30 g NaCl 100 mL distile suda çözüldü.
- 0.3 M Na_2HPO_4: 4.26 g Na_2HPO_4 100 mL distile suda hazırlandı.
- Ellman enk Ayıracı: 4 mg DTNB 10 mL %1'lik sodyum sitrat çözeltisinde çözüldü.
- GSH standardı: (0.1 mg/mL)

İşlem: Ependorf tüplere 0.2 mL postnükleer fraksiyon, 0.6 mL 0.15 M KCl ve 1.2 mL proteinsizleştirme çözeltisi pipetlendi, karıştırıldı, 13000 xg'de +4 ºC'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayıraç körü ve standart tüplere de aynı işlemler uygulandı. Daha sonra elde edilen bu supernatanlardan mikroplaka kuyucuklarına 0.05 mL pipetlendi ve üzerine 0.2 mL 0.3 M Na_2HPO_4 ve 0.05 mL Ellman ayıracı eklendi ve oluşan renkler 412 nm'de ayıraç körüne karşı okundu. GSH düzeyleri ekstinksiyon katsayısı $13.6x10^3$ M^{-1} cm^{-1} ve standart kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar nmol/mg protein olarak tanımlandı.

3.5.6. FRAP Düzeylerinin Ölçümü [129]:

+3 değerlikli demir (Fe^{+3}) iyonlarını +2 değerlikli demir (Fe^{+2}) iyonlarına indirgeyen antioksidan gücün ölçülmesi esasına dayanır.

Ayıraçlar:

- 40 mM HCl
- 300 mM Asetat tamponu (pH 3.6): 3.1 g Na-asetat.$3H_2O$ ile 16 mL asetik asit karıştırıldı ve 100 mL'ye distile su ile tamamlandı. pH 3.6'ya ayarlandı ve 10 kat sulandırıldı.
- 10 mM 2,4,6-tripridil-s-triazin (TPTZ): 312.33 mg TPTZ tartıldı ve 100 mL 40 mM HCl'de eritildi.

- 20 mM $FeCl_3.6H_2O$: 540 mg $FeCl_3.6H_2O$ tartıldı. Distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.
- FRAP ayıracı: Sırası ile asetat tamponu, TPTZ ve $FeCl_3$ ayıraçları 10:1:1 oranında karıştırılarak hazırlandı.
- Askorbik asit standartları: 500 ve 1000 µM (sudaki çözeltileri)

İşlem: Mikroplaka kuyucuklarına 0.01 mL postnükleer fraksiyon ve 0.2 mL FRAP çalışma ayıracı konuldu, 37 ºC'de 4 dakika inkübe edildikten sonra mikroplaka okuyucuda 593 nm'de absorbanslar okundu. Ayrıca 0.01 mL askorbik asit (500 ve 1000 µM) ve 0.2 mL FRAP çalışma ayıracı içeren standartlar hazırlandı. 1 mM askorbik asidin FRAP değeri 2000 olarak kabul edilerek sonuçlar nmol/mg protein olarak verildi.

3.5.7. SOD Aktivitesinin Ölçümü [130]:

SOD aktivitesi, riboflavin ile duyarlandırılmış o-dianisidinin fotooksidasyon hızını arttırma yeteneği spektrofotometrik olarak ölçülür. Riboflavinin floresans ışığı etkisiyle oluşturduğu süperoksit radikali, ortamdaki SOD'un etkisiyle hidrojen peroksite dönüşür. Hidrojen peroksit ise o-dianisidin ile reaksiyona girerek renkli ürün oluşturur. SOD aktivitesi ne kadar çok ise renkli ürün oluşumu o kadar fazla olur. Oluşan renkli ürün 460 nm'de spektrofotometrik olarak saptanır.

Ayıraçlar:

- 0.1 mM EDTA içeren 50 mM Potasyum fosfat tamponu (pH 7.8)
- 0.2 mM riboflavin: 7.3 mg riboflavin 100 ml 10 mM potasyum fosfat tamponunda (pH 7.5)' de çözündü.
- 6 mM o-dianisidin: 19 mg o-dianisidin 10 mL distile suda çözündü.
- SOD (100 IU/mL) standardı: Sigma firmasından sağlanan SOD standardı 100 IU/mL olacak şekilde soğuk distile su ile sulandırıldı. Daha sonra bu ana standarttan 0.1 ve 0.05 mL alınarak deney ortamında 10 ve 5 IU SOD standardının bulunması sağlandı.

İşlem: Kör, standart ve deney tüplerine sırası ile 2.6 mL 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH:7.8), 0.1 mL o-dianisidin ilave edildi. Kör tüpüne 0.1 mL distile su; standard tüpüne 0.1 mL standart; deney tüpüne 0.05- 0.1 mL postmitokondri fraksiyonu eklendi ve her tüpe 30 saniye ara ile 0.2 mL riboflavin kondu, karıştırıldı ve 460 nm'deki absorbans değerleri okundu. Tüpler 20W floresans lamba içeren 37 °C'ye ayarlanmış özel bir kutuya yerleştirildi ve tam 8 dakika süre ile floresans ışığa maruz bırakıldı. Sürenin bitiminde tüplerin absorbansı tekrar 460 nm'de okundu ve iki absorbans arasındakı fark alındı. Ayrıca deney körü ve standart için de aynı işlemler yapıldı. Sonuçlar U/mg protein olarak verildi.

3.5.8. GSH-Px Aktivitesinin Ölçümü [131]:

GSH-Px aktivite tayini iki reaksiyon ile gerçekleşir. Birinci reaksiyonda H_2O_2 veya organik hidroperoksitler (ROOH) GSH-Px etkisi ile indirgenirken, ortamdaki GSH oksitlenmiş GSH'a (GSSG) dönüşür. İkinci reaksiyonda GSSG, GSH- redüktaz (GSH-R) etkisi ile tekrar GSH'a, NADPH ise $NADP^+$'ye oksitlenmektedir. Bu dönüşüm 340 nm'de absorbansda azalma olarak izlenir.

GSH-Px aktivitesi, 1 mL'lik hacimde son konsantrasyonlar 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 7.0), 1 mM EDTA, 1 mM sodyum azid, 0.2 mM NADPH, 1 mM GSH, 0.5 IU/mL glutatyon redüktaz, 1.2 mM kümen hidroperoksit ve değişik oranlarda sulandırılmış postmitokondri fraksiyonu içerecek şekilde hazırlanmış ortamda tayin edilmektedir.

Ayıraçlar:

- 20 mL potasyum fosfat tamponu (125 mM, pH 7.0), 2.5 mL sodyum azid (130 mg/dL), 2.5 mL Na_2-EDTA (744 mg/dl), 5 mL NADPH (8.3 mg/5 mL) ve GSH (15.3 mg/5 mL) içeren havuz
- Glutatyon redüktaz (0.5 IU/mL)
- 12 mM kümen hidroperoksit

İşlem: 0.7 mL havuz alınarak spektrofotometre küvetlerine kondu. Üzerine 0.1 mL GSH-Redüktaz (0.5 IU) ve 0.1 mL 40 kez sulu karaciğer post mitokondri fraksiyonu eklendi. Daha sonra 0.1 mL 12 mM kümen hidroperoksit ilavesi ile reaksiyon başlatıldı ve spektrofotometrede absorbans azalması 340 nm'de izlendi. Sonuçlar NADPH'in ekstinksiyon katsayısı olan $6.22x10^3$ $M^{-1}cm^{-1}$'den yararlanılarak hesaplandı sonuçlar nmol/dk/mg protein olarak verildi.

GSH ve CDNB'nin konjugasyonu sonucu oluşan ürün için saptanmış olan ekstinksiyon katsayısı 9.6 $mM^{-1}cm^{-1}$ kullanıldı. Enzim etkisiyle olan konjugasyon sonucundan, spontan konjugasyon değerleri çıkarıldı ve sonuçlar nmol/dk/mg protein olarak belirtildi.

3.5.9. LDH Aktivitesinin Ölçümü

Kalp dokusundaki LDH (#E-BC-K046-M, LDH Activity Assay Kit, Elabscience, Huston, Texas, USA) aktivitesi ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntemiyle ölçüldü.

Yöntemin prensibi:

LDH koenzim I'i hidrojen taşıyıcı olarak kullanarak laktatın piruvata dönüşümünü kataliz etmektedir. Piruvat ise alkali çözeltide 2, 4-dinitrofenilhidrazin ile reaksiyona girer ve kırmızı-kahverengi olan piruvat dinitrofenilhidrazon oluşturmaktadır. Pirüvat konsantrasyonu

ile orantılı olarak renk şiddetindeki artışın absorbansı spektrofotometrik yöntem ile ölçülerek LDH aktivitesi hesaplanmaktadır.

Doku homojenatlarının hazırlanması:

20 mg kalp dokusu 180 µL soğuk PBS (0,01 M, pH 7,4) ile homojenize edildi. Homojenat 10000xg'de 10 dk, +4°C'de santrifüj yapıldı. Süpernatantlar buzda muhafaza edilerek deney çalışıldı.

Reaktiflerin hazırlanması:

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Optik yoğunluk ölçümünden 15 dakika önce cihaz ön ısıtma yapıldı.

2. Koenzim I çalışma solüsyonu: 1,33 mL distile su ile çözüldü. İyice karıştırılarak buzda muhafaza edildi.

3. Alkali solüsyon: Deneyden önce her kuyuya 200 µL olacak şekilde toplamda gerekli olan miktar hesaplandı. Distile su ile 10 kat seyreltilmiş çalışma solüsyonu hazırlandı.

4. Standart eğri hazırlanması: 2µmol/mL pirüvik asit solüsyonu distile su ile seyreltilerek 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 dilüsyon gradyanları hazırlandı.

Çalışma protokolü:

Mikroplaka kuyucuklarına standart eğri oluşturmak üzere 20 µL standart ve 5 µL distile su pipetlendi. Deney kuyucuklarına 20 µL doku supernatant, kontrol kuyucuklarına ise 20 µL doku supernatant ve 5 µL distile su eklendi. Tüm kuyucuklara 25 µL substrat tamponu ilave edildi. Yalnızca deney kuyucuklarına ise reaksiyonun gerçekleşmesi için koenzim I pipetlendi. Mikroplaka, karıştırıcıda çalkalanarak 37°C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı. Sonra üzerine 25 µL kromojen ajan pipetlendi ve tekrar 37°C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı. 200 µL alkali solüsyon ile tüm kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Renk oluşumu için 5 dk oda ısısında bekletildi. Optik yoğunluk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüldü. Oluşturulan standart eğri kullanılarak reaksiyon sisteminde 37°C'de 15 dk'da 1 g protein tarafından üretilen 1 µmol pirüvik asidin enzim miktarı hesaplandı.

3.6. İstatiksel İncelemeler

Araştırmanın verileri IBM SPSS 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı üzerinde analiz edildi. Araştırma gruplarını karşılaştırmak için kullanılacak parametrelere ait minimum, maksimum, aritmetik ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri gibi betimsel istatistikler

sunuldu. Parametreleri karşılaştırmada kullanılacak istatistiki testlere karar verebilmek için parametrelere ait verilere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak normallik analizi uygulandı. Veri dağılımlarının normal olduğu saptanan parametrelerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Veri dağılımlarının normal olmadığı saptanan parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis-H testi kullanıldı. Araştırma grupları arasındaki varyansın homojenliğini test için Levene testi kullanıldı ve varyansın homojen olduğu tespit edildiğinden Tukey Post Hoc testi tercih edildi. İstatistiki anlamlılık 0,05 düzeyinde arandı.

4. BULGULAR

4.1. Betimsel İstatistikler

Araştırmada incelenen üç grubun karşılaştırılması için kullanılacak olan dokuz parametreye ilişkin betimsel istatistikler aşağıda Tablo 7'de gösterildi. İstatistiklerin hesaplanması üç grubu oluşturan toplam 30 sıçana ait veriler üzerinden yapılmıştır.

Tablo 7. Karşılaştırmalarda Kullanılacak Parametrelere Ait Betimsel İstatistikler

Değişkenler	n	Min.	Max.	$\bar{X}$±Ss	Ortanca
TnI (pg/mL protein)	30	8,10	40,40	19,99±9,40	16,75
LDH (U/g protein)	30	1661,00	3539,00	2432,90±577,39	2234,00
ROS (RFU/mg protein)	30	124,70	869,20	416,91±230,44	374,70
TBARS (nmol/mg protein)	30	0,64	3,10	1,47±0,75	1,17
AOPP (nmol/mg protein)	30	27,00	60,50	40,25±8,29	40,55
FRAP (nmol/mg protein)	30	28,40	81,70	47,45±17,01	45,05
GSH (nmol/mg protein)	30	14,90	34,80	22,40±5,92	20,55
SOD (U/mg protein)	30	11,20	23,40	18,22±3,06	17,85
GPX (nmol/mg protein)	30	327,40	680,50	520,03±89,45	539,25

Tablo 7'deki bulgulara göre 30 sıçana ait en düşük Tnl değeri 8,10 iken en yüksek değer 40,40'tır. Tnl aritmetik ortalaması 19,99±9,40 ve ortanca değeri 16,75'tir. 30 sıçana ait en düşük LDH değeri 1661,00 iken en yüksek değer 3539,00'dır. LDH aritmetik ortalaması 2432,90±577,39 ve ortanca değeri 2234,00'dır. 30 sıçana ait en düşük ROS değeri 124,70 iken en yüksek değer 869,20'dir. ROS aritmetik ortalaması 416,91±230,44 ve ortanca değeri 374,70'dır. 30 sıçana ait en düşük TBARS değeri 0,64 iken en yüksek değer 3,10'dur. TBARS aritmetik ortalaması 1,47±0,75 ve ortanca değeri 1,17'dir. 30 sıçana ait en düşük AOPP değeri 27,00 iken en yüksek değer 60,50'dir. AOPP aritmetik ortalaması 40,25±8,29 ve ortanca değeri 40,55'dir. 30 sıçana ait en düşük FRAP değeri 28,40 iken en yüksek değer 81,70'dir. FRAP aritmetik ortalaması 47,45±17,01 ve ortanca değeri 45,05'tir. 30 sıçana ait en düşük GSH değeri 14,90 iken en yüksek değer 34,80'dir. GSH aritmetik ortalaması 22,40±5,92 ve ortanca değeri 20,55'tir. 30 sıçana ait en düşük SOD değeri 11,20 iken en yüksek değer 23,40'tır. SOD aritmetik ortalaması 18,22±3,06 ve ortanca değeri 17,85'tir. 30 sıçana ait en düşük GPX değeri

327,40 iken en yüksek değer 680,50'dir. GPX aritmetik ortalaması 520,03±89,45 ve ortanca değeri 539,25'tir.

4.2. Normallik Analizi

Araştırmada incelenen üç grubun karşılaştırılması için kullanılacak olan dokuz parametreye ait verilerin normal dağılıp dağılmadı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak analiz edildi ve bulgular Tablo 2'de gösterildi. Testlere ait istatistiklerin olasılık değeri (*p*) 0,05'in altında olması durumunda veri dağılımlarının normal olmadığı kabul edildi.

Tablo 8. Karşılaştırmalarda Kullanılacak Parametrelere Ait Normallik Analizi

Değişkenler	n	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
		Statistic	*p*	Statistic	*p*
TnI (pg/mL protein)	30	0,16	**0,04**	0,92	**0,02**
LDH (U/g protein)	30	0,16	**0,05**	0,90	**0,01**
ROS (RFU/mg protein)	30	0,17	**0,03**	0,91	**0,01**
TBARS (nmol/mg protein)	30	0,21	**0,00**	0,85	**0,00**
AOPP (nmol/mg protein)	30	0,14	0,11	0,96	0,35
FRAP (nmol/mg protein)	30	0,16	**0,05**	0,87	**0,00**
GSH (nmol/mg protein)	30	0,19	**0,01**	0,86	**0,00**
SOD (U/mg protein)	30	0,11	0,20	0,97	0,47
GPX (nmol/mg protein)	30	0,14	0,14	0,97	0,51

Tablo 8'deki bulgulara göre Tnl, LDH, ROS, TBARS, FRAP ve GSH parametrelerine ilişkin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri olasılık değerinin 0,05'in altında olduğu bulundu ve bu nedenle veri dağılımlarının normal olmadığı kabul edildi. AOPP, SOD ve GPX parametrelerine ilişkin Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri olasılık değerinin ise 0,05'in üstünde olduğu bulundu ve bu nedenle veri dağılımlarının normal olduğu kabul edildi. Araştırmada üç grubun karşılaştırılması yapılırken veri dağılımlarının normal olduğu saptanan parametreler için parametrik bir test olan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Veri dağılımlarının normal olmadığı saptanan parametreler için non-parametrik bir test olan Kruskal Wallis-H testi kullanıldı.

4.3. Araştırma Gruplarının Belirlenen Parametreler Açısından Karşılaştırmaları

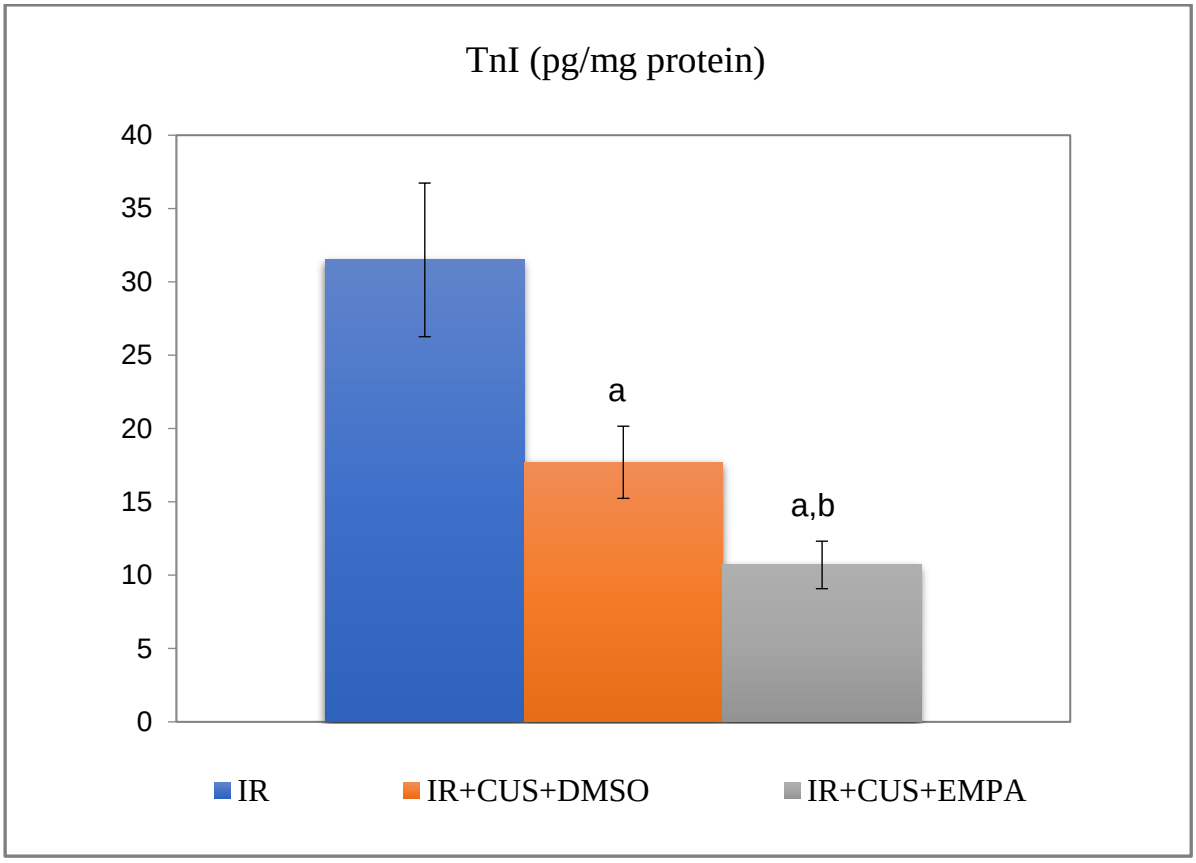
Araştırmada incelenen üç grubun belirlenen dokuz parametre açısından karşılaştırılması yapıldı ve elde dilen bulgular Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 9. Parametrelerin Araştırma Gruplarına Göre Karşılaştırmaları

	Gruplar	**n**	**X̄**	***KW/F***	***p***	
TnI (pg/mL protein)	IR [a]	10	31,50±5,25	25,81	**0,000**	a>b
	IR+CUS+DMSO [b]	10	17,77±2,46			a>c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	10,71±1,62			b>c
LDH (U/g protein)	IR [a]	10	3170,00±234,64	21,38	**0,000**	a>b
	IR+CUS+DMSO [b]	10	2173,40±257,32			a>c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	1955,30±144,94			
ROS (RFU/mg protein)	IR [a]	10	703,97±107,38	25,81	**0,000**	a>b
	IR+CUS+DMSO [b]	10	358,03±70,68			a>c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	188,74±36,48			b>c
TBARS (nmol/mg protein) Total	IR [a]	10	2,41±0,50	22,80	**0,000**	a>b
	IR+CUS+DMSO [b]	10	1,14±0,17			a>c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	0,87±0,16			
AOPP (nmol/mg protein)	IR [a]	10	46,04±8,82	4,58*	**0,019**	a>b
	IR+CUS+DMSO [b]	10	37,11±7,47			
	IR+CUS+EMPA [c]	10	37,59±5,63			
FRAP (nmol/mg protein)	IR [a]	10	32,72±3,10	20,67	**0,000**	a<c
	IR+CUS+DMSO [b]	10	42,24±8,14			b<c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	67,39±12,00			
GSH (nmol/mg protein)	IR [a]	10	17,51±1,46	22,01	**0,000**	a<c
	IR+CUS+DMSO [b]	10	20,55±1,91			b<c
	IR+CUS+EMPA [c]	10	29,15±5,13			
SOD (U/mg protein)	IR [a]	10	16,26±2,38	5,50*	**0,010**	a<c
	IR+CUS+DMSO [b]	10	18,17±3,04			
	IR+CUS+EMPA [c]	10	20,22±2,55			
GPX (nmol/mg protein)	IR [a]	10	484,07±90,92	1,38*	0,269	
	IR+CUS+DMSO [b]	10	527,74±83,43			
	IR+CUS+EMPA [c]	10	548,28±90,35			

* : ANOVA testine ait *F* değeri

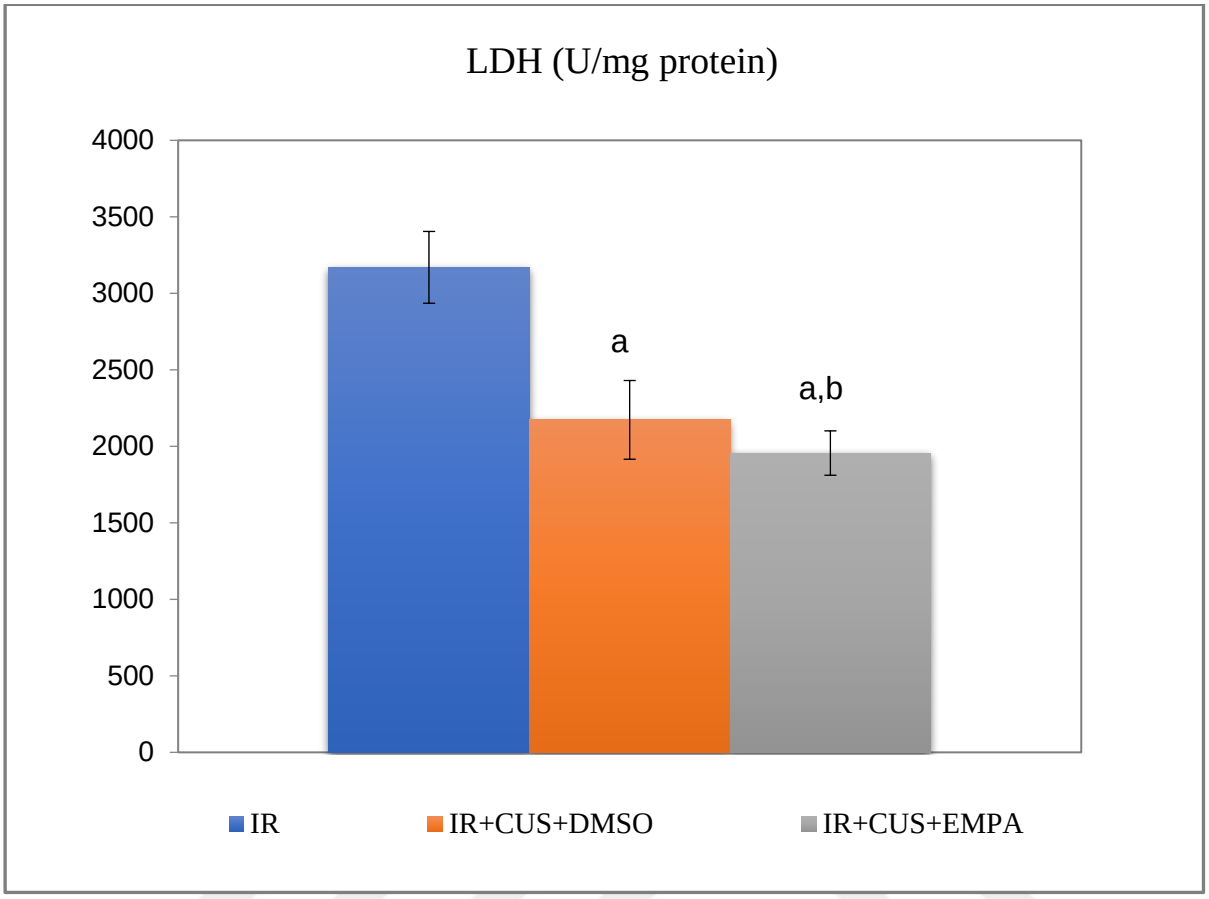
Tablo 9'daki bulgulara göre Tnl değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,001). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR grubunun Tnl değerinin IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA gruplarının Tnl değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi (p<0,05 ve p<0,001). Ayrıca, IR+CUS+DMSO grubunun Tnl değerinin IR+CUS+EMPA grubunun Tnl değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğu da saptandı (p<0,05). Tnl değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : p < 0,05 IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : p <0,05 IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 8. Tnl Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

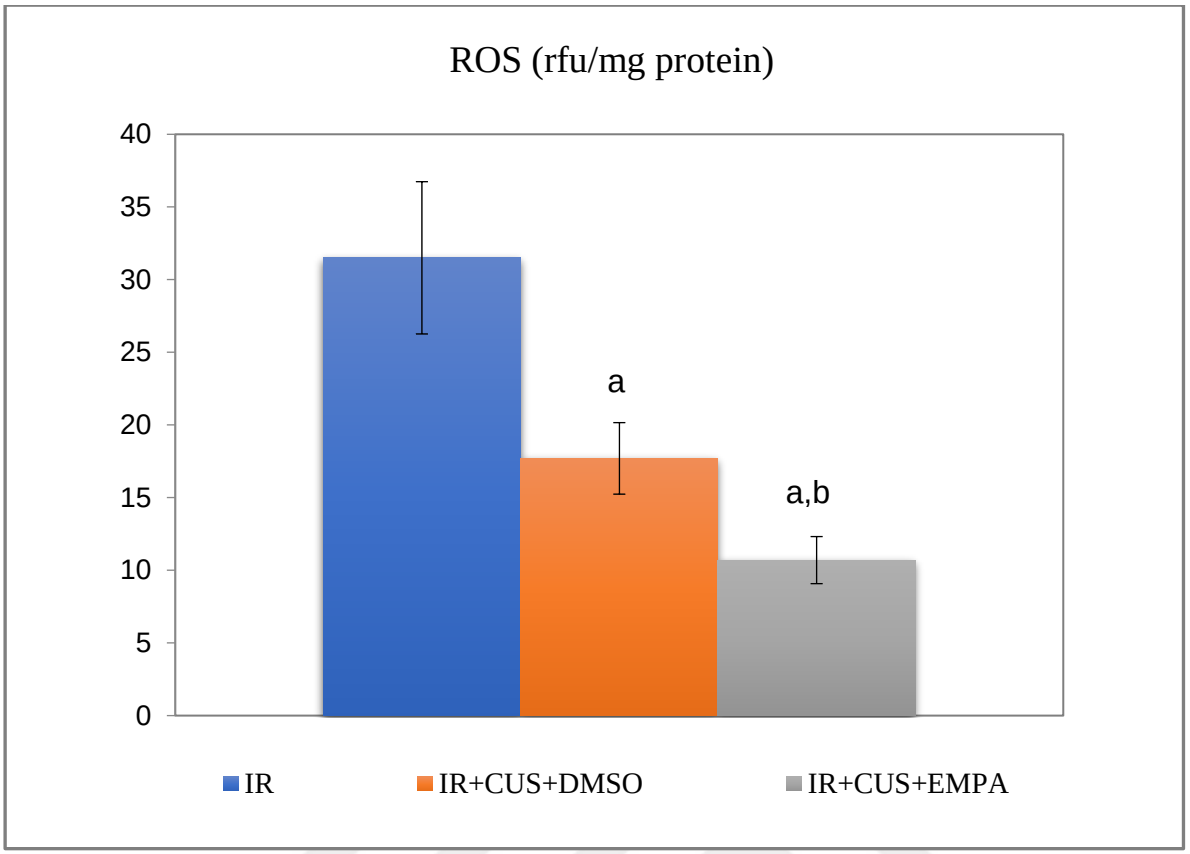
Tablo 10'daki bulgulara göre LDH değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,001). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR grubunun LDH değerinin IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA gruplarının LDH değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi (p<0,01 ve p<0,001). IR+CUS+DMSO grubunun LDH değeri ile IR+CUS+EMPA grubunun LDH değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). LDH değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : $p < 0,05$ IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : $p < 0,05$ IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 9. LDH Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

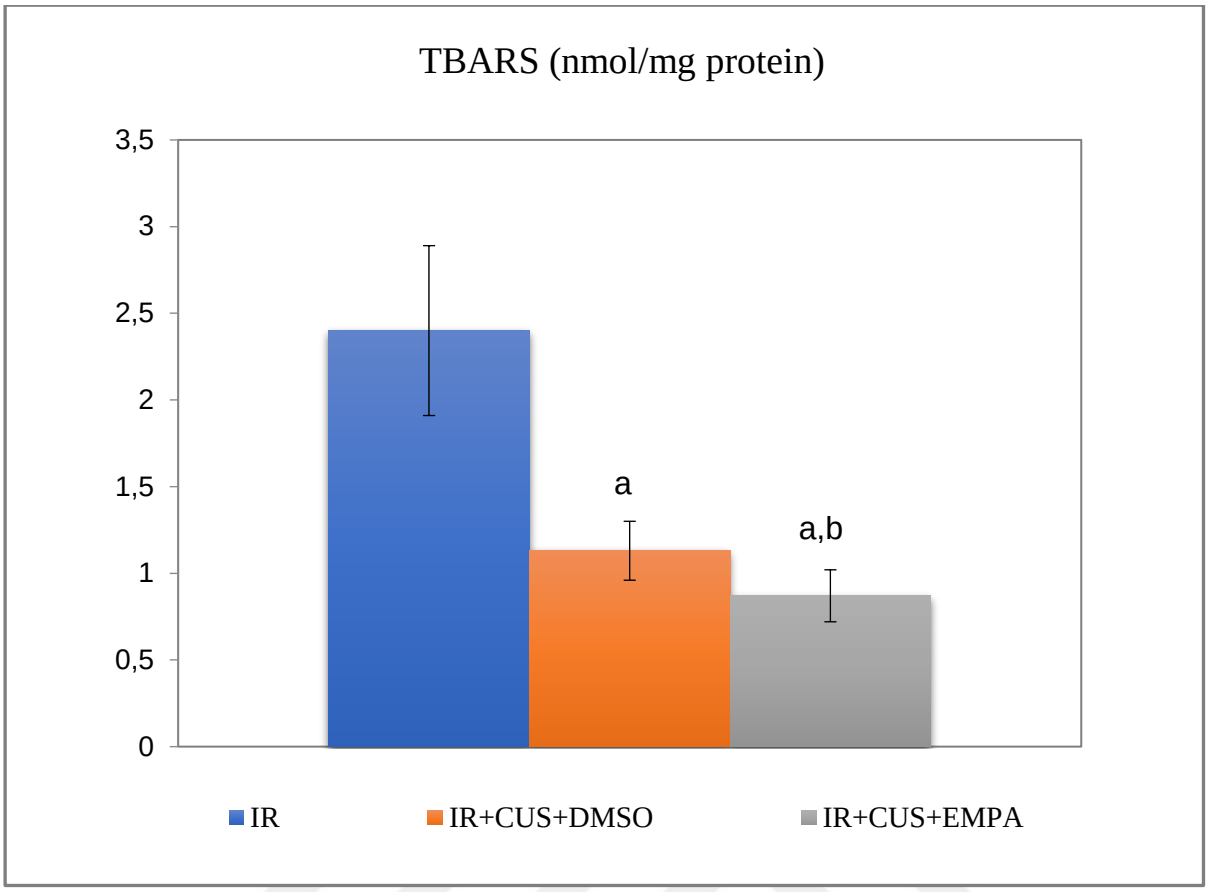
Şekil 9'daki bulgulara göre ROS değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR grubunun ROS değerinin IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA gruplarının ROS değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,05$ ve $p<0,001$). Ayrıca, IR+CUS+DMSO grubunun ROS değerinin IR+CUS+EMPA grubunun ROS değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğu da saptandı ($p<0,05$). ROS değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : p < 0,05 IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : p <0,05 IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 10. ROS Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

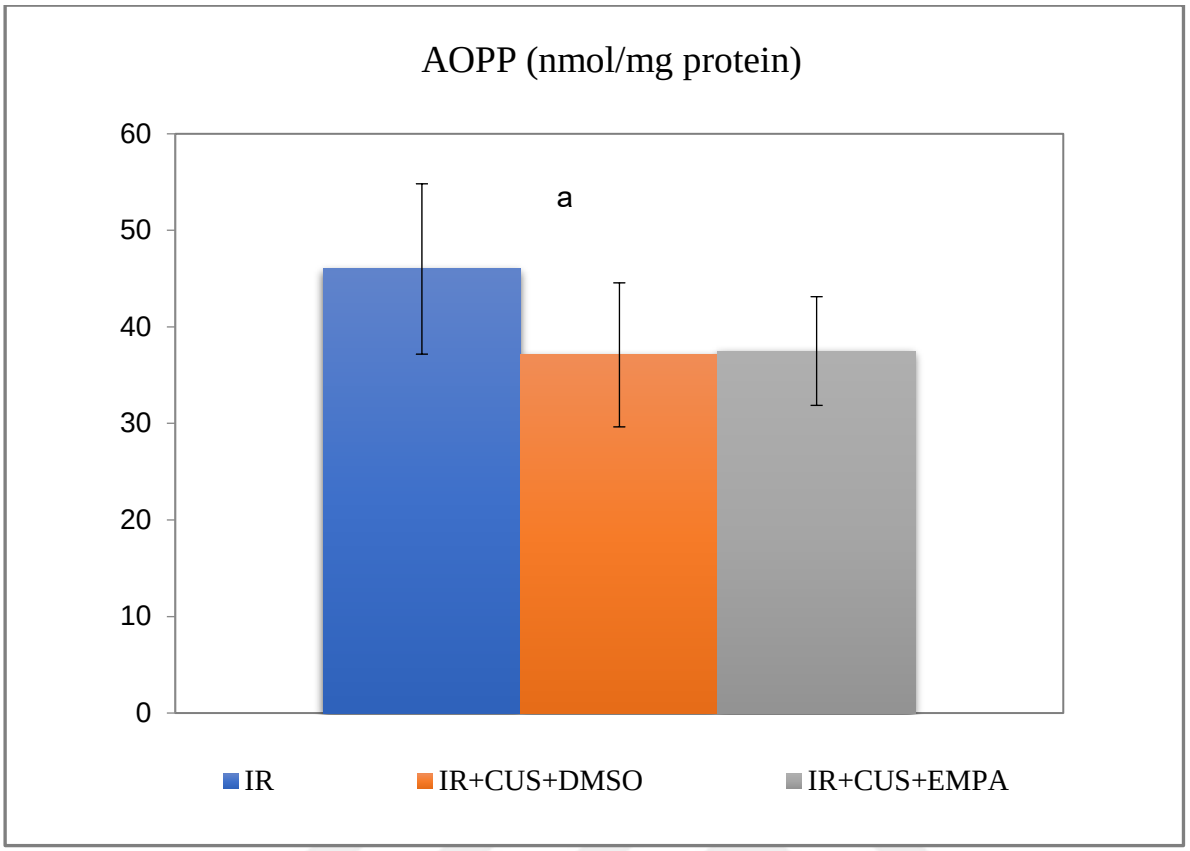
Şekil 10'daki bulgulara göre TBARS değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,001). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR grubunun TBARS değerinin IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA gruplarının TBARS değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi (p<0,05 ve p<0,001). IR+CUS+DMSO grubunun TBARS değeri ile IR+CUS+EMPA grubunun TBARS değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). TBARS değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : $p < 0,05$ IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : $p < 0,05$ IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 11. TBARS Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

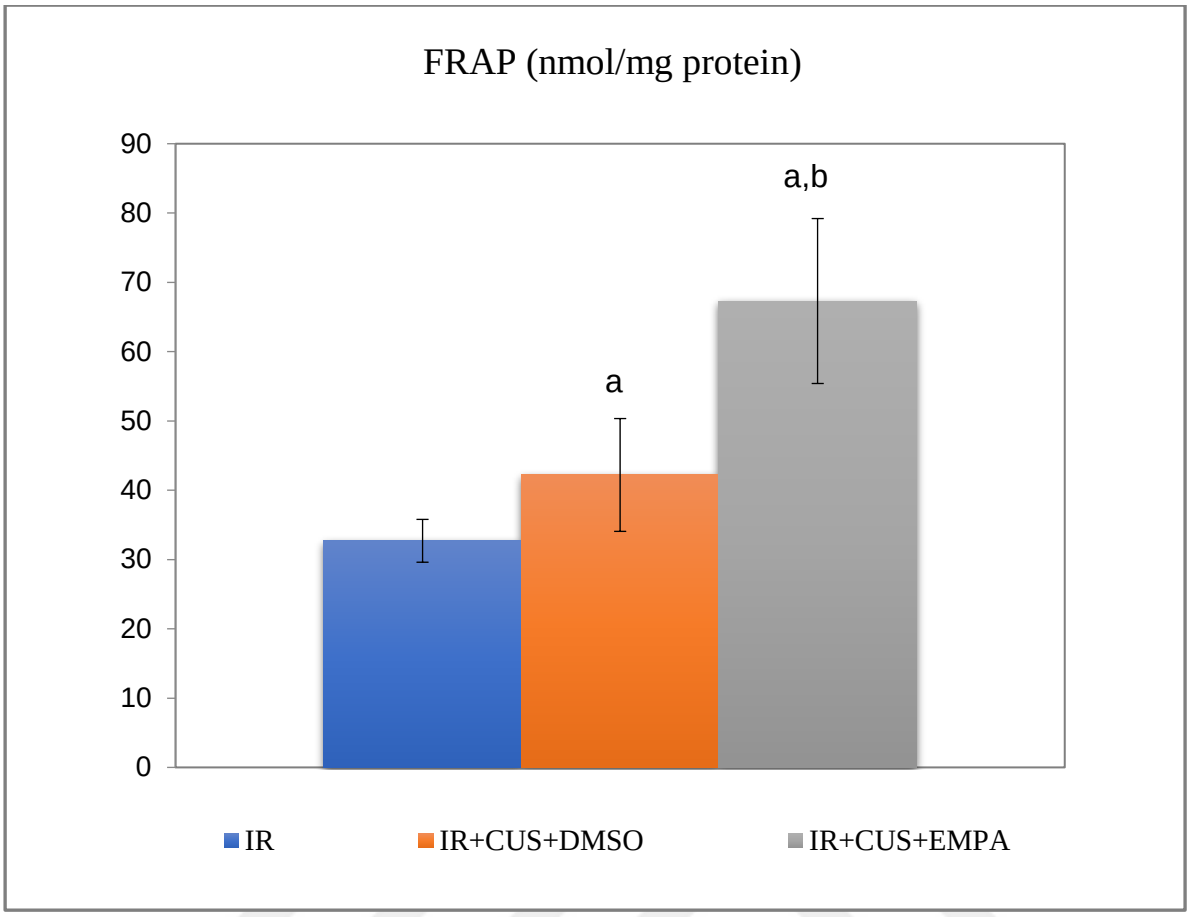
Şekil 11'deki bulgulara göre AOPP değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR grubunun AOPP değerinin IR+CUS+DMSO grubunun AOPP değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,05$). IR grubunun AOPP değeri ile IR+CUS+EMPA grubunun AOPP değeri arasında ve IR+CUS+DMSO grubunun AOPP değeri ile IR+CUS+EMPA grubunun AOPP değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). AOPP değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : $p < 0,05$ IR grubu ile karşılaştırıldığında;

Şekil 12.AOPP Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

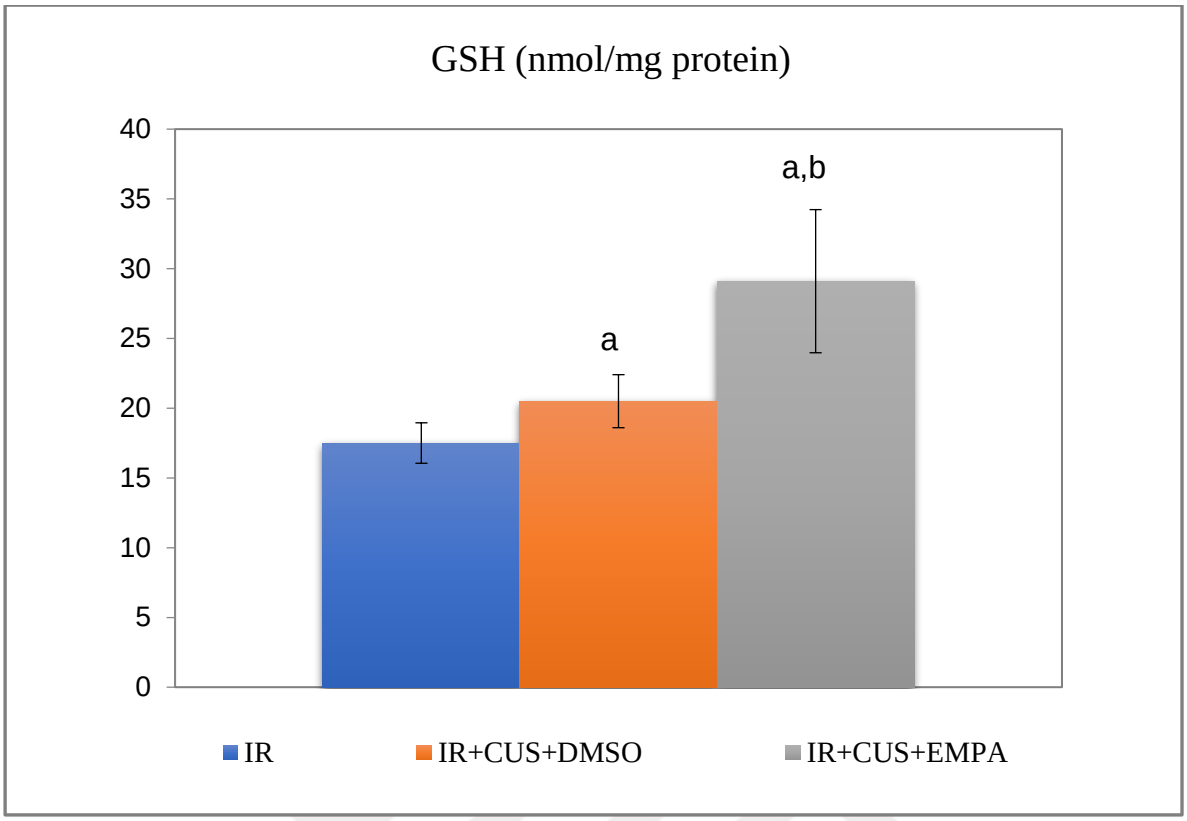
Şekil 3'teki bulgulara göre FRAP değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR+CUS+EMPA grubunun FRAP değerinin IR ve IR+CUS+DMSO gruplarının FRAP değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,001$ ve $p<0,05$). IR grubunun FRAP değeri ile IR+CUS+DMSO grubunun FRAP değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). FRAP değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : p < 0,05 IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : p <0,05 IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 13. FRAP Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

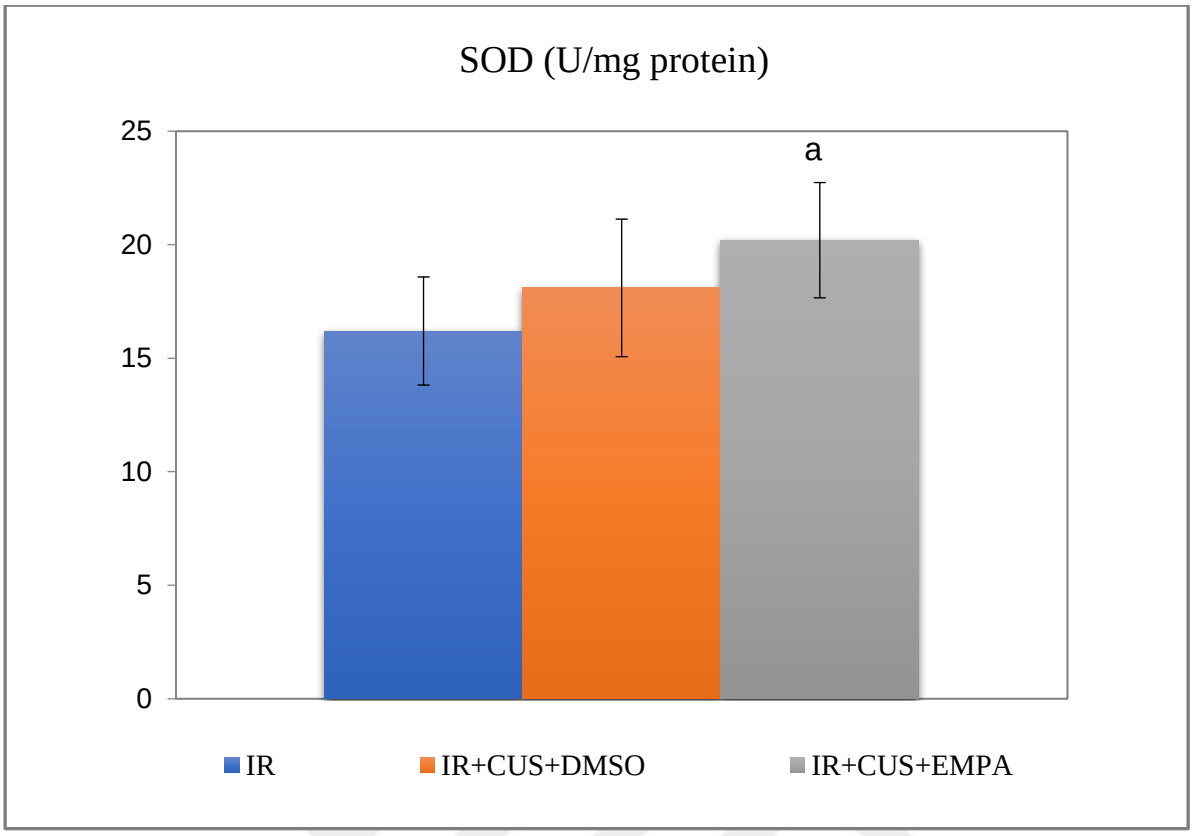
Tablo 3'teki bulgulara göre GSH değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,001). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR+CUS+EMPA grubunun GSH değerinin IR ve IR+CUS+DMSO gruplarının GSH değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi (p<0,001 ve p<0,05). IR grubunun GSH değeri ile IR+CUS+DMSO grubunun GSH değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05). GSH değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : $p < 0,05$ IR grubu ile karşılaştırıldığında;
b : $p < 0,05$ IR+CUS+DMSO grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 14. GSH Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

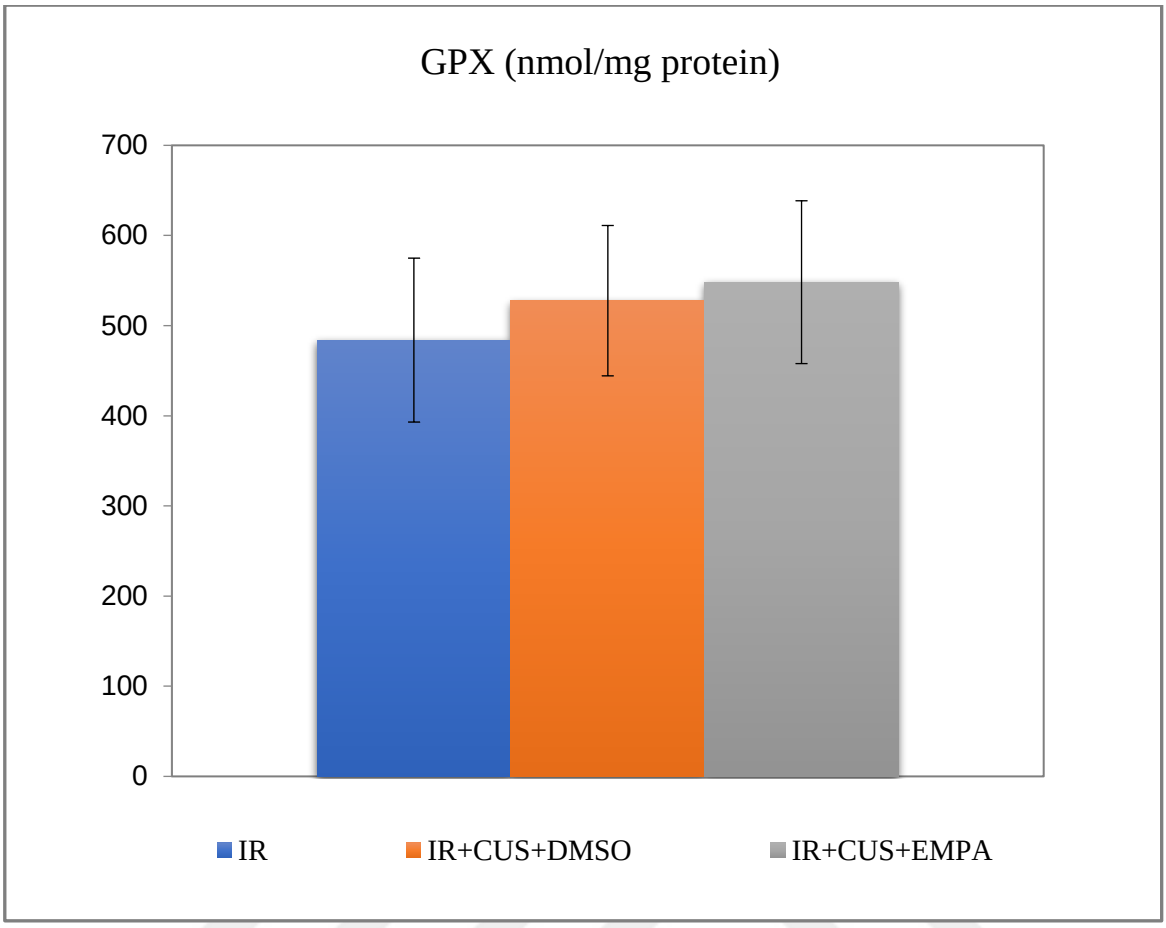
Tablo 3'teki bulgulara göre SOD değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$). Hangi ikili gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu gösteren Post Hoc analizleri IR+CUS+EMPA grubunun SOD değerinin IR grubunun SOD değerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu gösterdi ($p<0,01$). IR grubunun SOD değeri ile IR+CUS+DMSO grubunun SOD değeri arasında ve IR+CUS+DMSO grubunun SOD değeri ile IR+CUS+EMPA grubunun SOD değeri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). SOD değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



a : $p < 0,05$ IR grubu ile karşılaştırıldığında;

Şekil 15. SOD Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

Tablo 3'teki bulgulara göre GPX değeri açısından IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). IR, IR+CUS+DMSO ve IR+CUS+EMPA gruplarının GPX değeri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. GPX değerlerinin araştırma gruplarına göre dağılım grafiği aşağıda Şekil X'de gösterilmiştir.



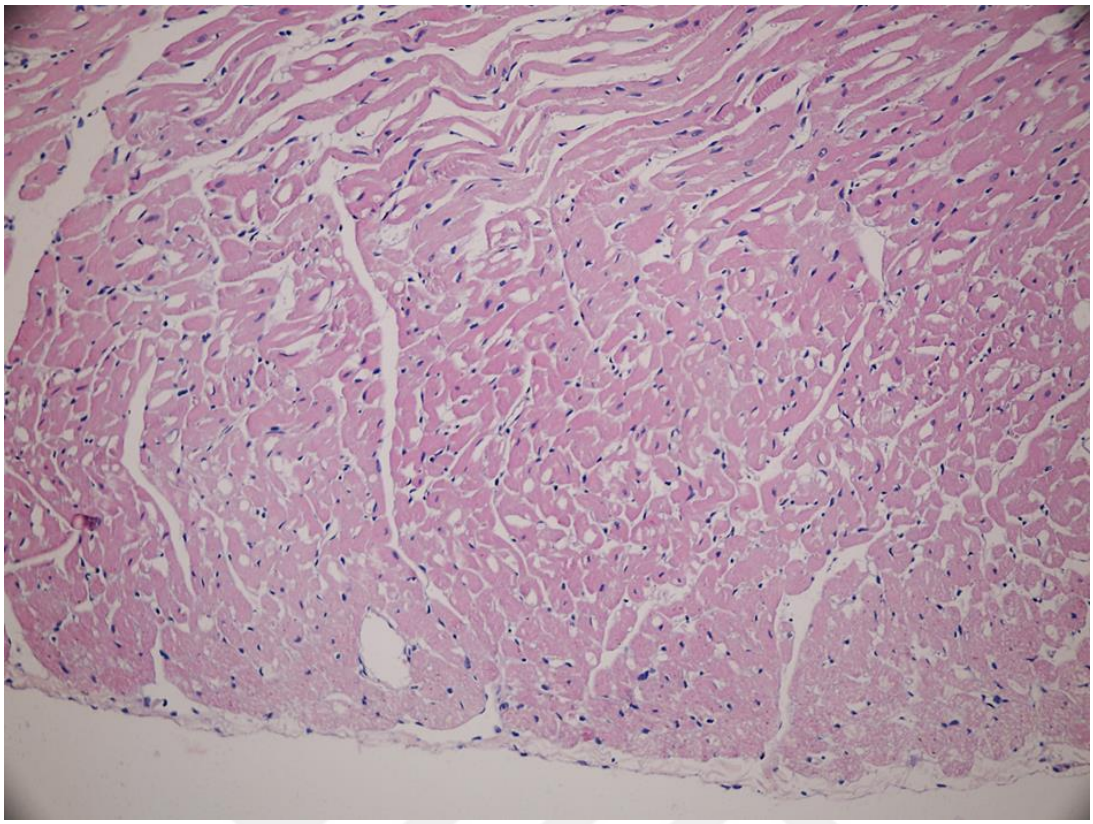
Şekil 16. GPX Değerlerinin Araştırma Gruplarına Göre Ortalamaları

4.4. Işık Mikroskopu Bulguları

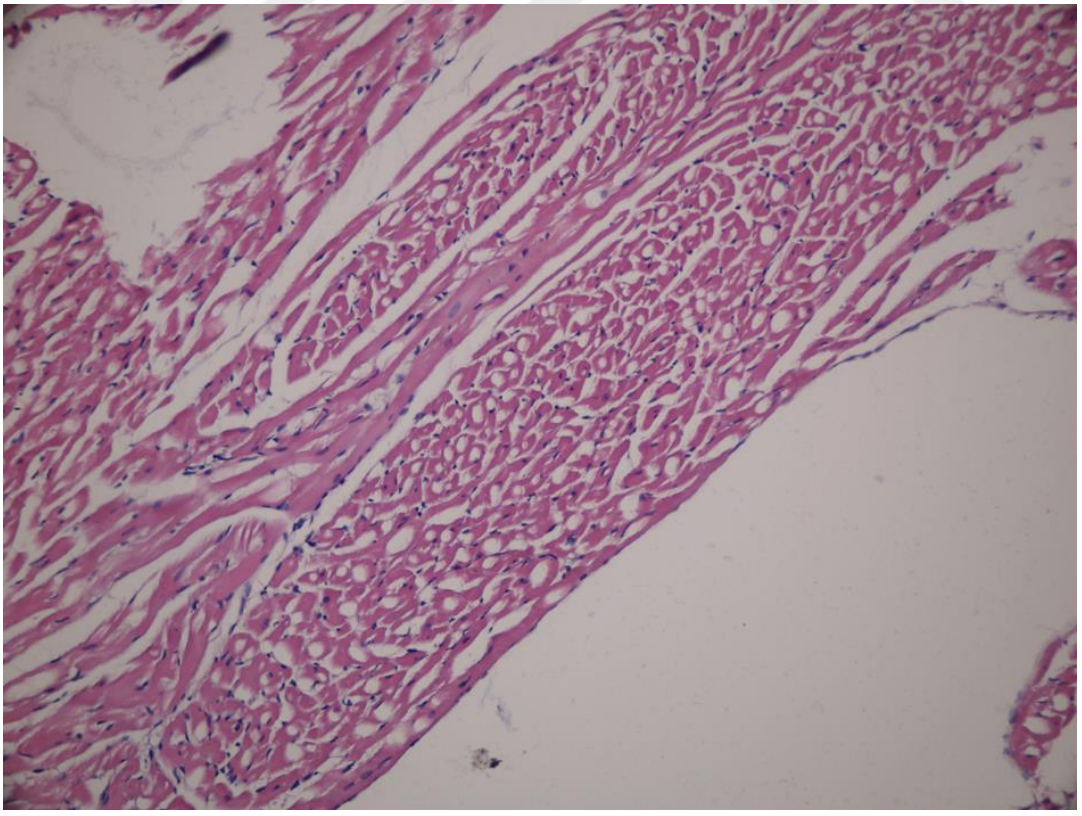
Gönderilen parçalar %10'luk tamponlanmış formalinde 3 gün süreyle fikse edilmiştir. Fiksasyonun ardından rutin doku takibinden geçirilen parçalardan hazırlanan parafin bloklardan alınan 3 mikron kalınlığında kesitler hematoksilen – eozin ile boyanıp ışık mikroskobuyla incelendi.

IR grubu;

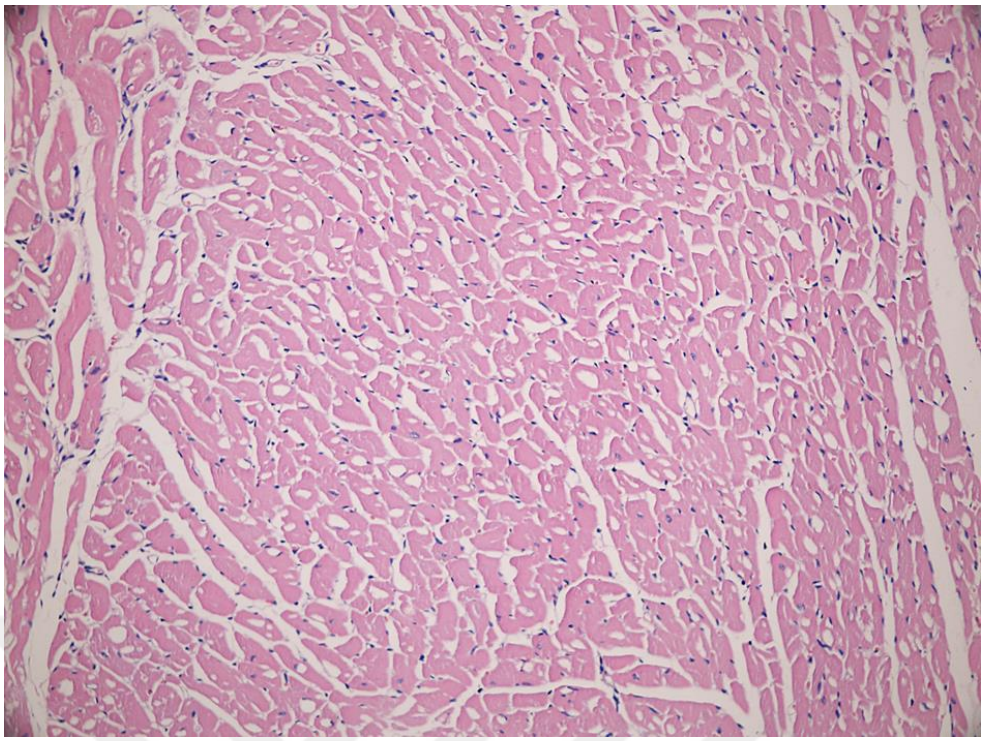
Kontrol grubu (IR) hayvanlarda myositlerde pek çok alanda hidropik dejenerasyon, sitoplazmalarında vakuoluzasyon izlenmektedir. Bir çok alanda kas lifleri düzensiz seyirlidir ve hücrelerin sitoplazmik sınırları net olarak seçilememektedir (Şekil X, Şekil X ve Şekil X).



Şekil 17. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (1) [H&E X200]



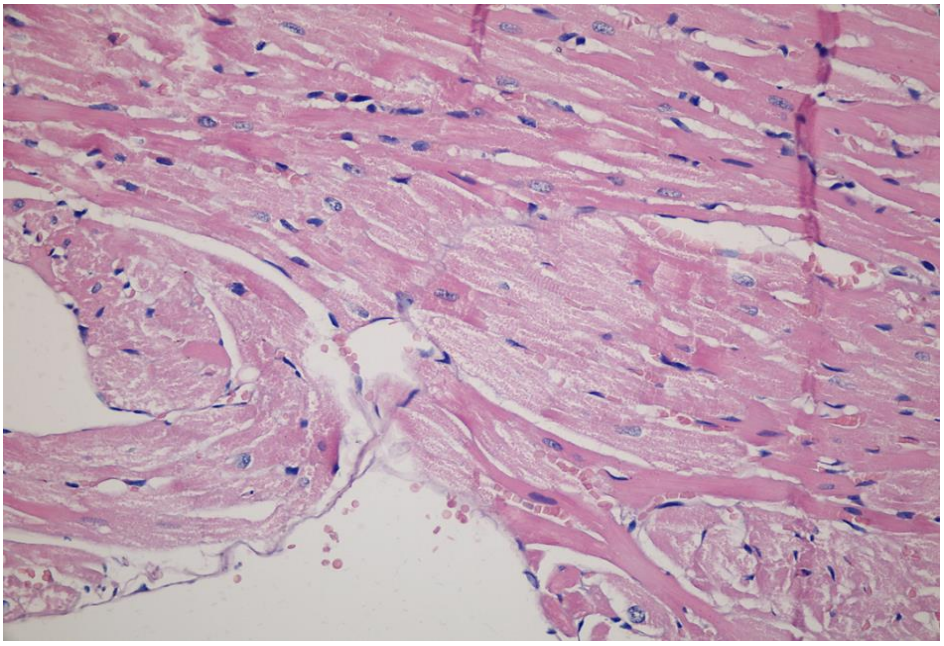
Şekil 18. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (2) [H&E X200]



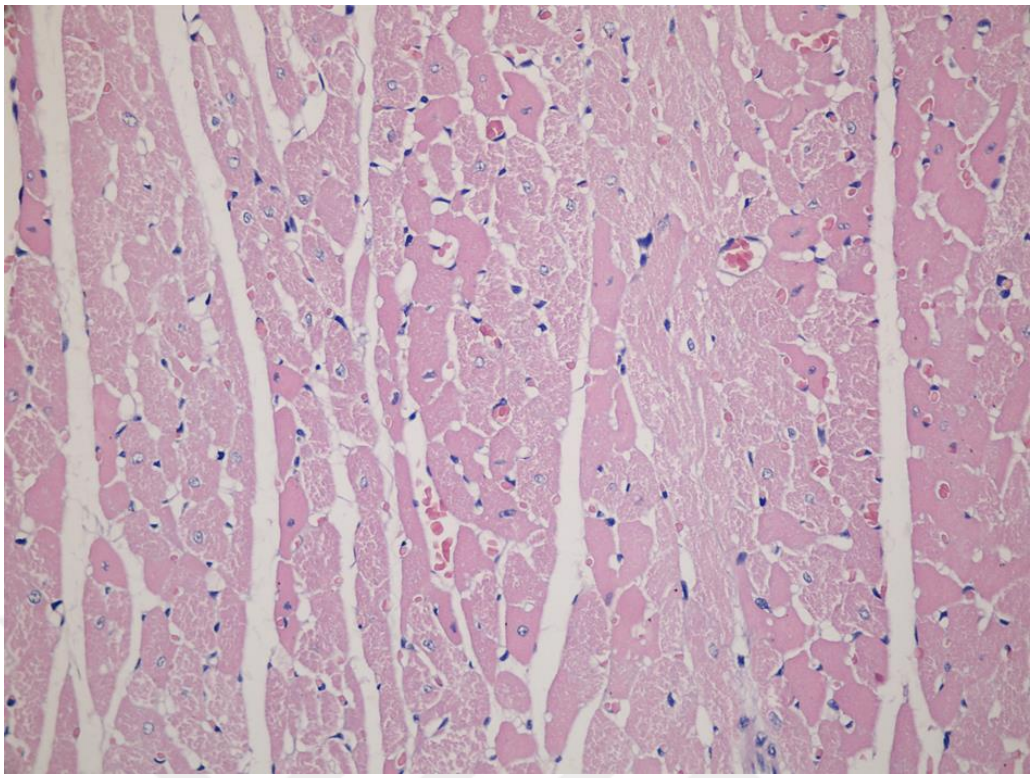
Şekil 19. IR Grubundan Sıçanlarda Geniş Alanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücreler ve Sitoplazmalarda Vakuoller (3) [H&E X200]

IR+CUS+DMSO grubu;

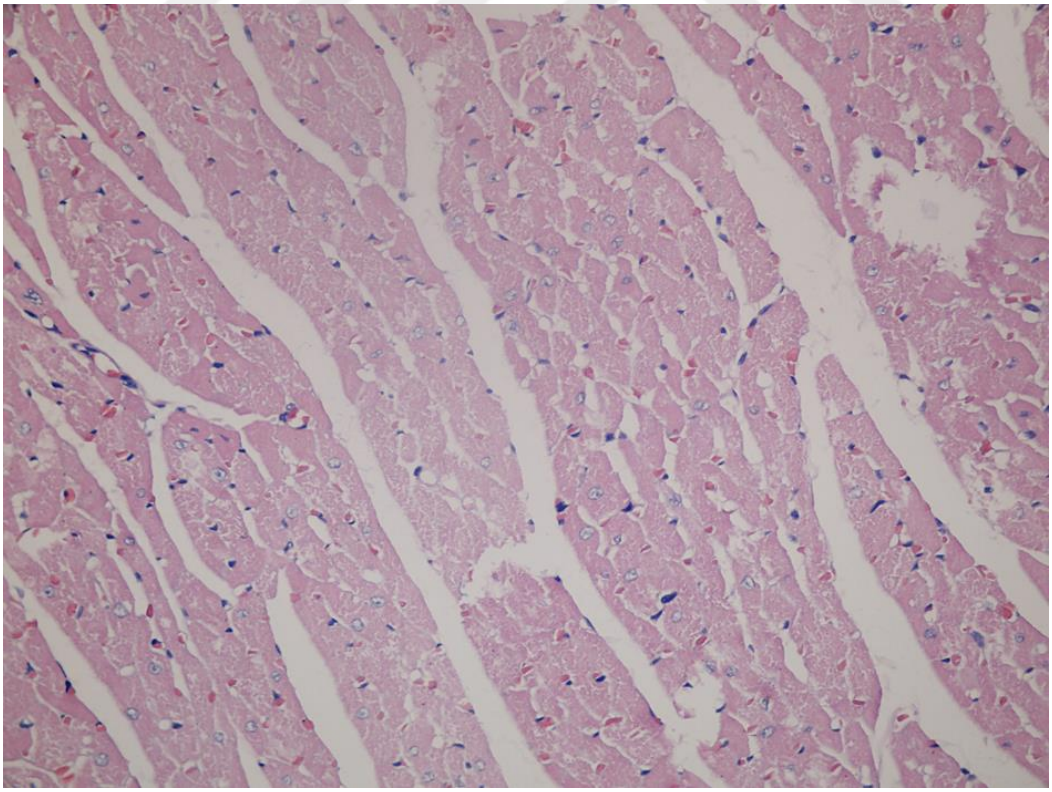
IR+CUS+DMSO grubunda benzer değişiklikler daha dar alanlarda görülmektedir. Geniş alanlarda vakoullenmeye varmayan hidropik dejenrasyon görünümü mevcuttur. Pek çok alanda korunmuş kas hücreleri görülmektedir (Şekil X, Şekil X ve Şekil X).



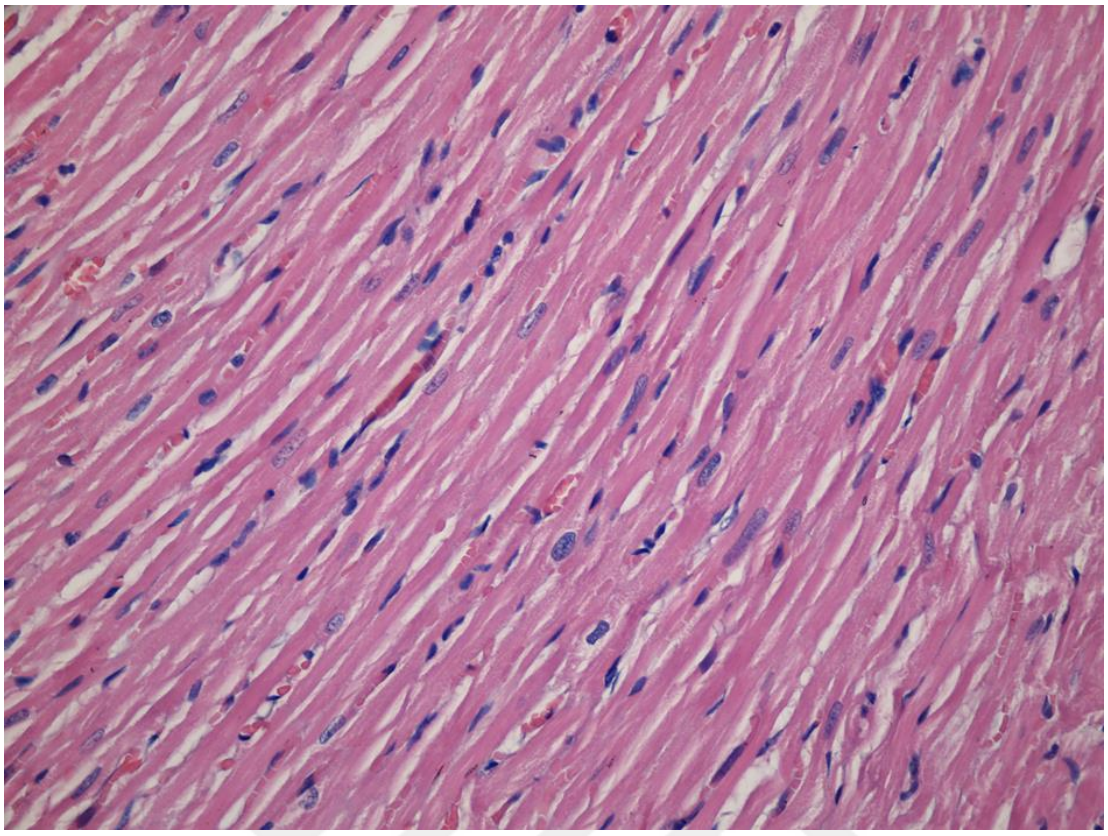
Şekil 20. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (1) [H&E X400]



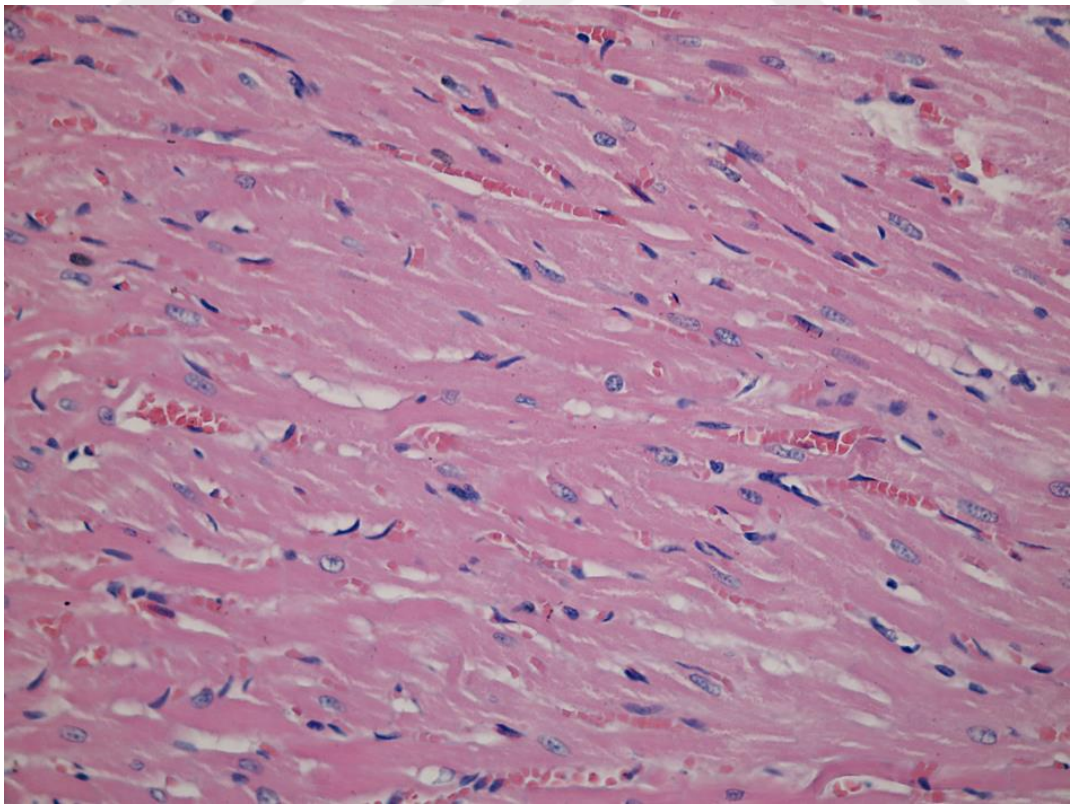
Şekil 21. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (2) [H&E X400]



Şekil 22. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Hücre Grupları (3) [H&E X400]



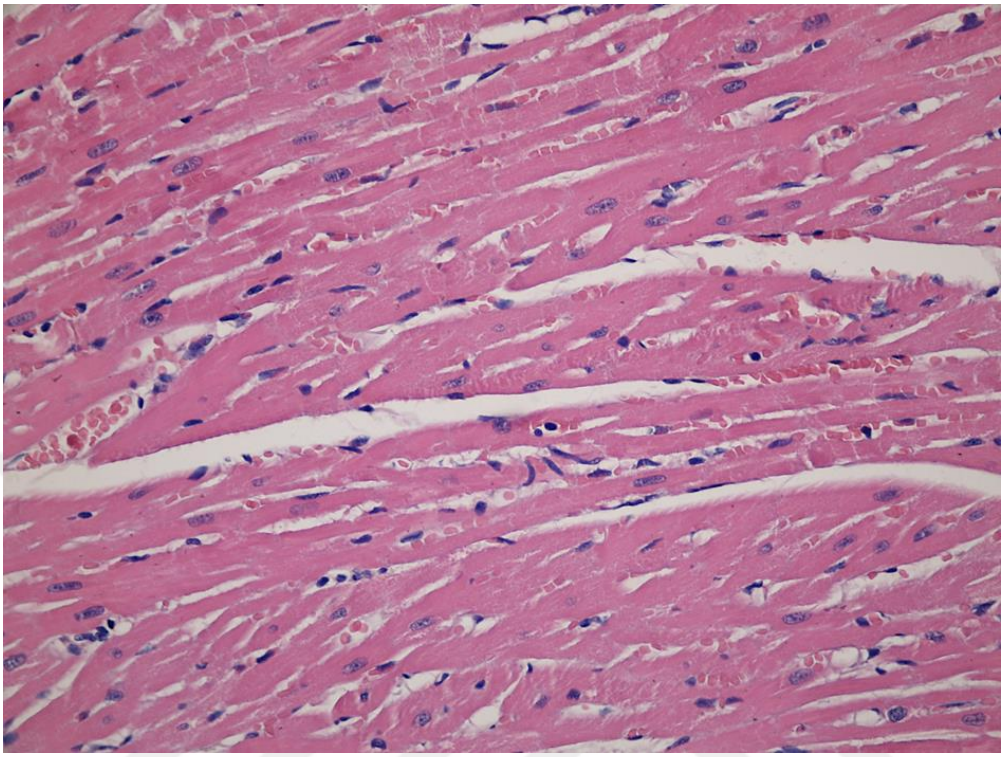
Şekil 23 X: IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (1) [H&E X400]



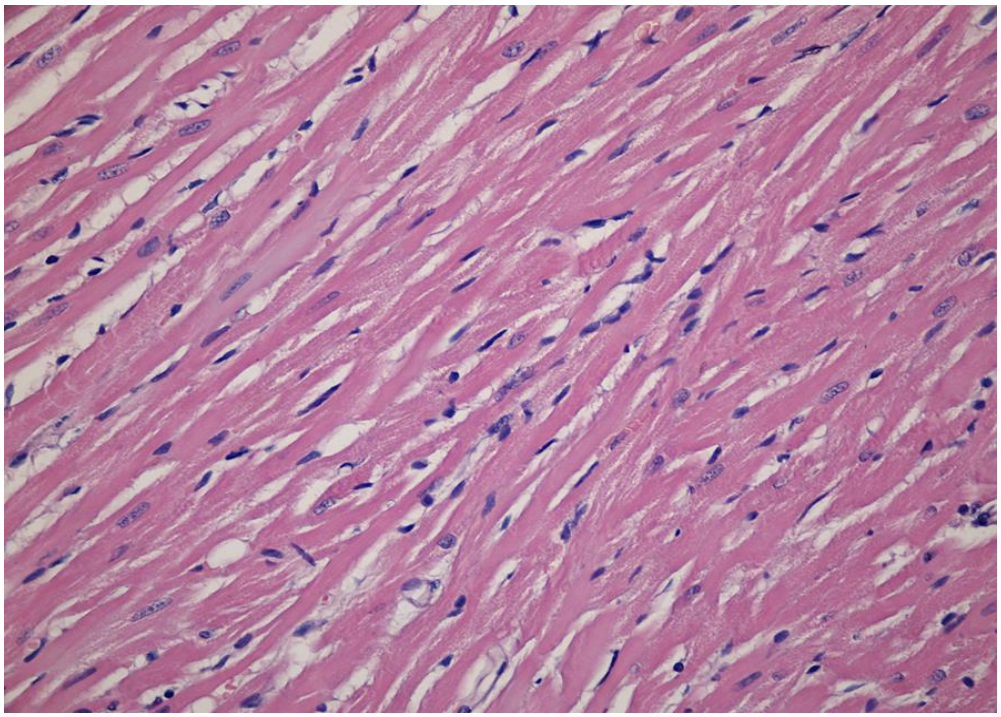
Şekil 24. IR+CUS+DMSO Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (2) [H&E X400]

IR+CUS+EMPA grubu;

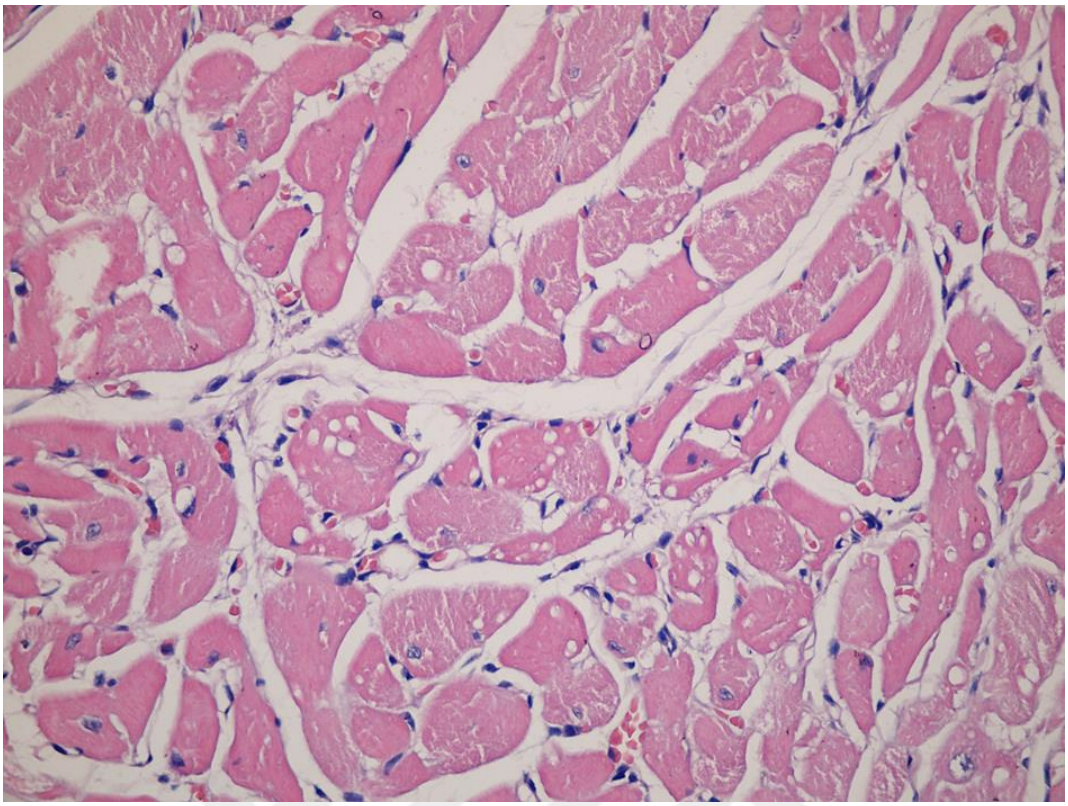
IR+CUS+EMPA grubunda ise kas lifleri genellikle doğal yapıdadır. Dar alanlarda hidropik dejenerasyona uğramış hücreler seçilmektedir (Şekil X, Şekil X ve Şekil X).



Şekil 25. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (1) [H&E X400]



Şekil 26. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Doğal Görünümünde Korunmuş Kas Hücreleri (2) [H&E X400]



Şekil 27. IR+CUS+EMPA Grubundan Sıçanlarda Küçük Bir Alanda Hidropik Dejenerasyon Gösteren Kas Hücreleri [H&E X400]

5. TARTIŞMA

İskemi süresi donör kalplerinin korunması ve nakil başarısı açısından önemli bir etkendir. Bu nedenle iskemi süresini etkileyen faktörleri belirlemek önemlidir. Bu bağlamda bu deneysel çalışmada donör kalplerin iskemiğe toleransının artırılmasını incelemek amaçlandı. Wistar Albino cinsi 30 erkek sıçan randomize olarak 10'ar bireylik üç gruba ayrılmıştır. Eşit koşullarda tutulan ve opere edilen sıçanların kalpleri çıkarıldı. Operasyon sırasında insulin iğnesi aracılığı ile kontrol grubu olarak atanan gruba (IR) Custodiol verilirken birinci deney grubuna (IR+CUS+DMSO) Custodiol ve DMSO, ikinci deney grubuna ise (IR+CUS+EMPA) Custodiol , DMSO ve Empagliflozin verildi. Üç grup sıçandan alınan kalpler 24 saat 4^0C de belirli solüsyonlar içerisinde muhafaza edildi. IR grubu sadece Custodiol solüsyonunda, IR+CUS+DMSO grubu Custodiol ve DMSO solüsyonunda ve IR+CUS+EMPA grubu ise Custodiol , DMSO ve Empagliflozin solüsyonunda bekletildi. Bu üç gruptan alınan doku örnekleri hem biyokimyasal olarak hem de ışık mikroskopu altında incelendi. Biyokimyasal incelemede Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD ve GPX parametrelerine ilişkin değerler ölçüldü. Yapılan ölçümlerden elde edilen verilerin normallik analizi ve gruplar arasındaki varyansların homojenliği testleri yapıldıktan sonra ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak üç gruba ait Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD ve GPX değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği incelendi. Bu incelemeden elde edilen sonuçlarla ışık mikroskopu incelemesinden elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Araştırmada çalışma gruplarının GPX değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadı tespit edildi. Bu bulgu, DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpları dokuları ile uygulanmayan dokuların GPX değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı, dolayısıyla DMSO ve Empagliflozin'in GPX değeri açısından belirleyici olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Araştırmada çalışma gruplarının Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD değerleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi. DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların Tnl değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve hem sadece Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların Tnl değerlerinin hem de Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların Tnl değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların Tnl değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların Tnl değerlerinin Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların Tnl değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna

ulaşıldı. Bu bulgu, DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda Tnl değerlerini düşürmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların LDH değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve hem sadece Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların LDH değerlerinin hem de Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların LDH değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların LDH değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda LDH değerlerini düşürmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların ROS değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve hem sadece Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların ROS değerlerinin hem de Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların ROS değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların ROS değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların ROS değerlerinin Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların ROS değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda ROS değerlerini düşürmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların TBARS değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve hem sadece Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların TBARS değerlerinin hem de Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların TBARS değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların TBARS değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda TBARS değerlerini düşürmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların AOPP değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların AOPP değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların AOPP değerlerinden anlamlı biçimde daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, DMSO'nun sıçan kalpleri dokusunda AOPP değerlerini düşürmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların FRAP değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların FRAP değerlerinin hem sadece Custodiol uygulanan hem de Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların FRAP değerlerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğu

sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, birlikte uygulanan DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda FRAP değerlerini yükseltmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların GSH değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların GSH değerlerinin hem sadece Custodiol uygulanan hem de Custodiol ve DMSO uygulanan dokuların GSH değerlerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, birlikte uygulanan DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda GSH değerlerini yükseltmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

DMSO ve Empagliflozin uygulanan sıçan kalpleri dokuları ile uygulanmayan dokuların SOD değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu ve Custodiol, DMSO ve Empagliflozin uygulanan dokuların SOD değerlerinin sadece Custodiol uygulanan dokuların SOD değerlerinden anlamlı biçimde daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu bulgu, birlikte uygulanan DMSO ve Empagliflozin'in sıçan kalpleri dokusunda SOD değerlerini yükseltmek açısından etkili olduğu şeklinde yorumlandı.

Araştırmanın DMSO ve Empagliflozin'in Tnl, LDH, ROS, TBARS, AOPP, FRAP, GSH, SOD ve GPX parametreleri üzerindeki etkilerine ilişkin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; sıçan kalbi dokularına DMSO uygulanmasının Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta etkili olduğu, ancak GPX, FRAP, GSH ve SOD değerleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı anlaşıldı. Sıçan kalbi dokularına DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta ve FRAP, GSH ve SOD değerlerini artırmakta etkili olduğu, ancak GPX değeri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı anlaşıldı.

Araştırmanın biyokimya bulguları ışık mikroskopuyla elde edilen bulgular tarafından da desteklendi. Sadece Custodiol uygulanan sıçan kalbi dokularında geniş alanlarda hidropik dejenerasyon gösteren hücreler ve sitoplazmalarda vakuoller görülürken Custodiol ve DMSO birlikte uygulandığı sıçan kalbi dokularında vakoullenmeye varmayan hidropik dejenrasyon ve pek çok alanda korunmuş kas hücreleri gözlemlendi. En iyi sonuçların elde edildiği Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulandığı sıçan kalbi dokularında ise kas liflerinin genellikle doğal yapıda olduğu ve dar alanlarda hidropik dejenerasyona uğramış hücreler olduğu gözlemlendi.

Araştırmanın bulguları, kalp dokusuna Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının iskemi süresi üzerinde anlamlı etkilerinin olabileceğine işaret etmektedir.

Literatür incelendiğinde DMSO ve Empagliflozin birlikte kullanıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır. Ancak, DMSO ve Empagliflozin ayrı ayrı uygulaması üzerine araştırmaların

yapıldığı ve olumlu etkilerin rapor edildiği gözlemlenmektedir. DMSO uygulanması üzerine yapılan araştırmalardan örnekler aşağıda kronolojik sırayla sunulmuştur.

Ganote, Sims ve Safavi (1982) tarafından yapılan araştırmada DMSO'nun sıçan kalpleri üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmış ve DMSO'nun oksijen kaynaklı kreatin kinaz salınımının (02-CK) büyüklüğünü büyük ölçüde azalttığı ve kasılma bantlarının oluşumuyla hücreleri şiddetli kontraktür gelişiminden koruduğu tespit edilmiştir [132]. Shlafer, Kane ve Kirsh (1982) tarafından tavşanlarla yapılan deneysel araştırmada DMSO uygulamasının solunum hızlarını, solunum kontrolünü ve oksidatif fosforilasyon hızlarını önemli ölçüde iyileştirdiği ve esasen iskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan mitokondriyal değişiklikleri önlediği bulunmuştur. Araştırmada düşük konsantrasyonlarda DMSO'nun kriyoprotektif konsantrasyonlara ihtiyaç duyulmadığında dondurulmamış durumda organ korumasına yararlı bir yardımcı olarak hizmet edebileceği sonucuna ulaşılmıştır [133]. Jacob ve de la Torre (2009) tarafından yapılan çalışmada DMSO uygulamasının doku hasarı ve organ sistemlerinin bozulmasıyla sonuçlanan tıbbi bozuklukların tedavisinde yararlı olabilecek bazı farmakolojik etkileri olduğuna vurgu yapılmıştır. Bu etkiler; DMSO'nun bozulmuş kan akışı üzerindeki bildirilen etkileri, ölümcül NMDA-AMPA aktivasyonuna yol açabilecek aşırı glutamat salınımından kaynaklanan sitotoksisitenin baskılanması, hasarlı hücrelere sitotoksik Na ve Ca girişinin kısıtlanması, doku faktörünün (TF) tromboza katkıda bulunmasının engellenmesi, intrakraniyal basıncın, doku ödeminin ve inflamatuar reaksiyonların azaltılması ve koroner, periferik ve serebral dolaşımın aterosklerozuna yol açabilen vasküler düz kas hücresi göçünün ve çoğalmasının inhibisyonu şeklinde sıralanmıştır. DMSO'nun tek başına veya diğer sinerjistik moleküllerle birlikte kullanıldığında, kardiyak sistemine zarar veren veya daha fazla zarar verebilecek patolojik komplikasyonları nötralize ettiği veya azalttığı bildirilmiştir [134]. Parisi vd. (2010) tarafından yapılan deneysel araştırmada DMSO'nun biyolojik profilini daha iyi tanımlamak için, sol ön inen koroner arter ligasyonundan kaynaklanan sıçanlarda akut miyokard enfarktüsünün in vivo modelindeki etkisini araştırılmıştır. Bulgular, DMSO'nun kardiyak hasarı önemli ölçüde azalttığını ve akut miyokardiyal enfarktüs modelinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [135]. Pedersen vd. (2015) tarafından domuzlarla yapılan deneysel araştırmada Terapötik anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahip organik bir çözücü olan DMSO ile iskemi sonrası reperfüzyonun, bir domuz miyokardiyal iskemi/reperfüzyon modelinde MVO ve IMH gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, iskemik reperfüzyon sırasında uygulanan DMSO içeren bir çözücü ile reperfüzyon, domuz miyokardiyal iskemik/reperfüzyon modelinde IMH ve MVO'ya karşı koruma sağladığını göstermiştir [136]. Kant, Jangir ve Kumar (2020) tarafından sıçanlarla yapılan

deneysel araştırmada topikal DMSO'nun yara bölgesindeki granülasyon dokusu üzerinde oluşturduğu brüt etkileri ve histopatolojik değişiklikleri incelenmiştir. Araştırmada, DMSO ile tedavi edilen grubun kontrol grubuna kıyaslandığında sırasıyla daha yüksek ve daha düşük ince kolajen ve kalın kolajen lif fraksiyonu gösterdiği ve böylede DMSO'nun yara iyileşmesinin erken evrelerinde yara kapanmasını kolaylaştırdığı ve daha sonraki evrelerinde yara kapanmasını geciktirdiği sonucuna ulaşılmıştır [137].

Literatürde önceden yapılmış araştırmalar DMSO'nun olumlu etkilerini rapor ettikleri gibi Empagliflozinin olumlu etkilerini de rapor etmektedirler. Empagliflozin uygulanması üzerine yapılan araştırmalardan örnekler aşağıda kronolojik sırayla sunulmuştur.

Lu vd. (2019) tarafından farelerle yapılan çalışmada Empagliflozin tedavisinin hipoksi koşulları altında kardiyomiyosit kasılmasını önemli ölçüde iyileştirdiği ve ex vivo kalp perfüzyon sisteminde iskemi sonrası iyileşmeyi artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, in vivo miyokard enfarktüsü ölçümü, Empagliflozin tedavisinin iskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan miyokard enfarktüsü boyutunu önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır [138]. Ekici vd. (2019) tarafından yapılan araştırmada sıçanlarda isoproterenol ISO kaynaklı miyokard enfarktüsünde koruyucu etkisi ortaya konmayı çalışılmış sıçan kalplerine uygulanan Empagliflozinin Tnl, LDH, SOD ve GPX düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur [139]. Cai vd. (2019) tarafından yapılan araştırmada Empagliflozinin mitofajiyi artırarak kardiyak mikrovasküler I/R hasarını azaltmakta etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır [140]. Seefeldt vd. (2021) tarafından sıçanlarla yapılan araştırmada Empagliflozin uygulamasının in vivo IS'yi azaltmakta ve LV disfonksiyonunu hafifletmekte etkili olduğu bulunmuştur [141]. Quagliariello vd. (2021) tarafından yapılan araştırmada Empagliflozinin, anti-apoptotik ve anti-fibrotik etkilerle sonuçlanan NLRP3 inflamazomu ve MyD88 ile ilişkili yolların analizi yoluyla doksorubisin ile tedavi edilen diyabetli olmayan farelerin miyokardiyal suşu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bulgular, Empagliflozin NLRP3 ve MyD88 ile ilişkili yolların katılımı yoluyla doksorubisinle tedavi edilen farelerde ferroptoz, fibrozis, apoptoz ve inflamasyonu azalttığını ve bunun sonucunda kardiyak fonksiyonlarda önemli iyileşmeler sağlandığını göstermiştir [142]. Hu vd. (2021) tarafından Erkek Sprague Dawley sıçanlarıyla yapılan deneysel araştırmada empagliflozinin miyokardiyal iskemi/reperfüzyon kaynaklı kardiyak aritmi ve ani kardiyak ölüm üzerindeki etkisini incelemek amaçlanmıştır. Bulgular, empagliflozinin miyokardiyal ani kardiyak ölüme karşı duyarlılığı ortadan kaldırdığını, I/R hasarından sonra reperfüzyon kaynaklı aritmilere karşı duyarlılığı azalttığını ve reperfüzyon hasarından sonra kardiyak ERK1/2'nin fosforilasyonunu artırdığını göstermiştir [143]. Deng vd. (2022) tarafından sıçan kalpleri üzerine yapılan araştırmada Empagliflozin uygulanan

sıçanlarda hem sağkalım hem de LV fonksiyonunda önemli bir artış olduğu, akut hiperglisemiye eşlik eden MI'li sıçanlarda sınır kardiyak dokusunun fibrozunu ve otofajisini zayıflattığı, otofaji seviyesini inhibe ederek daha önemli bir kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu ve kardiyomiyosit otozlisini kurtararak otofajik hücre ölümünü azaltan kardiyoproteksiyon sağladığı tespit edilmiştir [144]. Wang vd. (2022) tarafından farelerle yapılan deneysel araştırmada renal I/R hasarı üzerinde Empagliflozinin renoprotektif etkileri incelenmiştir. Bulgular, MPA uygulamasının serum kreatinin ve üre düzeylerini düşürdüğünü, tübüler hasarı hafiflettiğini, renal proinflamatuar sitokin ekspresyonunu azalttığını ve hasarlı böbreklerde apoptozu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu sonuçlar Empagliflozinin renal I/R hasarına karşı koruyucu bir rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır [145]. Zou vd. (2022) tarafından yapılan araştırmada Empagliflozinin miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarı (I/R) sırasında mikrovasküler korumadaki rolü incelenmiştir. Bulgular, Empagliflozinin miyokardiyal I/R hasarı sırasında DNA-PKcs/Fis1/mitokondriyal fizyon yolunu inhibe ederek mikro damarları koruyabileceğini göstermiştir [146].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kalp nakillerinde iskemi süresini etkileyen faktörleri incelemek için Wistar Albino cinsi 30 erkek sıçanın bir kontrol ve iki deney grubuna randomize atandığı bu araştırmada hem biyokimyasal veriler hem de ışık mikroskopu verileri kalp dokusuna Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının iskemi süresi üzerinde anlamlı etkilerinin olduğunu göstermiştir. Sadece Custodiol uygulanmasıyla karşılaştırıldığında Custodiol ve DMSO birlikte uygulanmasının sıçan kalbi dokularında Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta etkili olduğu saptandı. Sadece Custodiol uygulanmasıyla karşılaştırıldığında Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının Tnl, LDH, ROS, TBARS ve AOPP değerlerini azaltmakta ve FRAP, GSH ve SOD değerlerini artırmakta etkili etkili olduğu saptandı. Işık mikroskopu bulgularının da biyokimyasal bulguları desteklediği görüldü. Sadece Custodiol uygulanmasıyla ve Custodiol ve DMSO birlikte uygulanmasıyla karşılaştırıldığında Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulandığı sıçan kalbi dokularının en iyi sonuçları verdiği bu gruptaki kas liflerinin genellikle doğal yapıda olduğu ve dar alanlarda hidropik dejenerasyona uğramış hücreler olduğu gözlemlendi. Araştırmanın bu bulgularına dayanılarak, donör kalbi muhafaza etmek ve kalp nakillerinde başarıyı artırmak için donör kalbe Custodiol, DMSO ve Empagliflozin birlikte uygulanmasının etkili olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Bu çalışma donör kalp kısıtlılığı nedeniyle iskemik sürece maruz kalmış kalplerin kullanılabilmesi amacıyla histopatolojik ve biiyokimyasal değerlendirmenin yapıldığı bir ön çalışmadır.Bu çalışmanın reperfüze edilen kalplerin değerlendirildiği yeni çalışmalara yol açması,iskemik kalbin donör kalp naklinde kullanılması açısından ümit verici olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cesaretti, M., et al., Cold ischemia time in liver transplantation: An overview. World J Hepatol, 2024. 16(6): p. 883-890.
2. Banner, N.R., et al., The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. Transplantation, 2008. 86(4): p. 542-7.
3. Tang, P.C., et al., Determining optimal donor heart ischemic times in adult cardiac transplantation. J Card Surg, 2022. 37(7): p. 2042-2050.
4. Opelz, G. and P.I. Terasaki, Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. Transplantation, 1982. 33(1): p. 64-8.
5. Peters-Sengers, H., et al., Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. Transplant Direct, 2019. 5(5): p. e448.
6. Brink, J.G. and J. Hassoulas, The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town - with reference to : the operation. A human cardiac transplant : an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. Cardiovasc J Afr, 2009. 20(1): p. 31-5.
7. Javier, M., E.M. Javier Delmo, and R. Hetzer, Evolution of heart transplantation since Barnard's first. Cardiovasc Diagn Ther, 2021. 11(1): p. 171-182.
8. Bilal, M.S. and T. Sarıoğlu, İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 1992. 1(2): p. 118-126.
9. Braunwald, E. and R. Kloner, The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation, 1982. 66(6): p. 1146-1149.

10. Briceño T, J. and T. Runge, Tubing spallation in extracorporeal circuits. An in vitro study using an electronic particle counter. The International journal of artificial organs, 1992. 15(4): p. 222-228.
11. Buket, S., Engin, Ç., Uç, H., Ayık, M.F. , Kardiyopulmoner Bypass. Vol. Cilt 1. 2013: Mn Medikal&Nobel.
12. Jin, Z.-G., et al., Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. Circulation research, 2000. 87(9): p. 789-796.
13. Maynes, E.J., et al., Domino heart transplant following heart-lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg, 2020. 9(1): p. 20-28.
14. Brandt, E.J., et al., Impact of left ventricular assist devices and heart transplants on acute myocardial infarction and heart failure mortality and readmission measures. PLoS One, 2020. 15(3): p. e0230734.
15. Jain, A., et al., Left Ventricular Assist Device Thrombosis Is Associated With an Increase in the Systolic-to-Diastolic Velocity Ratio Measured at the Inflow and Outflow Cannulae. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. 31(2): p. 497-504.
16. Guglin, M., et al., Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. J Am Coll Cardiol, 2020. 75(12): p. 1471-1487.
17. Gupta, T. and S.R. Krim, Cardiac Transplantation: Update on a Road Less Traveled. Ochsner J, 2019. 19(4): p. 369-377.
18. Dew, M.A., et al., The Approach to the Psychosocial Evaluation of Cardiac Transplant and Mechanical Circulatory Support Candidates. Curr Heart Fail Rep, 2019. 16(6): p. 201-211.
19. Khush, K.K., Donor selection in the modern era. Annals of Cardiothoracic Surgery, 2017. 7(1): p. 126-134.

20. Guidetti, F., et al., Treatment of Advanced Heart Failure—Focus on Transplantation and Durable Mechanical Circulatory Support: What Does the Future Hold? Heart Failure Clinics, 2021. 17(4): p. 697-708.
21. Ahmad, K., J.L. Pluhacek, and A.W. Brown, Ex Vivo Lung Perfusion: A Review of Current and Future Application in Lung Transplantation. Pulm Ther, 2022. 8(2): p. 149-165.
22. Copeland, H., et al., Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. J Heart Lung Transplant, 2023. 42(1): p. 7-29.
23. Rydén, L., et al., Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J, 2007. 28(1): p. 88-136.
24. Doğu, M.H., et al., Pamukkale Medical Journal, 2015(1): p. 19-22.
25. Satman, I., et al., Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology, 2013. 28(2): p. 169-180.
26. Masharani, U. and M.S. German, Chapter 17. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus, in Greenspan’s Basic & Clinical Endocrinology, 9e, D.G. Gardner and D. Shoback, Editors. 2011, The McGraw-Hill Companies: New York, NY.
27. Atlas, D., International diabetes federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. 33(2).
28. Fonseca, V. and J. John-Kalarickal, Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, genetics, pathogenesis, and clinical manifestations. Principles of diabetes mellitus, 2010: p. 203-220.
29. Ak, K., Kardiyopulmoner bypass ve optimal koşulları. içinde: Dönmez A, editör. Kalp ve anestezi, 2015. 1: p. 121-40.
30. DEMİR, A., Miyokard Korumasının Patofizyolojisi. 2018.

31. Voorhees, A.P. and H.C. Han, Biomechanics of Cardiac Function. Compr Physiol, 2015. 5(4): p. 1623-44.
32. Santana, L.F., E.P. Cheng, and W.J. Lederer, How does the shape of the cardiac action potential control calcium signaling and contraction in the heart? J Mol Cell Cardiol, 2010. 49(6): p. 901-3.
33. Fukushima, A., et al., Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets. Curr Pharm Des, 2015. 21(25): p. 3654-64.
34. Nagoshi, T., et al., Optimization of cardiac metabolism in heart failure. Curr Pharm Des, 2011. 17(35): p. 3846-53.
35. Bertero, E. and C. Maack, Metabolic remodelling in heart failure. Nature Reviews Cardiology, 2018. 15(8): p. 457-470.
36. EK, K., Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Diyabetik Retinopati Ve/ Veya Diyabetik Nefropati Varlığının Sarkopeni Üzerine Etkileri. 2021, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi: Ankara.
37. Watson, J.C. and P.J.B. Dyck. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and symptom management. in Mayo Clinic Proceedings. 2015. Elsevier.
38. Parving, H.-H., L. Tarnow, and P. Rossing, Genetics of diabetic nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology, 1996. 7(12): p. 2509-2517.
39. Makinası–Ekstrakorporeal, S.O.K.A., Dolaşım. Duran E.(Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, 2004: p. 1047-1074.
40. Aykaç, Z. and B. Bilgili, The important points to anesthesiologist in cardiac physiology. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg, 2015. 21(4): p. 157-161.

41. Baartscheer, A., et al., Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na(+) through inhibition of the cardiac Na(+)/H(+) exchanger in rats and rabbits. Diabetologia, 2017. 60(3): p. 568-573.
42. Satoh, K., H. Shimokawa, and B.C. Berk, Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. Circ J, 2010. 74(11): p. 2249-56.
43. Perrucci, G.L., et al., Peptidyl-prolyl isomerases: a full cast of critical actors in cardiovascular diseases. Cardiovascular Research, 2015. 106(3): p. 353-364.
44. Doğan, M.S., S. Doğan, and E. Yılmaz, Koroner arter hastalığının değerlendirimesinde adenozin-stres kardiyak MR perfüzyon incelemesinin rolü. Abant Medical Journal, 2013. 2(3): p. 265-273.
45. Blonde, L., et al., Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Postgraduate medicine, 2016. 128(4): p. 371-380.
46. Maruyama, Y., D.J. Chambers, and M. Ochi, Future perspective of cardioplegic protection in cardiac surgery. J Nippon Med Sch, 2013. 80(5): p. 328-41.
47. Atay, Y., F. Okur, and M. Ayık, Kalp cerrahisinde myokard korunması. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN medikal&Nobel, Özyurt Matbaacılık, 2013. 2(1): p. 181-201.
48. Chambers, D.J. and H.B. Fallouh, Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. Pharmacol Ther, 2010. 127(1): p. 41-52.
49. Akgün, S., Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Duran, E. Kalp Damar Cerrahisi. İstanbul. Çapa Tıp Kitabevi.(1091-1106), 2004.
50. ARAL, A., Aralıklı İzotermik Kan Kardiyoplejisinin, AralıklıSoğuk Kan Kardiyoplejisi ile Karşılaştırılması veKardiyak Troponin I (CtnI) Salınımına olan Etkisi. Turkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Surgery, 2002. 3(2): p. 106-114.

51. Tapar, H., et al., Retrospective Evaluation of Different Cardioplegic Solutions in Open Heart Surgery. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg, 2011. 17(4): p. 81-90.
52. Kloner, R.A., K. Przyklenk, and P. Whittaker, Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. Circulation, 1989. 80(5): p. 1115-27.
53. Ekim, H., Y.K. Yılmaz, and M. Ekim, Izotermik Hiperkalemik Kan Kardiyoplejisinin Myokard Korunmasinda Önemi. Bozok Tıp Dergisi, 2015. 5(2): p. 56-64.
54. Sa, M. and A. Güler, Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. Anatolian Journal of Clinical Investigation, 2008. 2.
55. Özocak, O., et al., Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda n-asetil sisteinin miyokardiyal reperfüzyon hasarını önlemedeki rolü. Abant Medical Journal, 2014. 3(2): p. 138-144.
56. Minasian, S.M., et al., Myocardial protection against global ischemia with Krebs-Henseleit buffer-based cardioplegic solution. J Cardiothorac Surg, 2013. 8: p. 60.
57. Türköz, R., A. Baltalarli, and M. Şağban, Normothermic Blood Cardioplegia. Turk Kardiyol Dern Ars, 1994. 22(2): p. 125-128.
58. Yamamoto, F., M.V. Braimbridge, and D.J. Hearse, Calcium and cardioplegia: the optimal calcium content for the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1984. 87(6): p. 908-912.
59. Takemoto, N., et al., Effects of calcium in continuous cardioplegia on myocardial protection. Surgery today, 1996. 26: p. 179-183.
60. Davidson, H., R. Punn, and T.A. Tacy, Cardioplegia dose effect on immediate postoperative alterations in coronary artery flow velocities after congenital cardiac surgery. Pediatric Cardiology, 2016. 37: p. 364-371.

61. Günday, M. and H. Bingöl, Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution? Journal of cardiothoracic surgery, 2014. 9: p. 1-7.
62. Chambers, D.J. and H.B. Fallouh, Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. Pharmacology & therapeutics, 2010. 127(1): p. 41-52.
63. Jynge, P., et al., The St. Thomas' hospital cardioplegic solution: a characterization in two species. Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery. Supplementum, 1981. 30: p. 1-28.
64. Bignami, E., et al., Esmolol before cardioplegia and as cardioplegia adjuvant reduces cardiac troponin release after cardiac surgery. A randomized trial. Perfusion, 2017. 32(4): p. 313-320.
65. Edelman, J.J.B., et al., Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. Annals of cardiothoracic surgery, 2013. 2(6): p. 717.
66. Durandy, Y.D., Is there a rationale for short cardioplegia re-dosing intervals? World journal of cardiology, 2015. 7(10): p. 658.
67. Guru, V., et al., Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation, 2006. 114(1_supplement): p. I-331-I-338.
68. Yau, T., et al., Optimal delivery of blood cardioplegia. Circulation, 1991. 84(5 Suppl): p. III380-8.
69. Nakamura, Y., et al., The advantages of normocalcemic continuous warm cardioplegia over low calcemic cardioplegia in myocardial protection. Surgery today, 1999. 29: p. 884-889.
70. Münch, F., et al., Improved contractility with tepid modified full blood cardioplegia compared with cold crystalloid cardioplegia in a piglet model. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2015. 48(2): p. 236-243.

71. Sanetra, K., I. Pawlak, and M. Cisowski, Del Nido cardioplegia–what is the current evidence? Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska/Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2018. 15(2): p. 114-118.
72. Sellke, F.W., Commentary: Del Nido cardioplegic solution: Is it really better than any other? The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2021. 162(2): p. 525-526.
73. Kim, K., et al., Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: perfusion implications. The Journal of extracorporeal technology, 2014. 46(4): p. 317-323.
74. Pragliola, C., et al., Del Nido cardioplegia: from an infant conceive to an adult life-a brief review of the current evidence in adult patients. Vessel Plus, 2019. 3: p. N/A-N/A.
75. Chambers, D., et al., Clinical validation of St. Thomas' hospital cardioplegic solution No. 2 (Plegisol). European journal of cardio-thoracic surgery, 1989. 3(4): p. 346-352.
76. Demmy, T.L., et al., Custodiol versus Plegisol: A phase 3 multicentre myocardial protection study. International Journal of Angiology, 2008. 17(03): p. 149-153.
77. Aldemir, M., et al., Comparison of plegisol and modified ST Thomas Hospital cardioplegic solution in the development of ventricular fibrillation after declamping of the aorta. World Journal of Cardiovascular Surgery, 2014. 4(10): p. 159.
78. Passaroni, A.C., M.A.d.M. Silva, and W.B. Yoshida, Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 2015. 30: p. 235-245.
79. Perreas, K., A. Rayner, and J. Pepper, A simple and flexible blood cardioplegia delivery system. European journal of cardio-thoracic surgery, 1999. 16(4): p. 482-484.

80. Rahman, A., et al., Kardiyopulmoner bypass ve çalışan kalp teknikleri ile yapılan ameliyatların kardiyak performansa etkisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 2001. 9(2): p. 68-73.
81. Sealy, W.C., et al., Potassium, magnesium, and neostigmine for controlled cardioplegia; studies on the deg using extracorporeal circulation and hypothermia. Ama Arch Surg, 1958. 77(1): p. 33-8.
82. Trescher, K., et al., Short-term clinical outcomes for intermittent cold versus intermittent warm blood cardioplegia in 2200 adult cardiac surgery patients. The Journal of Cardiovascular Surgery, 2015. 58(1): p. 105-112.
83. Yilik, L., et al., Passive infusion: a simple delivery method for retrograde cardioplegia. Texas Heart Institute Journal, 2004. 31(4): p. 392.
84. Angeli, E., S. Lueck, and G.D. Gargiulo, Different strategies of myocardial protection: the age of perfectionism. Journal of Thoracic Disease, 2018. 10(3): p. 1211-1213.
85. Veres, G., et al., Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Surg, 2015. 10: p. 27.
86. Yan, Y.-b., et al., Effect of different cardioprotective methods on extracorporeal circulation in fetal sheep: a randomized controlled trial. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2021. 16(1): p. 94.
87. Wiedemann, D., et al., Impact of Cold Ischemia on Mitochondrial Function in Porcine Hearts and Blood Vessels. International Journal of Molecular Sciences, 2013. 14(11): p. 22042-22051.
88. Nowicki, R., et al., Custodiol HTK versus Plegisol: in-vitro comparison with the use of immature (H9C2) and mature (HCM) cardiomyocytes cultures. BMC Cardiovascular Disorders, 2022. 22(1): p. 108.
89. Veres, G., et al., Custodiol-N, the novel cardioplegic solution reduces ischemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass. Journal of Cardiothoracic Surgery, 2015. 10(1): p. 27.

90. Mudge, G.H., et al., Task force 3: recipient guidelines/prioritization. Journal of the American College of Cardiology, 1993. 22(1): p. 21-31.
91. LW, S., Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischernic or nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1990. 66: p. 1348-1354.
92. Griffin, B.P., et al., Incremental prognostic value of exercise hemodynamic variables in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology, 1991. 67(9): p. 848-853.
93. Cohn, J.N., et al., Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation, 1993. 87(6 Suppl): p. VI5-16.
94. Hayes, D., M.S. Mulvihill, and D. McGiffin, Heart-Lung Transplantation. Cardiac Surgery: A Complete Guide, 2020: p. 645-654.
95. Ramos-Barbón, D., et al., Maximal exercise testing for the selection of heart transplantation candidates: limitation of peak oxygen consumption. Chest, 1999. 115(2): p. 410-417.
96. Cimato, T.R. and M. Jessup, Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. The Journal of heart and lung transplantation, 2002. 21(11): p. 1161-1173.
97. O'Connell, J., et al., Results of heart transplantation for active lymphocytic myocarditis. The Journal of heart transplantation, 1990. 9(4): p. 351-5; discussion 355.
98. Erickson, K., et al., Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. The Journal of heart transplantation, 1990. 9(5): p. 526-537.

99. Grady, K.L., et al., Are preoperative obesity and cachexia risk factors for post heart transplant morbidity and mortality: a multi-institutional study of preoperative weight-height indices. The Journal of heart and lung transplantation, 1999. 18(8): p. 750-763.
100. Taylor, D.O., et al., Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report—2007. The Journal of heart and lung transplantation, 2007. 26(8): p. 769-781.
101. Littlefield, C., et al., Quality of life following transplantation of the heart, liver, and lungs. General hospital psychiatry, 1996. 18: p. 36-47.
102. Liu, D., et al., A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy, asthma & clinical immunology, 2013. 9: p. 1-25.
103. Low, J.K., et al., Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30(5): p. 752-61.
104. Maglakelidze, N., et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant recipients and dialysis patients. in Transplantation proceedings. 2011. Elsevier.
105. Mancini, D.M. and P.C. Schulze, Heart transplant allocation: in desperate need of revision. 2014, American College of Cardiology Foundation Washington, DC. p. 1179-1181.
106. Marchesini, G., et al., Obesity-associated liver disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. 93(11_supplement_1): p. s74-s80.
107. Matas, A.J., Noncompliance and late graft loss: Implications for long-term clinical studies. Transplantation Reviews, 1999. 13(2): p. 78-82.
108. Meier-Kriesche, H.-U., et al., Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney international, 2000. 58(3): p. 1311-1317.

109. Mendes, K.D.S., et al., Educational intervention for liver transplantation candidates. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2013. 21: p. 419-425.
110. Hu, Z., et al., Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death. Cardiovascular Diabetology, 2021. 20(1): p. 199.
111. Ravendran, K., et al., The Use of Empagliflozin Post Myocardial Infarction. Cureus, 2023. 15(6): p. e40602.
112. Kolijn, D., et al., Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation. Cardiovascular research, 2021. 117(2): p. 495-507.
113. Vettor, R., S.E. Inzucchi, and P. Fioretto, The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects. Diabetologia, 2017. 60(3): p. 395-398.
114. Salvatore, T., et al., An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. Int J Mol Sci, 2022. 23(7).
115. Durlik, M., Treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. Nephrology, 2013.
116. Erdoğan, O., et al., Böbrek Transplantasyonu Sonrası Erken Dönem Cerrahi Komplikasyonlara Cerrahi Deneyimin Etkisi. Ulusal Cerrahi Dergisi, 2003. 19(2): p. 106-110.
117. Ergin, M., et al., Management of renal transplant patients in the emergency department. Eurasian Journal of Emergency Medicine, 2015. 14(2): p. 83.
118. De Geest, S. and J. Vanhaecke. Methodological issues in transplant compliance research. in Transplantation proceedings. 1999.
119. Araz, C., Statinlerin kardiyopulmoner bypass' taki antiiflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi. 2005.

120. Güler, S., Koroner arter by-pass cerrahisinde miyokardiyal korumada kullanılan hipotermik ve izotermik kan kardiyoplejilerinin karşılaştırılması. 2018, Namık Kemal Üniversitesi.
121. Karapolat, H., et al. Does pretransplantation etiology have any effect on exercise results in heart transplant patients? in Transplantation proceedings. 2010. Elsevier.
122. Members, A.T.F., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal, 2012. 33(14): p. 1787-1847.
123. Yancy, C.W., et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American college of cardiology, 2013. 62(16): p. e147-e239.
124. Aral, A., Miyokardiyal Korumanın Fizyolojik Temelleri. Anadolu Kardiyolog Derg, 2004. 4: p. 120-123.
125. Wang, H. and J.A. Joseph, Quantifying cellular oxidative stress by dichlorofluorescein assay using microplate reader. Free radical biology and medicine, 1999. 27(5-6): p. 612-616.
126. Buege, J.A. and S.D. Aust, [30] Microsomal lipid peroxidation, in Methods in enzymology. 1978, Elsevier. p. 302-310.
127. Hanasand, M., et al., Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. Clinica chimica acta, 2012. 413(9-10): p. 901-906.
128. Beutler, E., O. Duron, and B.M. Kelly, Improved method for determination of blood glutathione. 1963.

129. Benzie, I.F. and J.J. Strain, The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. Analytical biochemistry, 1996. 239(1): p. 70-76.
130. Mylroie, A.A., et al., Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. Toxicology and applied pharmacology, 1986. 82(3): p. 512-520.
131. Lawrence, R.A. and R.F. Burk, Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. Biochemical and biophysical research communications, 1976. 71(4): p. 952-958.
132. Ganote, C., M. Sims, and S. Safavi, Effects of dimethylsulfoxide (DMSO) on the oxygen paradox in perfused rat hearts. The American Journal of Pathology, 1982. 109(3): p. 270.
133. Shlafer, M., P.F. Kane, and M.M. Kirsh, Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1982. 83(6): p. 830-839.
134. Jacob, S.W. and J.C. de la Torre, Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. Pharmacological reports, 2009. 61(2): p. 225-235.
135. Parisi, A., et al., Protective effect of dimethyl sulfoxide on acute myocardial infarction in rats. Journal of cardiovascular pharmacology, 2010. 55(1): p. 106-109.
136. Pedersen, S., A. Grøndal, and N. Ander-sen, Dimethyl sulfoxide reduces microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage in a porcine ischemia–reperfusion model. Heart Res Open J, 2015. 2(2): p. 85-91.
137. Kant, V., B.L. Jangir, and V. Kumar, Gross and histopathological effects of dimethyl sulfoxide on wound healing in rats. Wound Medicine, 2020. 30: p. 100194.

138. Lu, Q., et al., Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. Molecular and cellular endocrinology, 2020. 501: p. 110642.
139. Ekici, M., et al., Cardioprotective Effect of Empagliflozin in Rats with Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction: Evaluation of Lipid Profile, Oxidative Stress, Inflammation, DNA Damage, and Apoptosis. Biology Bulletin, 2022. 49(Suppl 1): p. S159-S172.
140. Cai, C., et al., Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPKα1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway. Redox biology, 2022. 52: p. 102288.
141. Seefeldt, J.M., et al., Cardioprotective effects of empagliflozin after ischemia and reperfusion in rats. Scientific Reports, 2021. 11(1): p. 9544.
142. Quagliariello, V., et al., The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. Cardiovascular diabetology, 2021. 20: p. 1-20.
143. Hu, Z., et al., Empagliflozin protects the heart against ischemia/reperfusion-induced sudden cardiac death. Cardiovascular diabetology, 2021. 20: p. 1-13.
144. Deng, R., et al., Novel cardioprotective mechanism for Empagliflozin in nondiabetic myocardial infarction with acute hyperglycemia. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022. 154: p. 113606.
145. Wang, Q., et al., Empagliflozin protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice. Scientific reports, 2022. 12(1): p. 19323.
146. Zou, R., et al., Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis. Cardiovascular Diabetology, 2022. 21(1): p. 106.