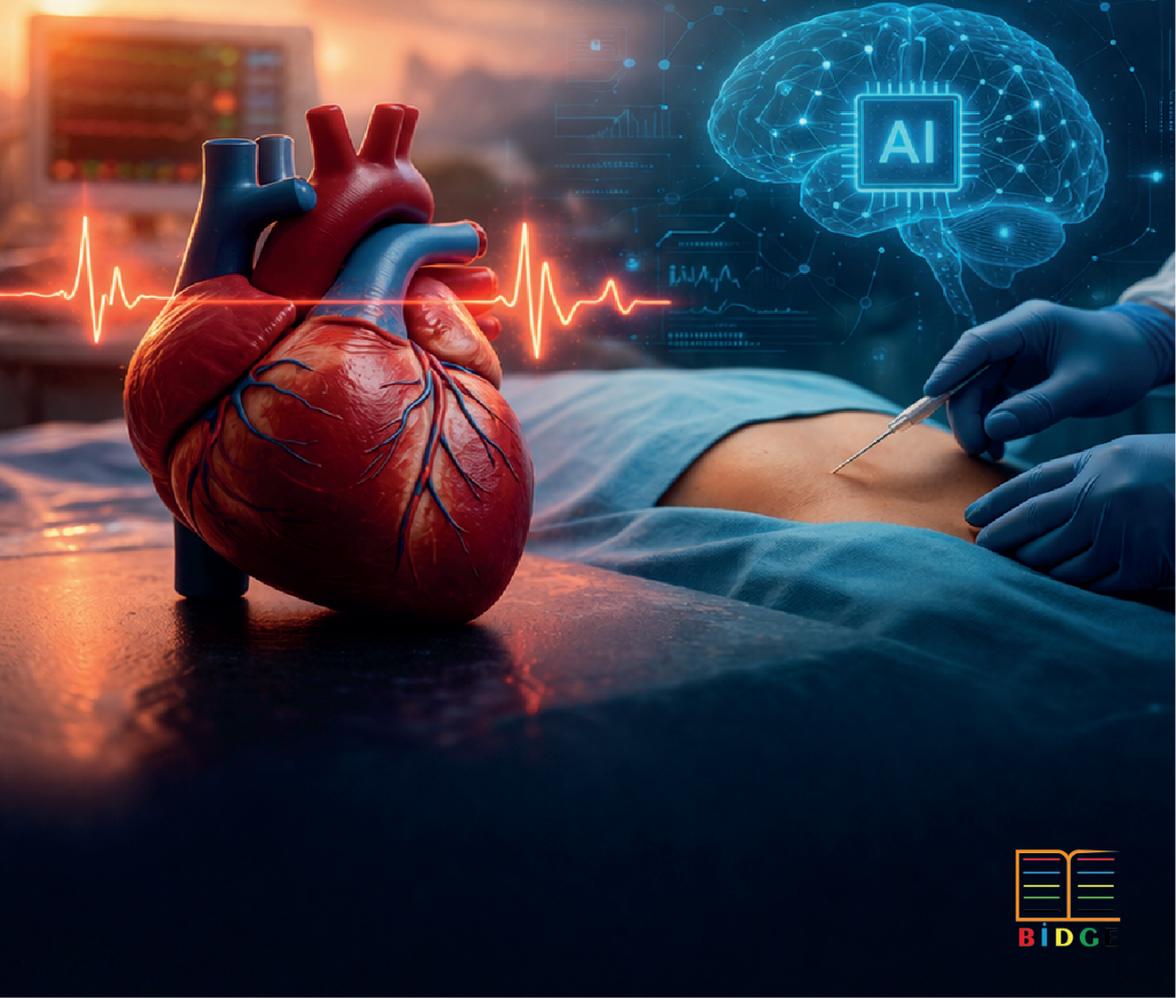


MODERN TIPTA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR:

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM,
AĞRI YÖNETİMİ VE YAPAY ZEKÂ

EDİTÖR
MEHMET ÖZSAN



BİDGE Yayınları

**Modern Tıpta Yenilikçi Yaklaşımlar: Kardiyovasküler Sistem,
Ağrı Yönetimi ve Yapay Zekâ**

Editör: MEHMET ÖZSAN

ISBN: 978-625-8995-92-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-03-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

OPIOIDS AND MULTIMODAL ANALGESIA 1

DENİZ YILDIZ PEHLİVAN

KÖK HÜCRE KAYNAKLI EKSOZOMLARIN MİCRO-RNA
İÇERİĞİNİN KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENMEDEKİ
ROLÜ 19

BİŞAR AMAÇ

KARDİYOVASKÜLER FİZYOPATOLOJİDE MAKİNE
ÖĞRENİMİ 35

BİŞAR AMAÇ, ÖMER GÖÇ

BÖLÜM 1

OPIOIDS AND MULTIMODAL ANALGESIA

DENİZ YILDIZ PEHLİVAN¹

Introduction

Pain is a complex construct in the nervous system, involving intricate transmission pathways, and can be modified physiologically or pharmacologically. Pain signals are transmitted through multiple afferent pathways. These signals are regulated at many levels, including efferent pathways in both the periphery and the central nervous system. Harmful stimuli activate primary afferent neurons directly or indirectly. The cell bodies of afferent neurons are localized in the spinal cord. Peripheral primary afferent neurons synapse with secondary neurons located in the substantia gelatinosa. Most secondary neurons cross over at the same levels of the spinal cord. It then extends to the thalamus, limbic regions, and somatosensory cortical areas. Different types of afferent neurons transmit pain signals at different speeds and cause different sensations (acute and sharp pain versus deep and widespread pain). There are different types of pain, and these different types of pain have different neuronal targets. There are pathways that extend from

¹ Research Assistant (Dr.), Izmir Katip Çelebi University, Graduate School of Health Sciences, Department of Physiology, Orcid: 0000-0001-8127-2208

the central nervous system to the spinal cord that regulate pain. The spinal cord contains spinal inhibitory mechanisms that modulate nociceptive afferent neurons at their entry point, inhibitory controls that provide analgesic effects in distal regions, and inhibitory inputs from higher supraspinal centers. In addition, endogenous opioids, neuropeptides, growth factors, hormones, and many other chemicals play a role in nociceptive or analgesic pathways (Raffa et al., 2012).

Despite the availability of numerous treatment options, the phenomenon of pain remains an unresolved issue in clinical practice. This is a large medical need that is not fully met due to the insufficient effectiveness or limiting side effects of existing painkillers. Various analgesic substances are used to reduce pain. Analgesic agents are divided into four main categories: weak analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, and adjuvant drugs (Varrassi et al., 2019). Commonly used pain relievers generally have a monomodal mechanism of action. The mechanism of action of paracetamol (acetaminophen) is not yet fully understood, despite numerous suggestions. NSAIDs work by inhibiting cyclooxygenase, while opioids relieve pain by binding to 7-transmembrane G protein-coupled receptors. The clinical efficacy of these drugs is not excellent, and dose escalation is limited due to side effects. For example, acetaminophen can cause serious liver toxicity if taken in overdose. NSAIDs, have been associated with organ toxicity, and other side effects. Opioids, which have the potential for abuse, cause constipation and many other side effects (Raffa et al., 2012).

In clinical practice, opioids are highly effective agents frequently used in the management of moderate to severe pain. These are the most commonly used medications for managing postoperative pain. It can be administered orally, subcutaneously, transdermally, or transmucosally (Helander et al., 2017). There are many synthetic and semi-synthetic opioids that belong to the

narcotic analgesic class. They exert their effects by binding to specific opioid receptors in the nervous system. These analgesic agents provide analgesia at the spinal and supraspinal levels. These analgesic agents produce analgesia by acting on nociceptive sensation at the spinal and supraspinal levels (Fernández-Dueñas et al., 2011). However, they cause several undesirable side effects, such as inhibition of gastrointestinal transit and respiratory depression (Narita et al., 2002). In addition to these side effects, they also carry high risks such as withdrawal symptoms, addiction, and fatal consequences (Fujii et al., 2019). Another side effect that limits their clinical application is the risk of rapid tolerance development to their analgesic effects. The use of these medications requires great caution, because once tolerance develops, the dose may need to be increased to achieve the same analgesic effect.

Pain transmission can be modulated by three approaches: (1) Modulating the upward transmission; (2) Altering perception centrally; (3) Modulating descending inhibitory pathways (Paladini & Varrassi, 2021). Given the multifaceted nature of pain and the diverse mechanisms of pain transmission, it is understandable that a single-mechanism analgesic cannot manage pain because it fails to target the multiple pathways underlying pain pathogenesis (Raffa et al., 2012). Additionally, these medications are prescribed in limited doses due to safety concerns. For all these reasons, adequate analgesia is often not achieved. When all these factors are considered together, intervening in pain transmission mechanisms with multiple drugs is a more effective method than single-drug therapy. This also allows reducing the dosage of any single drug to limit its unwanted side effects. By combining agents from different drug classes that have complementary properties and different mechanisms of action, effective pain relief can be achieved at lower doses of the individual drugs, and dose-dependent side effects can be reduced. The safe administration of opioids in combination with other drugs is

beneficial for both patients and clinicians. Multiple analgesic drug combinations are used in clinical practice to enhance the beneficial effects and/or minimize the adverse effects of the analgesic agent (Fernández-Dueñas et al., 2011). Multimodal analgesia is defined as the combined use of more than one class of pharmacological analgesic drugs that target different receptors in pain pathways and have different mechanisms of action (Schwenk & Mariano, 2018). This strategy has paved the way for significant improvements in pain management by combining effects that deliver increased efficacy, better tolerance, and opioid savings. With this approach, multiple conduction pathways are modulated, and analgesia is enhanced by creating additive or synergistic effects. Thus, the effect of the analgesic is strengthened while its side effects are reduced. This treatment, which is important and comfortable for the patient, aims to reduce side effects specific to individual drug classes.

Opioid substances have multiple mechanisms of action. They activate descending pain inhibitors at the supraspinal level. At the spinal cord level, they promote presynaptic calcium and sodium influx, stimulate the production of excitatory amino acids, and reduce postsynaptic excitability. Peripherally, they act by reducing inflammation. Data obtained from the combined use of opioids with many drug groups, primarily NSAIDs, have demonstrated the benefits of multimodal analgesia. NSAIDs are a long-established class of drugs used to prevent acute and chronic pain, acting on both the central and peripheral nervous systems (Gupta & Bah, 2016). Ample data indicate that dextetoprofen, an NSAID, provides multimodal analgesia (Barbanoj Rodríguez et al., 2008), (Moore et al., 2015), (Gay-Escoda et al., 2019), (McQuay et al., 2016), (Moore et al., 2016). In addition to this effect, it also has proven advantages in terms of saving on opioids (Varrassi et al., 1999), (Rocca et al., 2005), (Walczak, 2011), (Viscusi et al., 2012), (Cooney, 2021), (Thompson et al., 2021).

Studies with ibuprofen have reported lower VAS scores in patients undergoing hip surgery (Gürkan et al., 2019) and thyroidectomy (Mutlu & Ince, 2019); prolonged time to first narcotic administration in orthopedic trauma patients (Weisz et al., 2020); and decreased opioid requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (Ahiskalioglu et al., 2017). NSAIDs or selective cyclooxygenase-2 inhibitors have been reported to reduce pain scores in patients (Gupta & Bah, 2016) and significantly decrease opioid use (Elia et al., 2005), (Gupta & Bah, 2016). Numerous studies have shown that NSAIDs cause a significant reduction in the amount of opioids used in the postoperative period (Viscusi et al., 2012), (Nir et al., 2016), (Martinez et al., 2019).

Paracetamol is a non-opioid analgesic and antipyretic used to treat mild to moderate pain. It has been administered in combination with weak (codeine or tramadol)) (Bennett et al., 2003), (Gay-Escoda et al., 2019) and strong (morphine or oxycodone) opioids (Elia et al., 2005). A meta-analysis including 36 studies (3896 patients) reported that 37% of patients receiving propacetamol or intravenous paracetamol experienced at least a 50% reduction in pain and a 16% decrease in opioid use (McNicol et al., 2011). When administered intravenously during cardiac surgery and in the first 24 hours post-operatively, it has been reported to reduce opioid consumption and improve patients' overall pain assessments (Jelacic et al., 2016). Studies have shown that adding paracetamol and cyclooxygenase-2 inhibitors to morphine treatment results in a decrease in morphine consumption (Maund et al., 2011).

Duloxetine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor used to treat anxiety and depression. It also blocks voltage-gated sodium channels. It is effective in treating chronic and neuropathic pain (Helander et al., 2017). Castro-Alves et al. 2016), reported that duloxetine improved the quality of recovery in patients undergoing abdominal hysterectomy. There is also evidence that it reduced

postoperative opioid consumption (Ho et al., 2010), (Castro-Alves et al., 2016).

α -2 adrenoceptors are found at both supraspinal and spinal levels. Activation of postsynaptic α -2 ARs in the central nervous system inhibits sympathetic activity, while stimulation of α -2 ARs in the spinal cord produces analgesia. In addition to their antihypertensive, sedative, anxiolytic, and analgesic profiles, α -2 AR agonists have been shown to enhance opioid analgesia and reduce opioid requirement. We found that both dexmedetomidine and xylazine enhanced fentanyl analgesia and prevented the development of tolerance (Yildiz Pehlivan et al., 2024). Blaudszun et al. (2011), reported that clonidine and dexmedetomidine, administered concomitantly with opioids, significantly reduced pain intensity. Another study showed that dexmedetomidine, used at different doses, reduced postoperative sufentanil consumption at both doses, and that sufentanil used in combination with a relatively higher dose of dexmedetomidine showed better analgesic efficacy (Ren et al., 2015).

Ketamine is a phenylcyclidine derivative that functions as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist and is commonly used in perioperative pain control. It exerts its analgesic effect by blocking nociceptive and inflammatory pain transmission (Helander et al., 2017). When used in a multimodal analgesic regimen, low-dose ketamine has been found to enhance postoperative analgesia (Menigaux et al., 2001). Perioperative intravenous ketamine use has been shown to provide effective analgesia (Kaur et al., 2015), improve the quality of pain control (Laskowski et al., 2011), and reduce pain scores (Jouguelet-Lacoste et al., 2015), (Gorlin et al., 2016), while also significantly reducing opioid consumption (Menigaux et al., 2000), (Loftus et al., 2010) (Laskowski et al., 2011) (Jouguelet-Lacoste et al., 2015), (Kaur et al., 2015), (Gorlin et al., 2016).

Gabapentinoids (gabapentin and pregabalin) inhibit Ca^{2+} influx in neuronal cells, reduce neurotransmitter release, and weaken postsynaptic excitability. They have nociceptive blocking activity (Helander et al., 2017). The efficacy of pregabalin administered in combination with oxycodone has been demonstrated (Gatti et al., 2009). It has been found to reduce pain in patients undergoing mammoplasty (Freedman and O'Hara, 2008) and laparoscopic cholecystectomy (Agarwal et al., 2008). It has also been reported to reduce narcotic use (Agarwal et al., 2008), (Freedman & O'Hara, 2008), (Mathiesen et al., 2008), (Zhang et al., 2011). Studies with gabapentin have reported that using gabapentin in combination with morphine provides better analgesic relief at lower doses compared to using either drug alone (Baillie & Power, 2005). The efficacy of gabapentin has been demonstrated in studies with morphine (Dirks et al., 2002), (Dierking et al., 2004), (Turan et al., 2004a), (Baillie & Power, 2005), oxycodone (Hanna et al., 2008), fentanyl (Pandey et al., 2004), (Rorarius et al., 2004), tramadol (Turan et al., 2004b), and codeine (Fassoulaki et al., 2002). Opioid use was found to be significantly reduced in patients undergoing mastectomy (Dirks et al., 2002), abdominal hysterectomy (Dierking et al., 2004), (Turan et al., 2004b), vaginal hysterectomy (Rorarius et al., 2004), spinal surgery (Turan et al., 2004a), and laparoscopic cholecystectomy (Pandey et al., 2004). Similarly, mexiletine and gabapentin have been reported to reduce codeine intake by 50% in breast cancer surgery patients (Fassoulaki et al., 2002).

Dexamethasone is a glucocorticoid used in inflammatory and autoimmune diseases. Its antiemetic properties are utilized in the postoperative period. In addition, it is known to exhibit analgesic activity (Waldron et al., 2013), (Jain & Dua, 2015). A single dose of dexamethasone reduced pain scores in patients with uterine artery embolization (Kim et al., 2016). In patients with unilateral inguinal hernia repair, it has been shown to reduce intraoperative and

postoperative pain when administered in combination with fentanyl (Asad & Khan, 2015). In addition, a decrease in opioid use has been observed (Waldron et al., 2013).

Conclusion

Multimodal analgesia plays a significant role in pain control. Further in-depth and advanced studies with these already tested and proven combinations could help define a roadmap for safe opioid use.

References

- Agarwal, A., Gautam, S., Gupta, D., Agarwal, S., Singh, P. K., & Singh, U. (2008). Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*, *101*(5), 700–704. <https://doi.org/10.1093/bja/aen244>
- Ahiskalioglu, E. O., Ahiskalioglu, A., Aydin, P., Yayik, A. M., & Temiz, A. (2017). Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)*, *96*(8), e6200. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1386738>
- Asad, M. V., & Khan, F. A. (2015). Effect of a single bolus of dexamethasone on intraoperative and postoperative pain in unilateral inguinal hernia surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, *31*(3), 339–343. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.161669>
- Baillie, J. K., & Power, L. (2005). Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*, *23*(352), 2650–2651. <https://doi.org/10.1056/nejmoa042580>
- Barbanoj Rodríguez, M. J., Antonijoan Arbós, R. M., & Amaro, S. R. (2008). Dexketoprofen trometamol: Clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*, *8*(11), 1625–1640. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.11.1625>
- Bennett, R. M., Kamin, M., Karim, R., & Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, *114*(7), 537–545. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00116-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00116-5)
- Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elina, N., & Tramer, M. (2011). Effect of perioperative systemic alpha2-agonists on postoperative morphine

consumption and pain intensity - systematic review of randomized controlled trials. In *European Journal of Anaesthesiology* (Vol. 28).

- Castro-Alves, L. J., Oliveira De Medeiros, A. C. P., Neves, S. P., Carneiro De Albuquerque, C. L., Modolo, N. S., De Azevedo, V. L., & De Oliveira, G. S. (2016). Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*, *122*(1), 98–104. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000971>
- Cooney, M. F. (2021). Pain management in children: NSAID use in the perioperative and emergency department settings. *Paediatr Drugs*, *23*(4), 361–372. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00449-z>
- Dierking, G., Duedahl, T., Rasmussen, M. L., Fomsgaard, J. S., Møiniche, S., Rømsing, J., & Dahl, J. B. (2004). Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, *48*(3), 322–327. <https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.0329.x>
- Dirks, J., Fredensborg, B. B., Christensen, D., Fomsgaard, J. S., Flyger, H., & Dahl, J. B. (2002). A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*, *97*(3), 560–564. <https://doi.org/10.1097/00000542-200209000-00007>
- Elia, N., Lysakowski, C., & Tramer, M. R. (2005). Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*, *103*, 1296–1304. <https://doi.org/10.1097/01.sa.0000238944.07541.fc>

- Fassoulaki, A., Patris, K., Sarantopoulos, C., & Hogan, Q. (2002). The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg*, 95(4), 985–991. <https://doi.org/10.1097/00000539-200210000-00036>
- Fernández-Dueñas, V., Poveda, R., Fernández, A., Sánchez, S., Planas, E., & Ciruela, F. (2011). Fentanyl-trazodone-paracetamol triple drug combination: Multimodal analgesia in a mouse model of visceral pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(3), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.01.023>
- Freedman, B. M., & O’Hara, E. (2008). Pregabalin has opioid-sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J*, 28(4), 421–424. <https://doi.org/10.1016/j.asj.2008.04.004>
- Fujii, K., Koshidaka, Y., Adachi, M., & Takao, K. (2019). Effects of chronic fentanyl administration on behavioral characteristics of mice. *Neuropsychopharmacology Reports*, 39(1), 17–35. <https://doi.org/10.1002/npr2.12040>
- Gatti, A., Sabato, A. F., Occhioni, R., Colini Baldeschi, G., & Reale, C. (2009). Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol*, 61(3), 129–137. <https://doi.org/10.1159/000186502>
- Gay-Escoda, C., Hanna, M., Montero, A., Dietrich, T., Milleri, S., Giergiel, E., Zoltán, T. B., & Varrassi, G. (2019). Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: Results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID stud. *BMJ Open*, 9, e023715. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023715>
- Gorlin, A. W., Rosenfeld, D. M., & Ramakrishna, H. (2016). Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol*

Clin Pharmacol, 32(2), 160–167. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.182085>

Gupta, A., & Bah, M. (2016). NSAIDs in the treatment of postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep*, 20(11), 62. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0591-7>

Gürkan, Y., Yörükoğlu, H. U., Işık, E., & Kuş, A. (2019). The effect of ibuprofen on postoperative opioid consumption following total hip replacement surgery. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 47(1), 31–34. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2018.48265>

Hanna, M., O'Brien, C., & Wilson, M. C. (2008). Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain*, 12(6), 804–813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.12.010>

Helander, E. M., Menard, B. L., Harmon, C. M., Homra, B. K., Allain, A. V, Bordelon, G. J., Wyche, M. Q., Padnos, I. W., Lavrova, A., & Kaye, A. D. (2017). Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep*, 21(3), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0607-y>

Ho, K. Y., Tay, W., Yeo, M. C., Liu, H., Yeo, S. J., Chia, S. L., & Lo, N. N. (2010). Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth*, 105(3), 371–376. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq158>

Jain, R., & Dua, C. (2015). Comparative analgesic efficacy of different doses of dexamethasone during infraumbilical surgery: A Randomized controlled trial. *Anesth Essays Res*, 9(1), 34–38. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.150153>

Jelacic, S., Bollag, L., Bowdle, A., Rivat, C., Cain, K. C., & Richebe, P. (2016). Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related

- adverse effects: A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30(4), 997–1004. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.010>
- Jouguelet-Lacoste, J., La Colla, L., Schilling, D., & Chelly, J. E. (2015). The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: A review of the current literature. *Pain Med*, 16(2), 383–403. <https://doi.org/10.1111/pme.12619>
- Kaur, S., Saroa, R., & Aggarwal, S. (2015). Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med*, 6(2), 378–382. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.160012>
- Kim, S. Y., Koo, B. N., Shin, C. S., Ban, M., Han, K., & Kim, M. D. (2016). The effects of single-dose dexamethasone on inflammatory response and pain after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids or adenomyosis: A randomised controlled study. *BJOG*, 123(4), 580–587. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13785>
- Laskowski, K., Stirling, A., McKay, W. P., & Lim, H. J. (2011). A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 58(10), 911–923. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
- Loftus, R. W., Yeager, M. P., Clark, J. A., Brown, J. R., Abdu, W. A., Sengupta, D. K., & Beach, M. K. (2010). Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*, 113(3), 639–646.
- Martinez, L., Ekman, E., & Nakhla, N. (2019). Perioperative opioid-sparing strategies: utility of conventional NSAIDs in adults. *Clin Therapeutics*, 41(12), 2612–2628. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.10.002>

- Mathiesen, O., Jacobsen, L. S., Holm, H. E., Randall, S., Adamiec-Malmstroem, L., Graungaard, B. K., Holst, P. E., Hilsted, K. L., & Dahl, J. B. (2008). Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: A randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth*, *101*(4), 535–541. <https://doi.org/10.1093/bja/aen215>
- Maund, E., McDaid, C., Rice, S., Wright, K., Jenkins, B., & Woolacott, N. (2011). Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. *Br J Anaesth*, *106*(3), 292–297. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq406>
- McNicol, E., Tzortzopoulou, A., Cepeda, M., Francia, M., Farhat, T., & Schumann, R. (2011). Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, *106*(6), 764–775. <https://doi.org/10.1093/bja/aer107>
- McQuay, H. J., Moore, R. A., Berta, A., Gainutdinovs, O., Fülesdi, B., Porvaneckas, N., Petronis, S., Mitkovic, M., Bucsi, L., Samson, L., Zegunis, V., Ankin, M. L., Bertolotti, M., Pizà-Vallespir, B., Cuadripani, S., Contini, M. P., & Nizzardo, A. (2016). Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*, *116*(2), 269–276. <https://doi.org/10.1093/bja/aev457>
- Menigaux, C., Fletcher, D., Dupont, X., Guignard, B., Guirimand, F., & Chauvin, M. (2000). The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*, *90*, 129–135.
- Menigaux, C., Guignard, B., Fletcher, D., Sessler, D. I., Dupont, X., & Chauvin, M. (2001). Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*, *93*, 606–612.

- Moore, R. A., Gay-Escoda, C., Figueiredo, R., Tóth-Bagi, Z., Dietrich, T., Milleri, S., Torres-Lagares, D., Hill, C. M., García-García, A., Coulthard, P., Wojtowicz, A., Matenko, D., Peñarrocha-Diago, M., Cuadripani, S., Pizà-Vallespir, B., Guerrero-Bayón, C., Bertolotti, M., Contini, M. P., Scartoni, S., ... Maggi, C. A. (2015). Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*, *16*, 60. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0541-5>
- Moore, R. A., McQuay, H. J., Tomaszewski, J., Raba, G., Tutunaru, D., Lietuviene, N., Galad, J., Hagymasy, L., Melka, D., Kotarski, J., Rechberger, T., Fülesdi, B., Nizzardo, A., Guerrero-Bayón, C., Cuadripani, S., Pizà-Vallespir, B., & Bertolotti, M. (2016). Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: Randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology*, *16*(9), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12871-016-0174-5>
- Mutlu, V., & Ince, I. (2019). Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am J Otolaryngol*, *40*(1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.008>
- Narita, M., Imai, S., Itou, Y., Yajima, Y., & Suzuki, T. (2002). Possible involvement of μ 1-opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociception at supraspinal and spinal sites. *Life Sciences*, *70*(20), 2341–2354. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01550-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01550-8)
- Nir, R. R., Nahman-Averbuch, H., Moont, R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, *20*(7), 1025–1043. <https://doi.org/10.1002/ejp.842>

- Paladini, A., & Varrassi, G. (2021). Multimodal pharmacological analgesia in pain management. In *Pain Management - Practices, Novel Therapies and Bioactives* (pp. 1–14). <https://doi.org/10.5772/intechopen.93620>
- Pandey, C. K., Priye, S., Singh, S., Singh, U., Singh, R. B., & Kumar Singh, P. (2004). Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth J Can Anesth*, *51*(4), 358–363. <https://doi.org/10.1007/BF03018240>
- Raffa, R. B., Tallarida, R. J., Taylor, R., & Pergolizzi, J. V. (2012). Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opin Pharmacother*, *13*(9), 1261–1270. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.668531>
- Ren, C., Chi, M., Zhang, Y., Zhang, Z., Qi, F., & Liu, Z. (2015). Dexmedetomidine in postoperative analgesia in patients undergoing hysterectomy: A CONSORT-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine*, *94*(32), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001348>
- Rocca, G., Chiarandini, P., & Pietropaoli, P. (2005). Analgesia in PACU: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Targets*, *6*(7), 781–787. <https://doi.org/10.2174/138945005774574470>
- Rorarius, M. G., Mennander, S., Suominen, P., Rintala, S., Puura, A., Pirhonen, R., Salmelin, R., Haanpää, M., Kujansuu, E., & Yli-Hankala, A. (2004). Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain*, *110*(1–2), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.023>
- Schwenk, E. S., & Mariano, E. R. (2018). Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*, *71*(5), 345–352. <https://doi.org/10.4097/kja.d.18.00217>

- Thompson, K. A., Klein, D., Alaia, M. J., Strauss, E. J., Jazrawi, L. M., & Campbell, K. A. (2021). Opioid use is reduced in patients treated with NSAIDs after arthroscopic bankartRepair: A randomized controlled study. *Arthrosc Sports Med Rehabil*, 3(1), e15–e22. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2020.08.003>
- Turan, A., Karamanlioğlu, B., Memiş, D., Hamamcioglu, M. K., Tükenmez, B., Pamukçu, Z., & Kurt, I. (2004a). Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology*, 100(4), 935–938. <https://doi.org/10.1097/00000542-200404000-00025>
- Turan, A., Karamanlioğlu, B., Memiş, D., Usar, P., Pamukçu, Z., & Türe, M. (2004b). The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*, 98(5), 1370–1373. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000108964.70485.B2>
- Varrassi, G., Alon, E., Bagnasco, M., Lanata, L., Mayoral-Rojals, V., Paladini, A., Pergolizzi, J. V., Perrot, S., Scarpignato, C., & Tölle, T. (2019). Towards an effective and safe treatment of inflammatory pain: a delphi-guided expert consensus. *Adv Ther*, 36(10), 2618–2637. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01053-x>
- Varrassi, G., Marinangeli, F., Agro, F., Aloe, L., De Cillis, P., De Nicola, A., Giunta, F., Ischia, S., Ballabio, M., & Stefanini, S. (1999). A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine. *Anesth Analg*, 88(3), 611–616. <https://doi.org/10.1213/00000539-199903000-00028>
- Viscusi, E. R., Frenkl, T. L., Hartrick, C. T., Rawal, N., Kehlet, H., Papanicolaou, D., Gammaitoni, A., Ko, A. T., Morgan, L. M., Mehta, A., Curtis, S. P., & Peloso, P. M. (2012). Perioperative use of etoricoxib reduces pain and opioid side-effects after total abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled

phase III study. *Curr Med Res Opin*, 28(8), 1323–1335.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2012.707121>

Walczak, J.-S. (2011). Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manage*, 1(5), 409–416. <https://doi.org/10.2217/pmt.11.42>

Waldron, N. H., Jones, C. A., Gan, T. J., Allen, T. K., & Habib, A. S. (2013). Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: Systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 110(2), 191–200. <https://doi.org/10.1093/bja/aes431>

Weisz, R. D., Fokin, A. A., Lerner, V., Flynt, A., MacIas-Perez, I., Pavliv, L., Crawford, M., & Puente, I. (2020). Intravenous ibuprofen reduces opioid consumption during the initial 48 hours after injury in orthopedic trauma patients. *J Orthop Trauma*, 34(7), 341–347. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001733>

Yildiz Pehlivan, D., Kara, A. Y., Koyu, A., & Simsek, F. (2024). Enhancing fentanyl antinociception and preventing tolerance with α -2 adrenoceptor agonists in rats. *Behav Brain Res*, 457, 114726. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114726>

Zhang, J., Ho, K., & Wang, Y. (2011). Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: A meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 106(4), 454–462. <https://doi.org/10.1093/bja/aer027>

BÖLÜM 2

KÖK HÜCRE KAYNAKLI EKSOZOMLARIN MİKRORNA İÇERİĞİNİN KARDİYAK YENİDEN ŞEKİLLENMEDEKİ ROLÜ

BİŞAR AMAÇ¹

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasında yer almakta olup, miyokard hasarı sonrasında gelişen kardiyak fibrozis ve yeniden şekillenme süreçleri hastalığın prognozunu belirleyen temel patofizyolojik mekanizmalar arasında kabul edilmektedir. Kardiyak yeniden şekillenme; kardiyomiyosit kaybı, fibroblast aktivasyonu, ekstrasellüler matriks birikimi ve inflamatuvar yanıtların eş zamanlı olarak ilerlediği karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreçlerin etkin bir şekilde modüle edilememesi, ilerleyici kalp yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir (Maruyama ve Imanaka-Yoshida, 2022: 2617).

Son yıllarda kök hücre temelli tedaviler, hasarlı miyokard dokusunun onarımı ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanması

¹Dr. Öğr. Üyesi Bişar Amaç, Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
E-mail: amacbisar@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0320-4239

açısından umut verici bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte, transplante edilen kök hücrelerin kalpte uzun süreli engraftman (tutunma) ve doğrudan kardiyomiyosite farklılaşma yoluyla etkili olduğu yönündeki erken dönem beklentiler, yapılan çalışmalarla sınırlı kalmıştır. Birçok prelinik ve klinik çalışmada nakledilen kök hücrelerin miyokarda kısa süreli kaldığı, kalıcı olarak dokuya entegre olamadığı ve yeni kardiyomiyositler oluşturmadığı gözlenmiştir; buna karşın tedavi sonrası iyileşme göstergeleri sürmektedir, bu da doğrudan farklılaşma yerine başka mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (Wagner ve ark., 2020: 639). Bu durum, kök hücrelerin terapötik etkilerinin büyük ölçüde hücre salınım ürünleri ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığını göstermektedir; bu mekanizmalar, transplante edilen hücrelerin çevreye saldırdığı büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyolojik aktif moleküllerle inflamasyonu modüle ederek, neovaskülarizasyonu teşvik ederek ve hücre hayatta kalmasını destekleyerek onarım süreçlerini yönlendirmektedir (Mabotuwana ve ark., 2022: 2606).

Bu parakrin etkileşimlerin merkezinde yer alan eksozomlar, kök hücrelerin biyolojik etkilerini hedef hücrelere ileten önemli hücre salınım ürünü olarak tanımlanmaktadır. Eksozomlar, çift katlı lipid zarı ile çevrili küçük dışa salınan veziküller olup; proteinler, lipitler ve düzenleyici non-kodlayıcı Ribonükleik Asit (RNA, ribonucleic acid)'ler, özellikle mikroRNA'lar (miRNA) gibi zengin bir moleküler yük içerirler. Bu moleküler yük, eksozomları alan hedef hücrelerde gen ekspresyonunu ve hücre işlevi modüle etme kapasitesine sahiptir; eksozomal miRNA'lar gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek hedef hücrelerde proliferasyon, apoptoz, inflamasyon, anjiyogenez ve fibroz gibi süreçleri etkilerler. Bu özellikleri nedeniyle eksozomlar, hücreler arası parakrin iletişimde kritik bir rol oynar ve kök hücre-

kaynaklı rejeneratif etkilerin önemli bir moleküler aracı olarak kabul edilmektedir (Akbar ve ark., 2024: 505).

Kök hücre kaynaklı eksozomların taşıdığı miRNA'ların, kardiyak fibroblast aktivasyonunun baskılanması, myofibroblast dönüşümünün engellenmesi, ekstrasellüler matriks birikiminin azaltılması ve inflamatuvar yanıtların modülasyonu yoluyla kardiyak yeniden şekillenme sürecini düzenlediği gösterilmiştir. Stem hücre-kaynaklı eksozomlar, hedef hücelere spesifik miRNA'lar taşıyarak parakrin etki mekanizmalarıyla fibrotik sinyal yollarını modüle eder ve kardiyak onarım süreçlerine katkıda bulunur. Bu miRNA'lar, dönüştürücü büyüme faktörü- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad sinyal yolu ve nükleer faktör kappa-B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) gibi fibrotik ve inflamatuvar sinyal yollarını düzenleyerek fibroblast aktivasyonunu sınırlar ve doku yeniden şekillenmesini etkiler. Örneğin, eksozomlarla taşınan miR-21, miR-29, miR-133 ve miR-146a gibi miRNA'ların kalp dokusundaki fibrotik yanıtı düzenlediği ve kardiyak onarım ile remodelinge katkı sağladığı bildirilmiştir; bu moleküller ekstrasellüler matriks gen ekspresyonunu, fibroblast proliferasyonunu ve inflamatuvar süreçleri post-transkripsiyonel düzeyde etkilerler. Bu bulgular, eksosom-taşınan miRNA'ların kardiyak fibrozis ve remodelinge işlevsel rollerinin olabileceğini göstermektedir (Tang ve ark., 2024: 1199).

Kök hücre kaynaklı eksozomlar, içerdikleri miRNA'lar aracılığıyla kardiyak yeniden şekillenme sürecinde önemli işlevler üstlenir. Bu miRNA'lar, hücrel ve moleküler mekanizmaları düzenleyerek kalp dokusunun onarım ve adaptasyon süreçlerine katkıda bulunur. Ayrıca eksozomal miRNA'lar terapötik potansiyel taşır ve biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.

Kardiyak Yeniden Şekillenme: Hücresel ve Moleküler Temeller

Kardiyak yeniden şekillenme süreci, miyokard infarktüsü, hipertansiyon veya kardiyomiyopati gibi patolojik uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan adaptif ve maladaptif mekanizmaların bir bütünüdür. Miyokard infarktüsü gibi olaylarda kardiyomiyosit ölümünün (apoptoz ve nekroz) artması, nekrotik dokunun inflamasyonla temizlenmesini takiben fibrotik doku ve skar oluşumuyla sonuçlanan bir onarım yanıtını tetikler. Bu süreçte kardiyak fibroblastlar aktive olarak myofibroblast fenotipine dönüşür ve aşırı ekstrasellüler matriks sentezi gerçekleştirir, bu da fibröz doku birikimine yol açar ve kalbin mekanik özelliklerini değiştirir. Artan kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks bileşenlerinin birikimi, miyokardın sertliğini artırarak hem diyastolik hem de sistolik fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunur; bu mekanik ve yapısal değişiklikler ventrikül sertliğinde artış ve fonksiyonel bozulma ile ilişkilidir. Bu olaylar kardiyak remodeling ve fibrozis süreçlerinin temel bileşenlerini oluşturur ve hastalık seyrinin kötüleşmesine yol açabilir (Burke ve ark., 2021: 109824).

Moleküler düzeyde, TGF- β , mitogenle aktive edilen protein kinaz (mitogen-activated protein kinase, MAPK), NF- κ B ve Wnt/ β -katenin gibi sinyal yolları, kardiyak yeniden şekillenmenin düzenlenmesinde kilit roller oynamaktadır. TGF- β , miyokard infarktüsü ve diğer kalp hasarı modellerinde ekspresyonu artan bir sitokin olup, fibroblast aktivasyonu ve ekstrasellüler matriks protein üretimini tetikleyerek fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunur; bu yolak hem Smad-bağımlı hem de Smad-bağımsız mekanizmalar (örneğin MAPK ve NF- κ B aracılı) vasıtasıyla çalışır (Dobaczewski ve ark., 2011: 600).

MAPK kaskadları (ekstrasellüler sinyal düzenleyici kinaz [extracellular signal-regulated kinase, ERK), c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz (p38 MAPK)

gibi] TGF- β tarafından aktive edilebilir ve hücrel proliferasyon, apoptoz ve doku onarımı gibi süreçlerde rol oynar; NF- κ B ise inflamatuvar yanıtın ana düzenleyicilerinden biri olarak fibrotik süreçlerle ilişkilendirilmiştir (Giarratana ve ark., 2024: 594). Buna ek olarak, Wnt/ β -katenin sinyal yolu, TGF- β ile etkileşerek fibroblastların myofibroblasta dönüşümünü ve ekstrasellüler matriks genlerinin ekspresyonunu artırmaktadır; bu moleküler etkileşim, kardiyak fibrozisin ilerlemesinde önemli bir rol üstlenir (Działo ve ark., 2018: 341). Bu sinyal ağlarının aşırı aktivasyonu, fibrozis, inflamasyon ve hücrel disfonksiyon ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle TGF- β , MAPK, NF- κ B ve Wnt/ β -katenin yollarının hedeflenmesi, kardiyak yeniden şekillenmenin kontrol altına alınması ve olası terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Yousefi ve ark., 2020: 87).

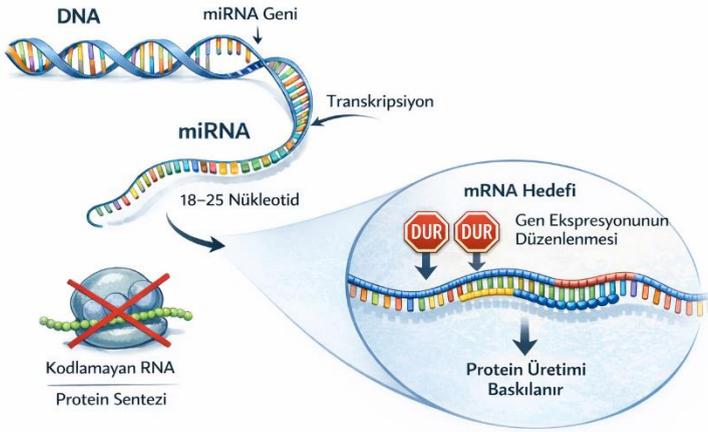
Kök Hücre Kaynaklı Eksozomlar: Biyogenez ve Biyolojik Fonksiyonlar

Eksozomlar, 30–150 nm çapında, endozomal kökenli küçük ekstrasellüler veziküller olup multiveziküler cisimciklerin hücre membranı ile kaynaşması sonucu hücre dışına salınmaktadır. Kök hücreler tarafından salgılanan eksozomlar, hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan biyolojik aktif molekülleri hedef hücrelere taşımaktadır (Abdulmalek ve ark., 2024: 3562).

Kök hücre kaynaklı eksozomlar; proteinler, lipitler, mRNA'lar ve düzenleyici non-kodlayıcı RNA'lar (örneğin miRNA'lar) açısından zengin bir içerik sunmaktadır. Bu eksozomlar, hedef hücrelere moleküler sinyaller taşıyarak kardiyomiyositler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve immün hücreler üzerinde etkili olur; böylece hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve inflamasyon gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar. Stem hücre-kaynaklı eksozomların bu moleküler yükü, hücrel tedavilere kıyasla daha güvenli ve kontrollü terapötik

ajanlar olarak değerlendirilmelerini sağlayan özelliklerden biridir, çünkü hücre içi aktarımda immün yanıtı neden olmadan parakrin etkilerle hedef dokularda iyileştirici etki gösterebilirler. Bu terapötik potansiyel, eksozomların içeriğindeki biyoaktif moleküllerin hücre-hücre iletişimini modüle etme kapasitesine dayanmaktadır (Nasser ve ark., 2021: 112118).

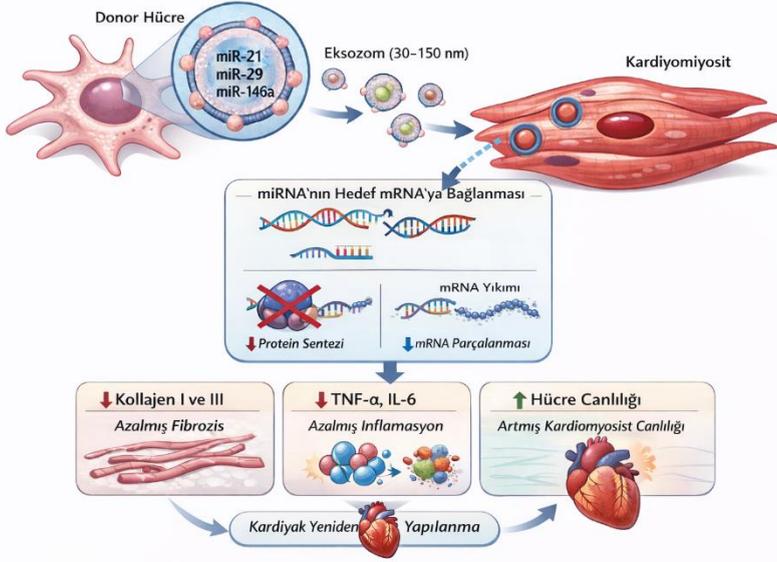
Kök Hücre Kaynaklı Eksozomların mikroRNA İçeriği



Şekil 1. Gen Ekspresyonunun Post-Transkripsiyonel Düzenlenmesinde Temel Anahtar Düzenleyiciler Olarak mikroRNA'lar

MikroRNA'lar, yaklaşık 18–25 nükleotid uzunluğunda, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyen non-kodlayıcı RNA'lardır yani deoksiribonükleik asit (DNA, deoxyribonucleic acid)'ten transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. Kök hücre kaynaklı eksozomlar, spesifik miRNA profilleri aracılığıyla hedef

hücrelerin genetik programlarını yeniden şekillendirebilmektedir (Obernosterer ve ark., 2006: 1161).



Şekil 2. Kardiyak yeniden yapılanmada ekzozomal mikroRNA aracılı post-transkripsiyonel düzenleme (Ekzozomal miRNA'lar, hedef mRNA'nın translasyonunu veya stabilitesini baskılayarak kardiyak yeniden yapılanmayı düzenler; bu sayede fibrozis ve inflamasyonu azaltırken kardiyomiyosit canlılığını destekler.)

Ekzozomal miRNA'lar, hücreler arası iletişimi sağlayarak gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyen küçük non-kodlayıcı RNA'lar olarak hedef mesajcı RNA (mRNA, messenger RNA)'ların translasyonunu baskılayarak veya mRNA yıkımını tetikleyerek protein üretimini engellerler. Bu mekanizma, miRNA'ların hedef mRNA'ların 3' çevrilmeyen bölgelerine (3' untranslated region, 3' UTR) bağlanması ve böylece protein sentezini veya mRNA stabilitesini azaltmasıyla gerçekleşir, bu da hücresel yanıtları modüle eder. Exosomal miRNA'ların kardiyak

yeniden şekillenme bağlamında, fibrotik gen ekspresyonunun baskılanması, inflamatuvar yanıtların azaltılması ve hücre sel hayatta kalımın desteklenmesi gibi önemli biyolojik etkiler gösterdiği bildirilmiştir; bu moleküler regülasyonlar kalp hasarına yanıt ve kalp yetmezliği süreçlerinde patofizyolojik roller üstlenmektedir (Liu ve ark., 2023: 1469).

Kardiyak Yeniden Şekillenmede Öne Çıkan Eksozomal miRNA'lar

miR-21

miR-21, kardiyak fibrozis ve yeniden şekillenme süreçlerinde en iyi karakterize edilmiş miRNA'lardan biridir. Kardiyak fibroblastlarda miR-21 ekspresyonunun artışı, TGF- β /Smad sinyal yolunu aktive ederek myofibroblast dönüşümünü ve kollajen sentezini teşvik etmektedir. Ancak kök hücre kaynaklı eksozomlar aracılığıyla taşınan miR-21'in hücre tipine özgü etkiler gösterebildiği ve kardiyomiyositlerde anti-apoptotik mekanizmaları aktive edebildiği bildirilmektedir (Yuan ve ark., 2017: 2207).

miR-29

miR-29 ailesi (miR-29a, miR-29b ve miR-29c), ekstrasellüler matriks proteinlerini kodlayan genlerin doğrudan düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır; bu miRNA'lar kolajenler [örneğin Tip I kollajen alfa-1 zinciri (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1), Tip III kollajen alfa-1 zinciri (collagen type III alpha 1 chain, COL3A1)] ve diğer ekstrasellüler matriks bileşenlerine karşı negatif düzenleyici etkiye sahiptir. Miyokard infarktüsü gibi kardiyak hasar modellerinde miR-29 seviyelerinin düşmesi, kollajen gen ekspresyonunun artmasına ve fibrotik yanıtın şiddetlenmesine yol açmaktadır; buna karşılık miR-29'un artırılması veya miR-29 mimiklerinin fibroblastlara aktarılması, kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks proteinlerinin ekspresyonunu baskılayarak

fibrozisin azaltılmasına katkı sağlar. Bu nedenle miR-29 ailesi, antifibrotik terapötik stratejiler açısından önemli hedefler arasında yer almaktadır (van Rooij ve ark., 2008: 13027).

miR-133

miR-133, özellikle kardiyak kas dokusuna özgü bir mikroRNA olup kardiyomiyosit hipertrofisi ve fibrozisin düzenlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Bu miRNA ailesi, kardiyak remodelingi etkileyen çeşitli sinyal yollarını ve hedef genleri hedef alarak fibrozis ve hipertrofiyi baskılayıcı etkiler gösterir; miR-133 ekspresyonunun azalmasının hipertrofi ve fibrotik gen ekspresyonuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir, buna karşılık miR-133'un artırılması bu süreçleri sınırlandırmaktadır. Kök hücre veya progenitor hücre kaynaklı eksozomlar, miR-133 gibi spesifik miRNA'ları taşıyarak hedef hücrelere iletebilmektedir. Örneğin, insan endotelial progenitor hücre kaynaklı eksozomlar, miR-133'ü fibroblastlara aktarabilmekte ve bu miRNA fibroblastlarda proliferasyon, angiogenez ve hücrel fenotip değişikliklerini etkileyebilmektedir; bu da remodelinge bağlı hücrel yanıtların modülasyonu açısından önemlidir (Li, Zhou ve Tang, 2018: 903; Lin ve ark., 2019: 263). Bu veriler, miR-133'ün kardiyak yeniden şekillenme süreçlerinde antihipertrofik ve antifibrotik etkilere sahip olabileceğini ve eksozomal yolla taşınmasının hedef hücreler üzerinde olumlu biyolojik etkiler yaratabileceğini desteklemektedir.

miR-146a

miR-146a, inflamatuvar yanıtların negatif düzenleyicisi olarak görev yapan bir miRNA'dır. Eksozomal miR-146a, NF- κ B sinyal yolunu baskılayarak proinflamatuvar sitokin üretimini azaltmakta ve kardiyak doku hasarını sınırlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde miR-146a, inflamasyon temelli kardiyak yeniden şekillenmenin kontrolünde önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir (An ve ark., 2018: 7163057).

Eksozomal miRNA'ların Terapötik Potansiyeli

Eksozomal miRNA'lar, kardiyak yeniden şekillenmenin temel patolojik mekanizmalarını hedefleyebilme yetenekleri nedeniyle yeni nesil biyoterapötikler olarak değerlendirilmektedir. Mezenkimal kök hücre gibi hücre tiplerinden elde edilen eksozomlar, taşıdıkları biyolojik moleküllerle hasarlı dokuların onarımını modüle edebilmekte ve bu sayede doğrudan hücre transplantasyonuna ihtiyaç duymadan terapötik etki gösterebilmektedir. Bu hücresiz yaklaşımlar, eksozomların düşük immünojenisiteye sahip olması, biyoyumlulukları ve biyolojik bariyerleri aşabilme kapasiteleri sayesinde, geleneksel hücre temelli tedavilere kıyasla potansiyel olarak daha güvenli ve kontrollü bir profil sunmaktadır. Ayrıca eksozomlar, lipid membran yapıları sayesinde içerdikleri miRNA'ları koruyarak hedef hücrelere etkili bir şekilde taşıyabilmekte ve parakrin sinyalleşmeyi modüle etmektedir ki bu özellikler onları birçok doku hasarı modelinde umut vadeden hücresiz terapötik araçlar haline getirmektedir (Duan ve ark., 2025: e70270).

Kök hücrelerin genetik veya farmakolojik olarak modifiye edilmesi yoluyla spesifik miRNA'lar açısından zenginleştirilmiş eksozomların elde edilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının önünü açmaktadır. Özellikle mezenkimal kök hücre kaynaklı eksozomların miRNA yükleme verimliliğinin artırılması ve bu moleküllerin hedef dokulara daha etkili taşınması, tedavilerin özgülüğünü ve etkinliğini geliştirmek için araştırılmaktadır. Bu strateji, modifiye edilen eksozomların parakrin sinyal iletimini daha güçlü bir şekilde düzenlemesine ve alıcı hücrelerde hedefe yönelik gen regülasyonuna olanak tanımaktadır. Bununla birlikte, eksozom terapilerinde dozlama, hedefleme, izolasyon/saflaştırma verimliliği, biyoyararlanım ve uzun dönem güvenlilik gibi önemli konular halen araştırılmaya devam etmektedir ve klinik uygulamalar için çözülmesi gereken zorluklar arasında yer almaktadır. Bu faktörler,

modifiye eksozomların üretim standartlarının belirlenmesi ve terapötik güvenilirliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (Ren ve ark., 2024: 46).

Kardiyak Yeniden Şekillenmede Eksozomal miRNA'ların Biyobelirteç Olarak Kullanımı

Dolaşımdaki eksozomal miRNA profilleri, kardiyak yeniden şekillenmenin erken evrelerinde tanı ve prognoz belirlemede potansiyel biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir. Exo-miRNA'lar, kalp hasarı veya hastalığın patofizyolojik durumuna bağlı olarak plazma ve serumdaki eksozomlarda farklı ekspresyon profilleri gösterirler ve bu değişiklikler hastalık varlığını, şiddetini veya ilerlemeyi yansıtabilir. Özellikle kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler durumlarda dolaşımdaki eksozomal miRNA'ların belirli imzaları, hem tanısal hem de prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır; güncel veriler, eksozomal miRNA'ların non-eksozomal serbest miRNA'lara göre daha stabil olduklarını, çünkü lipid zar yapıları sayesinde RNaz tarafından korunarak daha güvenilir ölçümler sağladıklarını göstermektedir. Bu özellikler, eksozomal miRNA'ları klinik uygulamalarda biyobelirteç olarak kullanma potansiyelini artırmaktadır (Zhou ve ark., 2020: 2546).

Sonuç ve Öneriler

Kök hücre kaynaklı eksozomların miRNA içeriği, kardiyak yeniden şekillenmenin hücrel ve moleküler mekanizmalarını düzenlemede merkezi bir rol üstlenir. Eksozomal miRNA'lar, kardiyak fibroblast aktivasyonu, myofibroblast dönüşümü, ekstrasellüler matris birikimi, inflamatuvar yanıtlar ve kardiyomiyosit hayatta kalımı gibi temel patolojik süreçleri hedefleyerek fibrozis, hipertrofi ve inflamasyonun modülasyonuna katkı sağlar. Özellikle miR-21, miR-29, miR-133 ve miR-146a gibi spesifik miRNA'ların TGF- β /Smad, NF- κ B ve diğer ilgili sinyal yolları üzerindeki düzenleyici etkileri, kök hücre kaynaklı

eksozomların kardiyak onarım ve fonksiyonel iyileşme potansiyelinin büyük ölçüde miRNA aracılı parakrin mekanizmalara dayandığını göstermektedir.

Buna karşın, eksozomların standartlaştırılmış üretimi, miRNA yükleme stratejileri, hedefleme özgüllüğü, uygun doz ve uzun dönem güvenlilik gibi konular, klinik uygulama öncesinde çözülmesi gereken önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Eksozom izolasyon ve karakterizasyon yöntemlerinin standardizasyonu, eksozomal miRNA içeriğindeki heterojenlik ve hedef dokuya özgü dağılımın sağlanması, bu alandaki temel zorluklardır.

miRNA açısından zenginleştirilmiş ve hedeflenmiş eksozom sistemlerinin geliştirilmesi, kardiyak yeniden şekillenmenin tedavisinde translasyonel potansiyeli artıracak önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Gelecekte yapılacak ileri çalışmalar, eksozomal miRNA temelli yaklaşımların kardiyak yeniden şekillenmenin tanı, izlem ve tedavisinde klinik uygulamalara entegrasyonunu mümkün kılacaktır.

Kaynakça

Abdulmalek, O. A. A. Y., Husain, K. H., AlKhalifa, H. K. A. A., Alturani, M. M. A. B., Butler, A. E., & Moin, A. S. M. (2024). Therapeutic Applications of Stem Cell-Derived Exosomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3562. <https://doi.org/10.3390/ijms25063562>

Akbar, N., Razzaq, S. S., Salim, A., & Haneef, K. (2024). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Their MicroRNAs in Heart Repair and Regeneration. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 17(3), 505–522. <https://doi.org/10.1007/s12265-023-10449-8>

An, R., Feng, J., Xi, C., Xu, J., & Sun, L. (2018). miR-146a Attenuates Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction by Suppressing IRAK1 and TRAF6 via Targeting ErbB4 Expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 7163057. <https://doi.org/10.1155/2018/7163057>

Burke, R. M., Burgos Villar, K. N., & Small, E. M. (2021). Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. *Cellular Signalling*, 77, 109824. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109824>

Dobaczewski, M., Chen, W., & Frangogiannis, N. G. (2011). Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 51(4), 600–606. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.10.033>

Duan, H., Siadat, S. H., Jasim, S. A., Bansal, P., Kaur, H., Qasim, M. T., Abosaoda, M. K., Aboqader Al-Aouadi, R. F., Suliman, M., & Ali Khiavi, P. (2025). Therapeutic Potential of Exosomal miRNAs: New Insights and Future Directions. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(5), e70270. <https://doi.org/10.1002/jbt.70270>

Działo, E., Tkacz, K., & Błyszczuk, P. (2018). Crosstalk between the TGF- β and WNT signalling pathways during cardiac fibrogenesis. *Acta Biochimica Polonica*, 65(3), 341–349. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2635

Giarratana, A. O., Prendergast, C. M., Salvatore, M. M. & Capaccione K. M. (2024). TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *Journal of Translational Medicine*, 22, 594. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05411-4>

Li, N., Zhou, H., & Tang, Q. (2018). miR-133: A Suppressor of Cardiac Remodeling?. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 903. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00903>

Lin, F., Zeng, Z., Song, Y., Li, L., Wu, Z., Zhang, X., Li, Z., Ke, X., & Hu, X. (2019). YBX-1 mediated sorting of miR-133 into hypoxia/reoxygenation-induced EPC-derived exosomes to increase fibroblast angiogenesis and MEndoT. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 263. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1377-8>

Liu, Y., Lyu, X., Tan, S., & Zhang, X. (2023). Research Progress of Exosomal Non-Coding RNAs in Cardiac Remodeling. *International Journal of Medical Sciences*, 20(11), 1469–1478. <https://doi.org/10.7150/ijms.83808>

Mabotuwana, N. S., Rech, L., Lim, J., Hardy, S. A., Murtha, L. A., Rainer, P. P., & Boyle, A. J. (2022). Paracrine Factors Released by Stem Cells of Mesenchymal Origin and their Effects in Cardiovascular Disease: A Systematic Review of Pre-clinical Studies. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(8), 2606–2628. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10429-6>

Maruyama, K., & Imanaka-Yoshida, K. (2022). The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>

Nasser, M. I., Masood, M., Adlat, S., Gang, D., Zhu, S., Li, G., Li, N., Chen, J., & Zhu, P. (2021). Mesenchymal stem cell-derived exosome microRNA as therapy for cardiac ischemic injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 143, 112118. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112118>

Obernosterer, G., Leuschner, P. J., Alenius, M., & Martinez, J. (2006). Post-transcriptional regulation of microRNA expression. *RNA (New York, N.Y.)*, 12(7), 1161–1167. <https://doi.org/10.1261/rna.2322506>

Ren, X., Xu, R., Xu, C., & Su, J. (2024). Harnessing exosomes for targeted therapy: strategy and application. *Biomaterials Translational*, 5(1), 46–58. <https://doi.org/10.12336/biomatertransl.2024.01.005>

Tang, X., Leng, M., Tang, W., Cai, Z., Yang, L., Wang, L., Zhang, Y., & Guo, J. (2024). The Roles of Exosome-Derived microRNAs in Cardiac Fibrosis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(6), 1199. <https://doi.org/10.3390/molecules29061199>

van Rooij, E., Sutherland, L. B., Thatcher, J. E., DiMaio, J. M., Naseem, R. H., Marshall, W. S., Hill, J. A., & Olson, E. N. (2008). Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(35), 13027–13032. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805038105>

Wagner, M. J., Khan, M., & Mohsin, S. (2020). Healing the Broken Heart; The Immunomodulatory Effects of Stem Cell Therapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00639>

Yousefi, F., Shabaninejad, Z., Vakili, S., Derakhshan, M., Movahedpour, A., Dabiri, H., Ghasemi, Y., Mahjoubin-Tehran, M.,

Nikoozadeh, A., Savardashtaki, A., Mirzaei, H., & Hamblin, M. R. (2020). TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus. *Cell Communication and Signaling : CCS*, 18(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>

Yuan, J., Chen, H., Ge, D., Xu, Y., Xu, H., Yang, Y., Gu, M., Zhou, Y., Zhu, J., Ge, T., Chen, Q., Gao, Y., Wang, Y., Li, X., & Zhao, Y. (2017). Mir-21 Promotes Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction Via Targeting Smad7. *Cellular Physiology and Biochemistry : International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 42(6), 2207–2219. <https://doi.org/10.1159/000479995>

Zhou, R., Wang, L., Zhao, G., Chen, D., Song, X., Momtazi-Borojeni, A. A., & Yuan, H. (2020). Circulating exosomal microRNAs as emerging non-invasive clinical biomarkers in heart failure: Mega bio-roles of a nano bio-particle. *IUBMB Life*, 72(12), 2546–2562. <https://doi.org/10.1002/iub.2396>

BÖLÜM 3

KARDİYOVASKÜLER FİZYOPATOLOJİDE MAKİNE ÖĞRENİMİ

BİŞAR AMAÇ¹, ÖMER GÖÇ²

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar, modern tıbbın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir (Benjamin ve ark., 2019). Cerrahi müdahaleler, özellikle kardiyopulmoner bypass ve benzeri perfüzyon süreçleri, hastaların hemodinamik stabilitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Bu dönemde hastanın vital bulguları (kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijen satürasyonu ve vücut sıcaklığı) yakından izlenir. Bu parametreler yalnızca akut komplikasyonların erken tanısında değil, aynı zamanda postoperatif prognozun belirlenmesinde de kritik öneme sahiptir.

Son yıllarda makine öğrenimi yöntemleri, sağlık verilerinin analizi ve klinik karar destek sistemlerinin geliştirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (Bharti ve ark., 2021) (Jayatilake ve Ganegoda, 2021). Özellikle zaman serisi verisi olarak kaydedilen 24 saatlik perfüzyon dönemi vital bulguları, makine öğrenimi

¹ Dr. Öğr. Üyesi Bişar Amaç, Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, E-mail: amacbisar@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0320-4239

² Dr. Öğr. Üyesi Ömer Göç, Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, E-mail: omergoc@harran.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3047-6232

algoritmalarıyla analiz edilerek kardiyovasküler fizyopatolojik süreçlerin tahmin edilmesine olanak sağlayabilir. Bu amaçla, yirmi dört saatlik vital veriler üzerinden kardiyovasküler fizyopatolojik süreçleri tahmin etmek için kullanılan makine öğrenimi yaklaşımlarını derlemek, literatürdeki mevcut uygulamaları incelemek ve klinik yorumlarını sunmaktır.

Kardiyovasküler Fizyopatoloji ve Perfüzyon

Perfüzyon, organ ve dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde oksijen ve besin taşıyan kanın sağlanması sürecidir. Bu süreç, kalp debisi, damar direnci ve kanın viskozitesi gibi hemodinamik faktörlerle yakından ilişkilidir ve dokuların enerji üretimi, hücrel metabolizma ve fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Kardiyak perfüzyon, özellikle kalp cerrahisi sırasında ciddi fizyolojik değişikliklere uğrar. Kardiyopulmoner bypass gibi yöntemler, kan akışını geçici olarak makineler aracılığıyla sağlarken, hemodinamik parametrelerde ani değişimlere yol açabilir. Bu değişiklikler, kardiyak stres, inflamasyon yanıtı ve doku perfüzyonunda geçici bozukluklar şeklinde kendini gösterebilir (den Os, van den Brom, van Leeuwen, ve Dekker, 2020) (Ismail, Semien, Sharma, Collier, ve Miskolczi, 2024).

Perfüzyon sırasında izlenen başlıca parametreler şunlardır:

Kalp hızı: Perfüzyon sırasında artabilir veya azalabilir; cerrahi stres ve ilaç kullanımıyla değişebilir.

Kan basıncı: Hipotansiyon veya hipertansiyon postoperatif komplikasyon riskini artırabilir.

Oksijen satürasyonu (SpO₂): Yetersiz perfüzyon veya solunum desteği eksikliği ile düşebilir.

Solunum hızı: Metabolik talep ve ağrı yanıtına bağlı değişiklikler gösterebilir.

Vücut sıcaklığı: Hipotermi veya hipertermi, inflamatuvar yanıt ve perfüzyon sürecinin etkinliği hakkında bilgi verebilir.

Laktat: Dokulara yeterli oksijen gitmediğinde anaerobik metabolizma artar ve laktat yükselir; dokuların hipoperfüzyonunu gösterebilir.

Troponin / Creatine Kinase-MB (CK-MB): Miyokardial hücre hasarını gösterir; perfüzyon ve cerrahi stresin kalp üzerindeki etkilerini gösterebilir.

Kan üre azotu [Blood Urea Nitrogen (BUN)] ve kreatinin: Böbrek perfüzyonunu ve fonksiyonunu yansıtır; özellikle postoperatif hipotansiyon veya düşük kardiyak output riskinde önemli olabilir.

Aspartat aminotransferaz (AST) / Alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin: Karaciğer perfüzyonunu ve hepatik hücre hasarını gösterebilir.

Elektrolitler [sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), kalsiyum (Ca²⁺) ve magnezyum (Mg²⁺): Kalp kası kontraksiyonu ve ritmi ile doğrudan ilişkili; perfüzyon bozukluğunda değişiklik gösterebilir.

pH, bikarbonat (HCO₃⁻) ve arteriyel oksijen basıncı / arteriyel karbondioksit basıncı (PaO₂ / PaCO₂): Kan gazları, oksijenizasyon ve asit-baz dengesini gösterir; dokuların metabolik durumu hakkında fikir verebilir.

Perfüzyon sırasında izlenen başlıca parametreler, hem hemodinamik/vital hem de biyokimyasal göstergeleri içerir. Vital parametreler arasında kalp hızı, kan basıncı, oksijen satürasyonu (SpO₂), solunum hızı ve vücut sıcaklığı yer alır ve bu değişkenler cerrahi stres, ilaç kullanımı, dolaşım dengesizlikleri ve metabolik talebe bağlı olarak anlamlı değişiklikler gösterebilir. Perioperatif organ perfüzyonunun değerlendirilmesi yalnızca makro-hemodinamik göstergelere dayanmaz; aynı zamanda

dokuların oksijen ve metabolik gereksinimlerini ne derece karşılayabildiğine dair biyokimyasal belirteçler de kritik öneme sahiptir. Klinik çalışmalarda, laktat düzeyinin artışı doku hipoperfüzyonunun ve oksijenizasyon dengesizliğinin göstergesi olarak kullanılmakta ve hastane sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kan gazı analizleri (pH, baz fazlalığı, elektrolitler) dokuların asit-baz dengesini ve oksijen taşıma kapasitesini yansıtarak global perfüzyon durumunu değerlendirmede yardımcı olur; serum kreatinin ve BUN böbrek perfüzyon ve fonksiyon bozukluğunu gösterirken, troponin ve CK-MB gibi kardiyak enzimler miyokardiyal hücre hasarını yansıtır. Transaminazlar (AST/ALT) ve bilirubin gibi hepatik belirteçler ise karaciğer perfüzyonunun ve fonksiyonunun klinik takibinde yer alır. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, perioperatif veya kritik bakım döneminde dokuların oksijen ve metabolik gereksinimlerini yeterince karşılayıp karşılamadığını objektif olarak izlemek için gereklidir (Janotka ve Ostadal, 2021) (Li, Dai, Cai, Sun, ve Sun, 2025).

Bulguların Klinik Önemi

Yirmi dört saatlik perfüzyon dönemi boyunca vital bulguların titizlikle izlenmesi, özellikle yoğun bakım süreçlerinde klinik karar vermede temel bir gerekliliktir. Bu parametreler yalnızca akut komplikasyonların (Örneğin aritmiler, düşük kardiyak output sendromu) erken tespitinde değil, aynı zamanda uzun dönem prognoz belirlenmesinde de kritik öneme sahiptir. Perioperatif dokuların perfüzyon durumunu değerlendirmek için vital bulguların yanı sıra makro- ve mikro dolaşım ile ilişkili metabolik göstergeler de kullanılmaktadır; örneğin serum laktat düzeyleri, doku hipoperfüzyonunun metabolik yansıması olarak sıkça izlenir ve yükselmiş düzeyler olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kalp yetmezliği, şok veya cerrahi sonrası dönemde, vital bulguların zaman serisi analizleri ve trend değerlendirmeleri, hekimlere erken uyarı sağlayarak uygun müdahale fırsatları sunar.

Klinik yorumda dikkat edilmesi gereken başlıca noktalar arasında; anormal değerlerin süresi ve sıklığı, parametreler arasındaki korelasyonlar (Örneğin düşük kan basıncı ile taşikardi ilişkisi), perfüzyon sonrası iyileşme trendleri ve bireysel hasta özellikleri ile eşlik eden komorbiditeler yer alır. Bununla birlikte, biyokimyasal parametrelerin (Örneğin laktat, karboksi veya karbondioksit farkı, venöz oksijen satürasyonu) ve hemodinamik göstergelerin entegre değerlendirilmesi, dokuların oksijen ve metabolik gereksinimlerinin yeterince karşılanıp karşılanmadığını daha doğru bir şekilde belirlemeye yardımcı olur ve kapsamlı bir risk tahmini yapılmasını mümkün kılar. Bu çok boyutlu yaklaşım, yalnızca tek bir göstergeye dayalı değerlendirmeden daha yüksek prognostik değer taşır (Janotka ve Ostadal, 2021) (Li, Dai, Cai, Sun, ve Sun, 2025)..

Vital bulguların klinik yorumunda dikkate alınması gereken noktalar:

- Anormal değerlerin süresi ve sıklığı,
- Parametreler arasındaki korelasyonlar (Örneğin düşük kan basıncı ile taşikardi),
- Perfüzyon sonrası iyileşme trendleri,
- Bireysel hasta özellikleri ve eşlik eden komorbiditeler.

Makine Öğrenimi Yöntemleri

Makine öğrenimi, verilerden örüntü ve ilişkiler keşfetmeye olanak tanıyan istatistiksel ve algoritmik bir yaklaşımdır. Sağlık alanında makine öğrenimi, tanı, prognoz ve risk tahmini için giderek yaygınlaşmaktadır (Kokol ve ark., 2021) (Chen, Ji, Ma, Rong, ve Ren, 2023).

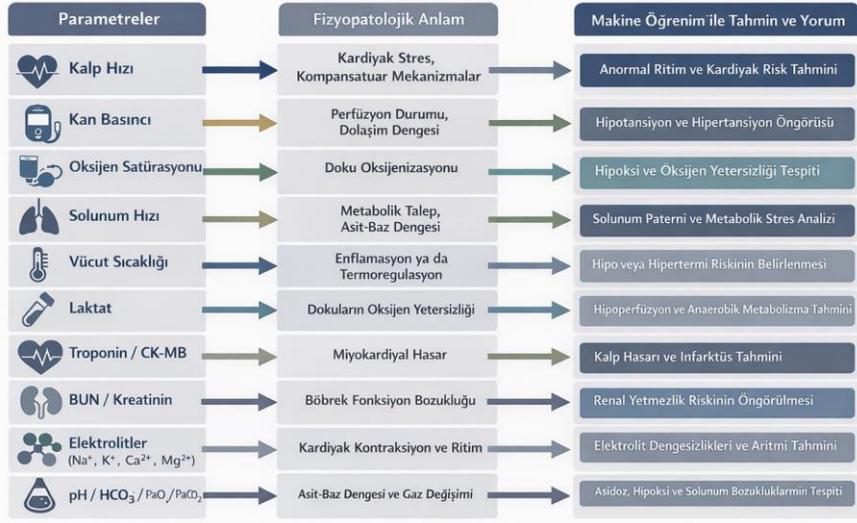
Yirmi dört saatlik vital verilerin analizi, kardiyak perfüzyon ve kritik bakım süreçlerindeki komplikasyonların öngörülmesinde makine öğrenimi yaklaşımlarının potansiyelini ortaya koymaktadır.

Makine öğrenimi modelleri, hasta monitörlerinden elde edilen zaman serisi vital bulgularını kullanarak, yoğun bakım ünitesinde mortalite, kalp durması ve benzeri kritik olayların tahmininde başarılı performans göstermiştir. Örneğin, random forest ve uzun kısa süreli bellek (LSTM) gibi algoritmalar, vital bulguları içeren zaman serisi verilerinden örgütsel özellikler çıkarmak suretiyle in-hospital cardiac arrest (IHCA) gibi olayları saatler öncesinden tahmin edebilmiştir. Bu tür modeller, sadece demografik bilgi ve klinik karakteristiklere dayalı sınırlı yaklaşımların ötesine geçerek vital bulguların dinamik desenlerini analiz edebilir ve erken uyarı sağlayabilir. Başka bir çalışmada, temel vital bulgular (tansiyon, kalp hızı, solunum hızı, SpO₂ gibi) ve demografik veriler kullanılarak geliştirilen makine öğrenimi modelleri, yoğun bakımda mortalite ve hastanede kalış sürelerini tahmin etmekte anlamlı sonuçlar vermiştir. Makine öğrenimi yöntemlerinin avantajı, çok sayıda parametreyi eşzamanlı analiz edebilmesi, trend ve örüntüleri saptayabilmesi ve mümkün olan en erken zamanda klinik risk tahmini yapabilesidir. Bu sayede, kardiyovasküler cerrahide yoğun bakım hastalarının 24 saatlik perfüzyon dönemi boyunca vital verilerinin makine öğrenimi ile analizi, hem erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesine hem de klinik karar desteğine katkı sağlar (Lee ve ark., 2024) (Alghatani, Ammar, Rezgui, ve Shaban-Nejad, 2021) (Alahdab ve ark., 2024) (Azmi ve ark., 2022) (Krittanawong ve ark., 2020).

Makine öğrenimi yöntemlerinin en büyük avantajı, çok sayıda parametreyi eş zamanlı analiz edebilme ve insan gözünün kaçırabileceği karmaşık örüntüleri tespit edebilme kapasitesidir. Bu nedenle, kritik bakım birimlerinde 24 saatlik vital verilerin makine öğrenimi tabanlı analizi, hem erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesine hem de bireyselleştirilmiş klinik karar destek süreçlerine doğrudan katkı sağlamaktadır.

Makine Öğrenimi ve Karar Destek Sistemleri

Makine öğrenimi tabanlı tahmin sistemleri, kardiyovasküler cerrahi, yoğun bakım ve kardiyoloji pratiğinde karar destek araçları olarak giderek daha fazla ön plana çıkabileceği düşünülmektedir. Bu sistemler, kritik durumların erken fark edilmesi, komplikasyon risklerinin öngörülmesi ve bireyselleştirilmiş takip planlarının oluşturulması gibi alanlarda süreçleri güçlendirebilir (Şekil 1). Ancak, algoritmaların önerileri tek başına yol gösterici olmamalı; deneyim ve gözlemlerle birlikte değerlendirilerek uygulanmalıdır. Böylece makine öğrenimi, yalnızca süreci tamamlayan bir yardımcı değil, aynı zamanda hasta güvenliğini artıran ve klinik kararları daha bilinçli hâle getiren bir araç olarak değer kazanabilir.



Şekil 1. Kardiyovasküler Fizyopatolojik Süreçlerin Tahmininde Makine Öğrenimi Analizi

Kardiyovasküler Fizyopatolojik Süreçlerde Makine Öğreniminde Gelecek Yönelimler

Gelecekte, makine öğrenimi algoritmalarının kardiyovasküler fizyopatoloji alanında klinik süreçlere entegrasyonu

daha da derinleşecektir. Multimodal veri entegrasyonu sayesinde, vital bulguların yanı sıra laboratuvar, görüntüleme ve genomik veriler birleştirilerek daha kapsamlı analizler yapılabilir. Gerçek zamanlı sistemler, yoğun bakım ve takip ortamlarından sürekli veri akışı olarak otomatik analizler ve erken uyarılar sağlayabilir. Ayrıca, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımıyla her bireye özgü risk modelleri ve tedavi planları oluşturulması mümkün hâle gelecektir. Bu gelişmeler, komplikasyonların erken tespitini kolaylaştırırken, hasta güvenliği ve bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Kardiyovasküler fizyopatolojiyi anlamak ve süreçlerini tahmin etmek, yani kalp ve damar sistemindeki değişiklikleri öngörmek, komplikasyon risklerinin belirlenmesi açısından önemli olabilir. Makine öğrenimi yöntemleri, vital bulgular, laboratuvar verileri ve görüntüleme sonuçları gibi karmaşık verileri analiz ederek, fizyopatolojik süreçlerin tahmin sürecini destekleyebilir. Bu algoritmalar, fizyopatolojik süreçlerdeki değişikliklerin erken fark edilmesine yardımcı olabilir ve bireyselleştirilmiş risk modelleri sunarak, sürecin daha bilinçli şekilde yönetilmesini sağlayabilir. Dolayısıyla makine öğrenimi, kardiyovasküler bakımda veri temelli destek sağlayan ve tahmin süreçlerini tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilebilir.

Kaynakça

Alahdab, F., Saad, M. B., Ahmed, A. I., Al Tashi, Q., Aminu, M., Han, Y., Moody, J. B., Murthy, V. L., Wu, J., & Al-Mallah, M. H. (2024). Development and validation of a machine learning model to predict myocardial blood flow and clinical outcomes from patients' electrocardiograms. *Cell reports. Medicine*, 5(10), 101746. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101746>

Alghatani, K., Ammar, N., Rezgui, A., & Shaban-Nejad, A. (2021). Predicting Intensive Care Unit Length of Stay and Mortality Using Patient Vital Signs: Machine Learning Model Development and Validation. *JMIR medical informatics*, 9(5), e21347. <https://doi.org/10.2196/21347>

Azmi, J., Arif, M., Nafis, M. T., Alam, M. A., Tanweer, S., & Wang, G. (2022). A systematic review on machine learning approaches for cardiovascular disease prediction using medical big data. *Medical engineering & physics*, 105, 103825. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103825>

Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>

Bharti, R., Khamparia, A., Shabaz, M., Dhiman, G., Pande, S., & Singh, P. (2021). Prediction of Heart Disease Using a Combination of Machine Learning and Deep Learning.

Computational intelligence and neuroscience, 2021, 8387680.
<https://doi.org/10.1155/2021/8387680>

Chen, L., Ji, P., Ma, Y., Rong, Y., & Ren, J. (2023). Custom machine learning algorithm for large-scale disease screening - taking heart disease data as an example. *Artificial intelligence in medicine*, 146, 102688. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2023.102688>

den Os, M. M., van den Brom, C. E., van Leeuwen, A. L. I., & Dekker, N. A. M. (2020). Microcirculatory perfusion disturbances following cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Critical care (London, England)*, 24(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02948-w>

Ismail, A., Semien, G., Sharma, S., Collier, S. A., & Miskolczi, S. Y. (2024). *Cardiopulmonary Bypass*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Janotka, M., & Ostadal, P. (2021). Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Molecular and cellular biochemistry*, 476(3), 1313–1326. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-04019-8>

Jayatilake, S. M. D. A. C., & Ganegoda, G. U. (2021). Involvement of Machine Learning Tools in Healthcare Decision Making. *Journal of healthcare engineering*, 2021, 6679512. <https://doi.org/10.1155/2021/6679512>

Kokol, P., Jurman, J., Bogovič, T., Završnik, T., Završnik, J., & Blažun Vošner, H. (2021). Supporting Real World Decision Making in Coronary Diseases Using Machine Learning. *Inquiry : a journal of medical care organization, provision and financing*, 58, 46958021997338. <https://doi.org/10.1177/0046958021997338>

Krittanawong, C., Virk, H. U. H., Bangalore, S., Wang, Z., Johnson, K. W., Pinotti, R., Zhang, H., Kaplin, S., Narasimhan, B., Kitai, T., Baber, U., Halperin, J. L., & Tang, W. H. W. (2020).

Machine learning prediction in cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 16057. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72685-1>

Lee, H. Y., Kuo, P. C., Qian, F., Li, C. H., Hu, J. R., Hsu, W. T., Jhou, H. J., Chen, P. H., Lee, C. H., Su, C. H., Liao, P. C., Wu, I. J., & Lee, C. C. (2024). Prediction of In-Hospital Cardiac Arrest in the Intensive Care Unit: Machine Learning-Based Multimodal Approach. *JMIR medical informatics*, 12, e49142. <https://doi.org/10.2196/49142>

Li, B., Dai, Y., Cai, W., Sun, M., & Sun, J. (2025). Monitoring of perioperative tissue perfusion and impact on patient outcomes. *Journal of cardiothoracic surgery*, 20(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13019-025-03353-6>

