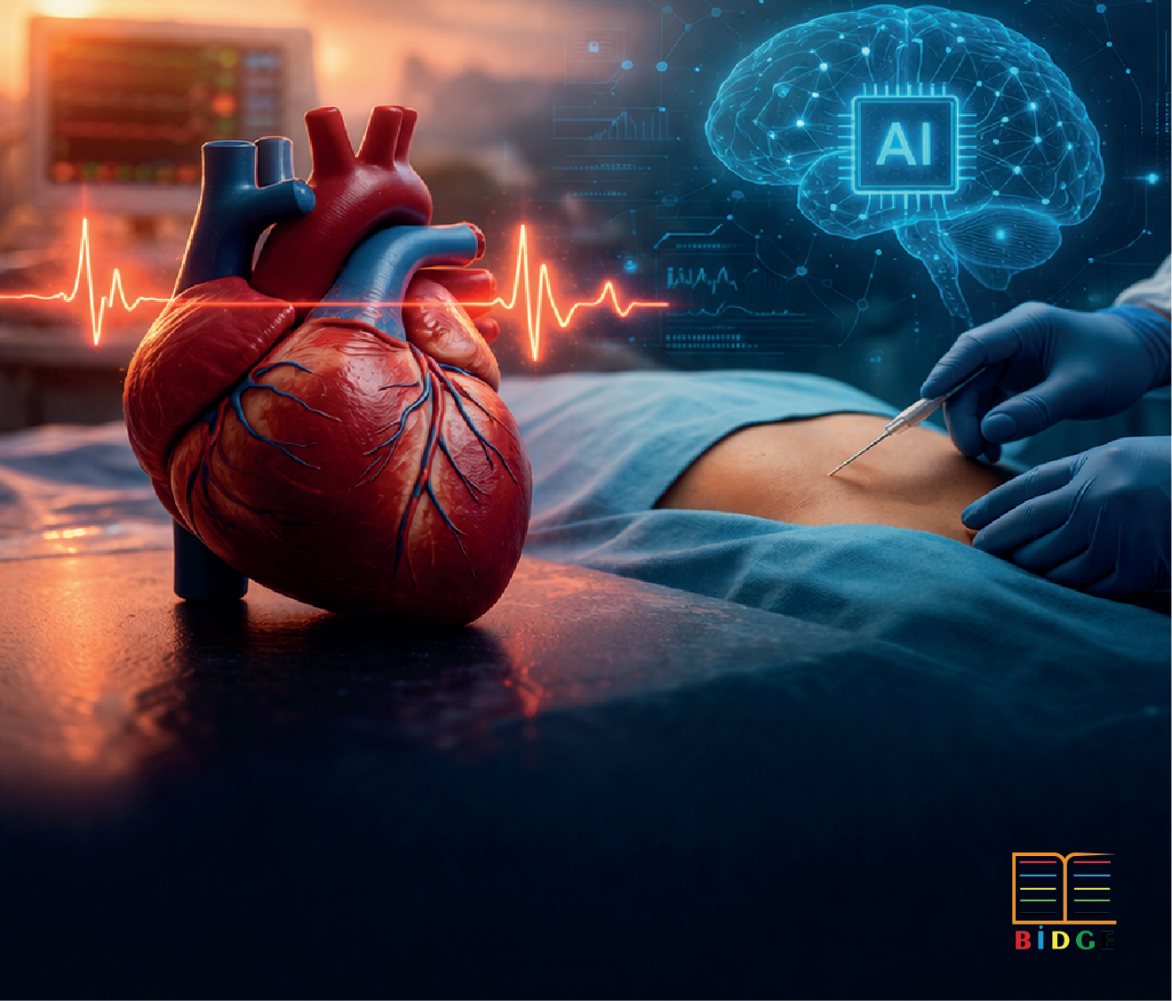


MODERN TIPTA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR:

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM,
AĞRI YÖNETİMİ VE YAPAY ZEKÂ

EDİTÖR
MEHMET ÖZSAN



BİDGE Yayınları

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

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



ÖNSÖZ

Modern tıp, son yıllarda bilimsel gelişmelerin hız kazanmasıyla birlikte tanı, tedavi ve hasta yönetiminde köklü bir dönüşüm sürecine girmiştir. Özellikle kardiyovasküler sistem hastalıkları, ağrı yönetimi ve yapay zekâ destekli klinik uygulamalar, günümüz sağlık bilimlerinin en dinamik ve yenilikçi çalışma alanları arasında yer almaktadır. Bu alanlardaki gelişmeler, yalnızca hastalıkların mekanizmalarını daha iyi anlamamıza değil, aynı zamanda bireyselleştirilmiş ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de önemli katkılar sağlamaktadır.

Modern Tıpta Yenilikçi Yaklaşımlar: Kardiyovasküler Sistem, Ağrı Yönetimi ve Yapay Zekâ başlıklı bu eser, çağdaş tıbbın disiplinler arası yapısını yansıtan güncel bilimsel yaklaşımları bir araya getirmektedir. Kitapta, kardiyovasküler fizyoloji ve patofizyolojiye yönelik yeni bakış açıları, ağrının nörobiyolojik temelleri ve güncel yönetim stratejileri ile yapay zekânın tanı, öngörü ve karar destek sistemlerindeki rolü kapsamlı biçimde ele alınmaktadır.

Özellikle yapay zekâ teknolojilerinin sağlık alanına entegrasyonu, büyük veri analizi, klinik karar destek sistemleri ve öngörüselleştirilmiş modellemeler aracılığıyla modern tıbbın geleceğini şekillendirmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı, risk sınıflandırması ve ağrı yönetiminde kişiselleştirilmiş yaklaşımlar, bu teknolojilerin en dikkat çekici uygulama alanları arasında yer almaktadır.

Bu kitapta yer alan bölümler, farklı uzmanlık alanlarından değerli bilim insanlarının katkılarıyla hazırlanmış olup temel bilimler ile klinik uygulamalar arasında güçlü bir köprü kurmayı amaçlamaktadır. Böylece eser, hem akademisyenler hem klinisyenler hem de sağlık bilimleri alanında çalışan araştırmacılar için güncel ve yol gösterici bir kaynak niteliği taşımaktadır.

Bilimsel üretimin en önemli gücü, farklı disiplinlerin ortak bir hedef doğrultusunda bir araya gelmesidir. Kardiyovasküler sistem, ağrı fizyolojisi ve yapay zekâ temelli tıbbi yeniliklerin birlikte ele alınması, modern tıbbın geleceğine ışık tutacak önemli bir yaklaşımı temsil etmektedir.

Editör olarak, bu değerli esere bilimsel katkı sunan tüm bölüm yazarlarına içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bilimsel merakı ve öğrenme isteğiyle bu eserden yararlanacak tüm okuyuculara da teşekkür ederim.

Bu kitabın, modern tıpta yenilikçi uygulamaların anlaşılmasına katkı sağlamasını, yeni araştırma fikirlerine ilham vermesini ve özellikle klinik pratiğe yön verecek multidisipliner bakış açılarını güçlendirmesini temenni ediyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ÖZSAN
Fizyoloji Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi
Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi
Editör

PREFACE

Modern medicine has entered a transformative era driven by rapid scientific and technological advancements in diagnosis, treatment, and patient management. Among the most dynamic and innovative areas of contemporary health sciences are cardiovascular system research, pain management, and artificial intelligence–assisted clinical applications. Progress in these fields has not only improved our understanding of disease mechanisms but has also contributed significantly to the development of more personalized and effective therapeutic strategies.

This volume, **Modern Innovative Approaches in Medicine: Cardiovascular System, Pain Management, and Artificial Intelligence**, brings together contemporary scientific perspectives that reflect the interdisciplinary nature of modern medicine. The book comprehensively addresses emerging insights into cardiovascular physiology and pathophysiology, the neurobiological basis and current strategies of pain management, and the expanding role of artificial intelligence in diagnosis, prediction, and clinical decision support systems.

In particular, the integration of artificial intelligence into healthcare is shaping the future of medicine through big data analysis, predictive modeling, and advanced decision-support technologies. Early diagnosis of cardiovascular diseases, risk stratification, and personalized approaches in pain management represent some of the most promising areas where these innovations are making a substantial impact.

The chapters in this book have been contributed by distinguished scholars from diverse disciplines, aiming to build a strong bridge between basic sciences and clinical practice. As such, this volume serves as an up-to-date and valuable resource for academicians, clinicians, and researchers working in health-related fields.

The greatest strength of scientific progress lies in the convergence of multiple disciplines toward a common purpose. Addressing cardiovascular physiology, pain science, and artificial intelligence–based medical innovations together represents an important perspective that will illuminate the future of modern medicine.

As the editor, I would like to express my sincere gratitude to all contributing authors for their scholarly efforts and dedication. I also thank the readers whose curiosity and engagement continue to drive scientific advancement.

It is my hope that this book will contribute to a deeper understanding of innovative applications in modern medicine, inspire new research ideas, and strengthen multidisciplinary perspectives that guide future clinical practice.

Asst. Prof. Mehmet Özsan

Department of Physiology

Faculty of Medicine

Niğde Ömer Halisdemir University

Editor

İÇİNDEKİLER

Opioids and Multimodal Analgesia	1
<i>DENİZ YILDIZ PEHLİVAN</i>	
Kök Hücre Kaynaklı Eksozomların Micro-RNA İçeriğinin Kardiyak Yeniden Şekillenmedeki Rolü	19
<i>BİŞAR AMAÇ</i>	
Kardiyovasküler Fizyopatolojide Makine Öğrenimi	35
<i>BİŞAR AMAÇ, ÖMER GÖÇ</i>	
LİTERATÜR BULGULARI IŞIĞINDA ESKÜLETİNİN ETKİLERİ VE TERAPÖTİK UYGULAMALARI	46
<i>EDANUR GÜLER EKMEN, MEHMET ÇAY</i>	

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 hücresele 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 hücresele 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).

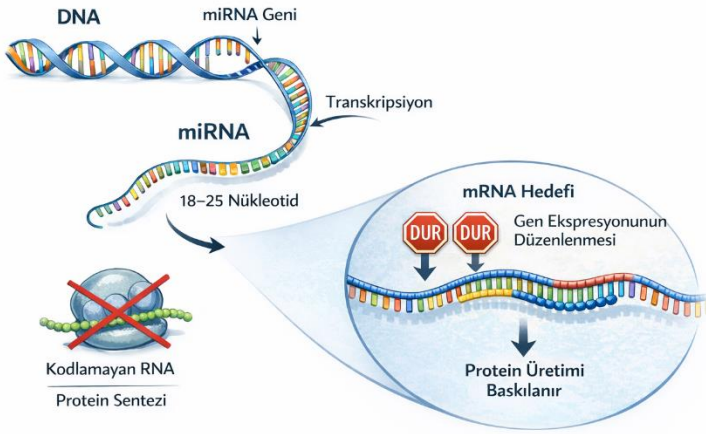
Kök Hücre Kaynaklı Eksozomlar: Biyogenez ve Biyolojik Fonksiyonlar

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, hücresele 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).

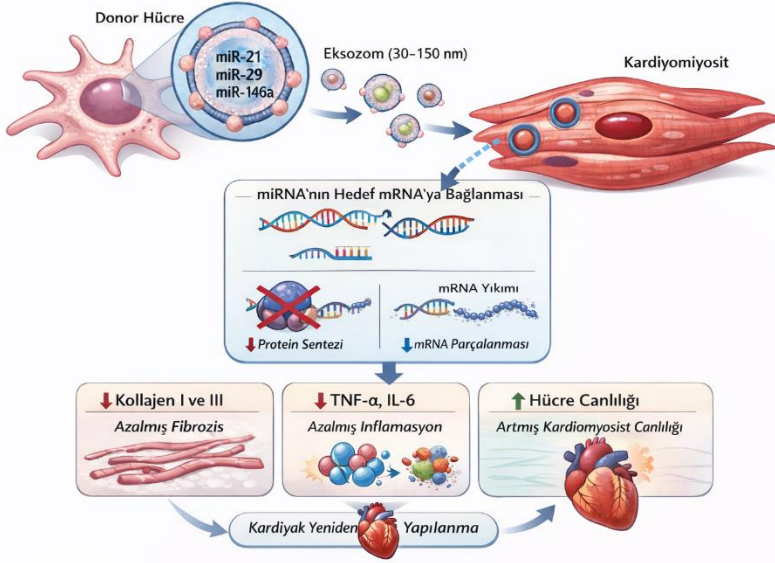
Kök Hücre Kaynaklı Eksozomların mikroRNA İçeriği



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

Eksozomal 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 hücrel hayatta kalımın desteklenmesi gibi önemli biyolojik etkiler gösterdiği bildirilmiştir; bu moleküler regulasyonlar 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 prognozun 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, karboksı 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).

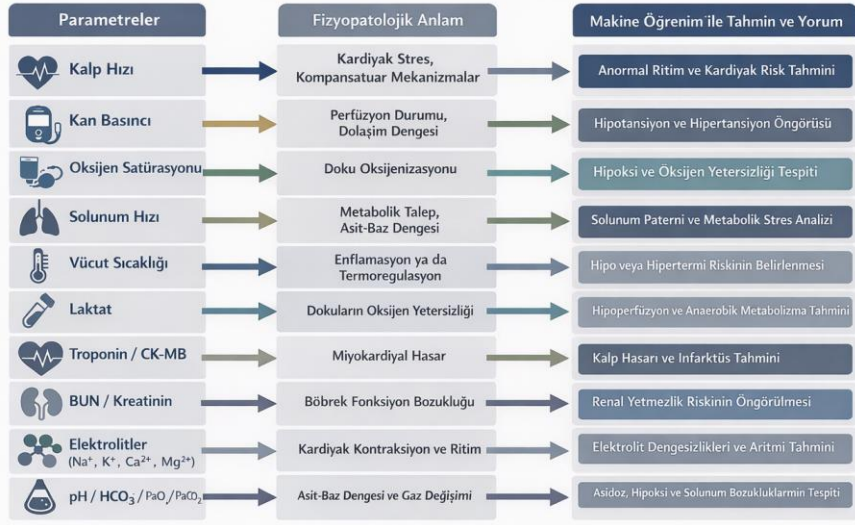
Yirmi dört saatlik vital verilerin analizi, kardiyak perfüzyon ve kritik bakım süreçlerindeki komplikasyonların öngörülmesinde makine öğrenimi yaklaşımlarının potansiyelini ortaya koymaktadır.

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 derinleŖecektir. Multimodal veri entegrasyonu sayesinde, vital bulguların yanı sıra laboratuvar, görüntüleme ve genomik veriler birleŖtirilerek daha kapsamlı analizler yapılabilir. Gerçek zamanlı sistemler, yoğun bakım ve takip ortamlarından sürekli veri akıŖı olarak otomatik analizler ve erken uyarılar sağlayabilir. Ayrıca, kiŖiselleŖtirilmiŖ tıp yaklaŖımıyla her bireye özgü risk modellemeleri ve tedavi planları oluŖturulması mümkün hâle gelecektir. Bu geliŖmeler, komplikasyonların erken tespitini kolaylaŖtırırken, hasta güvenliği ve bakım kalitesinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Kardiyovasküler fizyopatolojiyi anlamak ve süreçlerini tahmin etmek, yani kalp ve damar sistemindeki deęiŖiklikleri öngörmek, komplikasyon risklerinin belirlenmesi açısından önemli olabilir. Makine ğrenimi yöntemleri, vital bulgular, laboratuvar verileri ve görüntüleme sonuçları gibi karmaŖık verileri analiz ederek, fizyopatolojik süreçlerin tahmin sürecini destekleyebilir. Bu algoritmalar, fizyopatolojik süreçlerdeki deęiŖikliklerin erken fark edilmesine yardımcı olabilir ve bireyselleŖtirilmiŖ risk modellemeleri sunarak, sürecin daha bilinçli Ŗekilde 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>

BÖLÜM 4

LİTERATÜR BULGULARI IŞIĞINDA ESKÜLETİNİN ETKİLERİ VE TERAPÖTİK UYGULAMALARI

EDANUR GÜLER EKME¹
MEHMET ÇAY²

Giriş

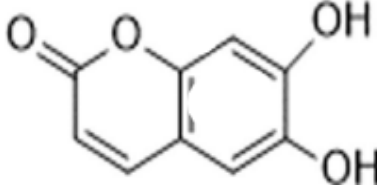
Eskületin, Oleaceae ailesine ait olan ve Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan bir bitkisel ilaç olan *Fraxinus rhynchophylla* Hance'nin ana biyoaktif bileşenidir. Ayrıca, *Fraxinus rhynchophylla* Hance'nin dal kabuğu ve gövde kabuğu, uzmanlar tarafından geleneksel bir ilaç olarak ısıyı giderme ve büzücü etki göstermek amacıyla, özellikle karaciğer, safra kesesi ve kalın bağırsak üzerinde etkili olarak kullanılmaktadır (Liang vd., 2017). Ek olarak eskületin, *Citrus limon* (L.) Osbeck (Rutaceae), *Euphorbia lathyris* L. (Euphorbiaceae), *Ceratostigma willmottianum* Stapf (Plumbaginaceae), *Aesculus hippocastanum* L. (Sapindaceae) ve *Artemisia capillaris* var. *acaulis* Pamp. (Compositae), *Viola yedoensis* Makino (Violaceae) gibi diğer

¹ Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-8473-7592

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-3896-0042

bitki kaynaklarından da elde edilebilir (Kim vd., 2018; Ali vd., 2016; Li vd., 2015; Singh vd.,2020).

Eskületin, 6 ve 7 numaralı karbonlarda iki hidroksil grubu bulunan en basit kumarinlerden biri olarak bilinir (Şekil 1). Aynı zamanda eskülinin aglikon metabolitidir. Günümüzde, eskületin hakkında çeşitli çalışmalar rapor edildiğinden, farmakolojik aktivitelere giderek daha fazla dikkat çekilmektedir (Grover ve Jachak, 2015; Wang vd., 2019a).



Şekil 1. Eskületin yapısı (Zhang ve Li, 2022).

Eskületin başlıca farmakolojik mekanizmaları antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotiktir. Ayrıca geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri, eskületin kanser, diyabet ve komplikasyonları, ateroskleroz ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dahil olmak üzere belirli hastalıkların endikasyonlarının tedavisi için potansiyel bir ilaç adayı olarak ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (Gong vd., 2017; Sandhu vd., 2014).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesinin, eskületin antioksidan özelliğinin yanı sıra antiapoptotik aktivitesinin aracılık edilmesinde önemli bir faktör olduğunun vurgulanması önemlidir. Bununla birlikte eskületin, apoptozu baskılayıcı ve apoptozu tetikleyici etkilerin yanı sıra, kısmen antioksidan özelliğiyle ilişkili olabileceği düşünülen antiinflamatuvar aktiviteyi de kapsayan şekilde apoptoz üzerinde çift yönlü bir düzenleyici etki sergilemektedir. Farmakokinetik veriler, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasının eskületin düşük oral biyoyararlanımına katkıda bulunan başlıca nedenlerden biri olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, kapsamlı glukuronidasyonun eskületin temel metabolik yolu olduğu ve C-7 konumundaki fenolik hidroksil grubunun başlıca metabolik bölge olarak

kabul edilebileceği bildirilmektedir. Buna ek olarak, UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) 1A6 ve UGT1A9 enzimlerinin, eskületin 7-O-glukuronidasyonunda merkezi rol oynayan iki ana izoenzim olduğu gösterilmiştir (Zhang ve Li, 2022).

Serbest radikaller birçok hastalığın patogeneğinde güçlü bir kaynak olarak hareket ederken, eskületin üzerindeki hidroksil gruplarının varlığı, bu bileşiği hastalık koşullarında oksidatif stresi inhibe ederek antioksidan olarak daha etkili hale getirir. Fenolik bileşiklere hidroksil grubunun bağlanmasının serbest radikallerle etkili bir şekilde bağlantı kurabileceği bulunmuştur. Fenolik bileşiklerdeki bu hidroksil grupları ayrıca bakır ve demir gibi geçici metallere şelasyon gösterebilir (Vianna vd., 2012; Zhu ve Jiang, 2018; Najmanova 2015). Sonuç olarak, doğal bitkisel kaynaklardan elde edilen ve güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve apoptotik süreçleri düzenleyici özellikler gösteren eskületin, düşük biyoyararlanımına rağmen çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir biyoaktif bileşik olarak dikkat çekmektedir.

Eskületin Biyoyararlanımı ve Eliminasyonu

Eskületin farmakokinetik özellikleri, bu bileşiğin biyolojik etkinliğinin anlaşılması açısından önemli bilgiler sunmaktadır. Yapılan çalışmalar, eskületin oral uygulama sonrasında hızlı bir şekilde emildiğini ancak biyoyararlanımının nispeten düşük olduğunu göstermektedir. Deneysel hayvan modellerinde gerçekteştirilen farmakokinetik araştırmalarda eskületin ortalama oral biyoyararlanımının yaklaşık %19 olduğu bildirilmiştir. Bu durumun başlıca nedeni, karaciğerde meydana gelen yoğun ilk geğiş metabolizması olarak değerlendirilmektedir (Kwak vd., 2021).

Eskületin organizmaya alındıktan sonra plazmada kısa sürede maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. Deneysel çalışmalarda maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinin oldukça kısa olduğu ve bileşiğin plazmadan hızlı bir şekilde elimine edildiği gösterilmiştir. Ayrıca eskületin plazmadaki eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa

olması, bileşiğin hızlı farmakokinetik davranış sergilediğini göstermektedir. Bu durum eskületin dokulara hızla dağıldığını ve metabolizma sonrası organizmadan kısa sürede uzaklaştırıldığını düşündürmektedir. Eskületin metabolizması büyük ölçüde faz II metabolik reaksiyonları, özellikle de glukuronidasyon yoluyla gerçekleşmektedir. Fenolik yapıdaki hidroksil grupları bu metabolik süreçte önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, özellikle C-7 pozisyonundaki fenolik hidroksil grubunun başlıca metabolik bölge olduğu ve eskületin büyük oranda 7-O-glukuronid metabolitine dönüştürüldüğü bildirilmiştir. Bu dönüşümde UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) 1A6 ve UGT1A9 enzimlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Zhang ve Li, 2022).

Eskületin ortalama oral biyoyararlanımı %19'dur. Eskületin maksimum plazma seviyesinin oral uygulamadan 5 dakika sonra en yüksek olduğu ve plazmadaki yarı ömrünün 45 dakika olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, farmakokinetik profili, plazmadan emiliminin ve eliminasyonunun çok hızlı olduğunu ve dokulardan da hızla dağılıp elimine edildiğini göstermektedir (Kim vd., 2014a).

ETKİ MEKANİZMALARI

Antioksidan Aktivite

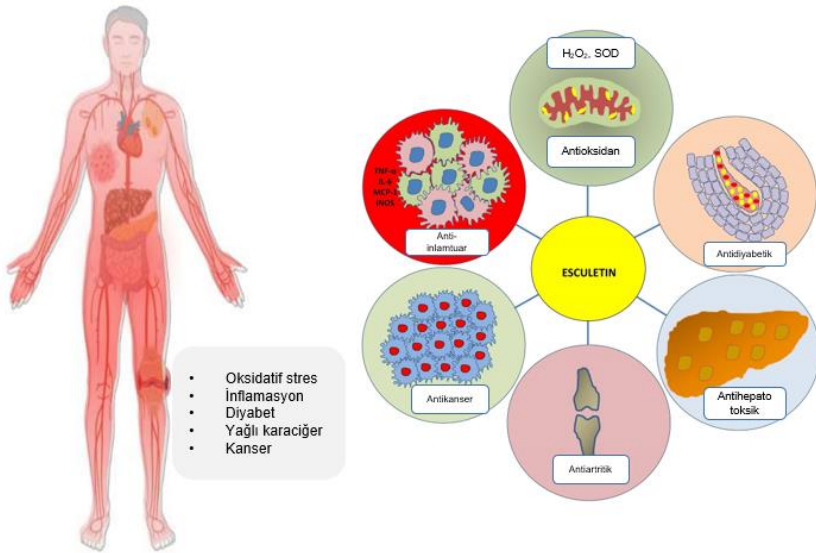
Serbest radikaller, vücutta bağımsız olarak var olan ve deoksiribonükleik asit (DNA), proteinler ve karbonhidratlara oksidatif hasar verebilen tek eşleşmemiş elektron türleridir. Bu nedenle, antioksidanlar oksidatif hasara karşı önemli bir araç görevi görür. Eskületin de dahil olmak üzere birçok kumarin bileşiği, in vitro ve in vivo oksidatif stres modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Hidrojen peroksitin (H_2O_2) oksidatif stresin oluşmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. 5 μ M eskületin tedavisi, C2C12 miyoblast hücrelerinde nükleer faktör-Eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin (Nrf2) fosforilasyonunu ve NAD(P)H:kinon oksidoredüktaz1 (NQO1) ifadesini arttırmıştır. Ek olarak, aynı dozda eskületin ERK sinyal yolunu aktive ettiği ve H_2O_2 kaynaklı serbest oksidatif strese karşı koruyucu etkiler gösterdiği de bildirilmiştir. Benzer şekilde, Kim ve arkadaşları, H_2O_2 ile

muamele edilen Çin hamsteri akciğer fibroblast hücrelerinde (V79-4 hücreleri) lipid peroksidasyon serbest radikal üretiminde artış olduğunu ve bunun DNA hasarına yol açtığını, buna karşılık eskületinin serbest radikal temizleme ve hücre içi ROS temizleme aktivitesinin 10 µg/mL'de %77 ve %75 olduğunu göstermiştir (Kim vd., 2008). Karbon tetraklorür kaynaklı sıçan karaciğer hasarında artan serum alkalın fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, esas olarak lipid peroksidasyon ve serbest radikal inhibisyon aktivitesinden kaynaklanan 35 mg/kg eskületin dozu ile azaltılmaktadır (Han vd., 2017; Bilgin vd., 2011).

Eskületinin biyolojik etkileri üzerine yapılan çalışmalar, bu bileşiğin özellikle oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili süreçlerde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan deneysel çalışmalar, eskületinin reaktif oksijen türleri (ROS) üzerinde temizleyici etki gösterebildiğini ve hücrel bileşenleri oksidatif hasara karşı koruyabildiğini ortaya koymuştur. Örneğin, insan embriyonik diploid fibroblastlarında gerçekleştirilen bir çalışmada, 50 µM konsantrasyondaki eskületinin linoleik asit hidroperoksit ve demir (III) iyonu tarafından indüklenen oksidatif hasara karşı hücrel DNA'yı koruduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, eskületinin ROS giderici aktivitesinde moleküldeki orto-katekol yapısının kritik rol oynadığı ifade edilmiştir. Eskületinin bir diğer önemli özelliği, 5-lipoksijenaz enzimi üzerinde inhibitör etki göstermesidir. Bu özelliğin ağrı mekanizmaları ile ilişkisi deneysel hayvan modellerinde araştırılmıştır. Sıçanlarda oluşturulan akut noninflamatuvar ve akut inflamatuvar ağrı modellerinde, 20 mg/kg dozunda uygulanan eskületinin analjezik etki göstermiştir (Kaneko vd., 2003; Rzodkiewicz vd., 2015).

Karaciğer üzerinde yürütölen deneysel çalışmalar da eskületinin oksidatif stres kaynaklı hasara karşı koruyucu özelliklerini desteklemektedir. T-bütöl hidroperoksit ile indüklenen sıçan hepatositlerinin primer kültürlerinde, eskületin uygulaması laktat dehidrojenaz (LDH) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerini anlamlı şekilde düşürmüş ve oksidatif stres göstergelerini azaltmıştır. Ayrıca in vivo çalışmalarda, 0,5 ve 5 mg/kg

dozlarında uygulanan eskületinin sıçan karaciğerinde hepatosit şişmesini ve lökosit infiltrasyonunu azalttığı histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu bulgular, eskületinin oksidatif stresin baskılanması yoluyla potansiyel kemopreventif özellikler taşıyabileceğini düşündürmektedir. Eskületinin antikanser potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar da mevcuttur. 7,12-dimetilbenz(a)antrasen ile indüklenen hamster bukkal kesesi tümör modelinde, 50 mg/kg dozunda uygulanan eskületin tümör oluşumunu baskılamaktadır. Bu etkinin, ROS'un zararlı etkilerinin azaltılması, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu ve hem faz I hem de faz II detoksifikasyon enzim sistemlerinin aktivitesinde meydana gelen değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (Lin vd., 2000; Selvasundaram vd., 2018).



Şekil 2. Eskületinin farmakolojik özellikleri (Garg vd., 2022).

Eskületinin oksidatif stresle ilişkili hücresel mekanizmalar üzerindeki etkileri hem hücre kültürü hem de deneysel hayvan modellerinde incelenmiştir. Yapılan çalışmalar, bu bileşiğin özellikle karaciğer dokusunda antioksidan savunma sistemini güçlendirebildiğini göstermektedir. Örneğin,

insan hepatoma hücre hattı olan HepG2 hücreleri ve fare modellerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, etanol kaynaklı karaciğer hasarı koşullarında eskületin hücre içi glutatyon (GSH) düzeylerini yeniden yükseltmiş ve karaciğer hasarının biyokimyasal göstergeleri olan AST ve ALT ekspresyonlarını azaltmıştır. Aynı çalışmada, eskületinin hücrel antioksidan savunmanın önemli düzenleyicilerinden biri olan Nrf2'nin nükleer translokasyonunu artırdığı ve antioksidan yanıt elemanı (ARE) aracılığıyla antioksidan yanıtın düzenlenmesinde görev alan genlerin aktivitesini yukarı yönlü düzenlediği gösterilmiştir. Benzer şekilde yapılan bir in vitro çalışmada, HepG2 hücrelerinde hidrojen peroksit (H₂O₂) ile indüklenen oksidatif stres modelinde eskületin 10–25 µM konsantrasyon aralığında koruyucu etkiler sergilemiştir. Bu etkinin, Nrf2'nin nükleer birikimini artırması ve antioksidan savunmada rol oynayan NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) enziminin ekspresyonunu doz bağımlı olarak yükseltmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Eskületinin antioksidan etkileri metabolik hastalık modellerinde de araştırılmıştır. Tip 2 diyabet oluşturulmuş deneysel sıçan modellerinde yapılan bir çalışmada, eskületin uygulaması hiperglisemiye bağılı gelişen oksidatif stres üzerinde koruyucu etki göstermektedir. Özellikle 40 mg/kg dozunda uygulanan eskületin, enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin önemli bileşenleri olan Vitamin C ve Vitamin E düzeylerini yeniden artırmıştır (Lee vd., 2018; Subramaniam ve Ellis, 2011; Prabakaran ve Ashokkumar, 2013).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, eskületinin hücrel antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirebildiği ve oksidatif stresle ilişkili patolojik süreçlere karşı koruyucu etki gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, eskületin oksidatif stresle ilişkili hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde potansiyel biyolojik etkileri araştırılan doğal bileşiklerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Antiinflatuar Aktivite

Hem doğal kaynaklı kumarinler hem de sentetik kumarin türevlerinin antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu bileşiklerin antiinflamatuvar etkileri, özellikle hücrel stres yanıtı ve inflamatuvar sinyal yollarının düzenlenmesi ile ilişkilendirilmektedir. İnflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan moleküler düzenleyicilerden biri olan hipoksiye duyarlı faktör 1, hücrelerin düşük oksijen koşullarına uyum sağlamasında temel bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır. Bu faktörün düzenlediği hedef genlerden biri olan Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ise damar bütünlüğünün korunması ve doku iyileşmesi süreçlerinde önemli işlevler üstlenmektedir. Eskületin inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerindeki etkileri de deneysel modellerde araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, 200 µM konsantrasyonda uygulanan eskületin hipoksiye duyarlı faktör 1 sinyal yolunu düzenleyerek koruyucu etki göstermektedir. Bu etkinin, HIF-prolil hidroksilaz (HPH) ekspresyonunun baskılanması sonucunda gerçekleştiği ve buna bağlı olarak VEGF aracılı sinyal iletiminin aktive olduğu belirtilmiştir. Bu mekanizmanın kolit modelinde mukozal iyileşme ve doku korunması üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu ifade edilmiştir. Benzer şekilde gerçekleştirilen bir başka deneysel çalışmada, kolit oluşturulmuş sıçanlarda 5 mg/kg dozunda uygulanan eskületin inflamatuvar yanıt üzerinde düzenleyici etkiler göstermiştir. Bu çalışmada, eskületin yalnızca reaktif oksijen türlerine karşı hücrel savunma sistemlerini güçlendirmekle kalmadığı, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynayan sitokinlerin üretimini de azalttığı belirlenmiştir. Özellikle nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-2 (IL-2) ve interferon- γ (IFN- γ) düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu sitokinlerin baskılanmasına bağlı olarak inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve inflamasyon bölgesine göç önemli ölçüde azalmaktadır (Kirsch vd., 2016; Yum vd., 2015; Witacenis vd., 2013). Bu bulgular, eskületin inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan farklı moleküler mekanizmalar üzerinde etkili olabileceğini ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda potansiyel biyolojik aktivite gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Reserpin ile indüklenen fibromiyaljili farelerde, eskületin (10 mg/kg), proinflatuar sitokinlerin (TNF- α ve IL-1 β) salınımının yanı sıra monoamin oksidaz-A (MAO-A) aracılı serotonin tükenmesinin inhibisyonu yoluyla davranışsal ve biyokimyasal eksiklikleri hafifletmektedir. Jeong ve çalışma arkadaşları, dişi BALB/c farelerde toz akarı maruziyetiyle indüklenen atopik dermatit modelinde eskületinin olası koruyucu etkilerini incelemiştir. Elde edilen bulgular, eskületinin 2–50 mg/kg aralığındaki dozlarda doza bağımlı biçimde serum immünoglobulin E (IgE), immünoglobulin G2a (IgG2a) ve histamin düzeylerini azalttığını ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, deri dokusunda inflamatuvar hücre birikimini sınırlamakta ve T yardımcı hücre alt grupları Th1, Th2 ve Th17 ile ilişkili olan TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), interlökin-4 (IL-4), IL-13, IL-31 ve IL-17 gibi sitokinlerin üretimini baskılamaktadır. Ayrıca eskületinin, TNF- α /IFN- γ ile uyarılmış keratinositlerde nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ile sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü-1 (STAT1) yolaklarının aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup, bu sonuçlar eskületinin atopik deri inflamasyonuna karşı terapötik potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir (Singh vd.,2020; Jeong vd., 2018).

Eskületinin inflamasyonla ilişkili farklı hastalık modelleri üzerindeki etkileri hem hücre kültürü hem de deneysel hayvan çalışmalarıyla araştırılmaktadır. Deneysel astım modellerinde elde edilen bulgular, eskületinin immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. Örneğin, ovalbumin ile indüklenen astım modeli oluşturulmuş farelerde yapılan çalışmalarda, eskületinin 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulanması Immünoglobulin E ile birlikte interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-13 ve IL-17 düzeylerini anlamlı biçimde azaltmıştır. Ayrıca, eskületinin T yardımcı hücre alt grubundan olan Th17 hücrelerinin oranını da baskıladığı gözlenmiştir. Bu etkinin, inflamatuvar süreçlerin başlatılmasında rol oynayan retinoik asit ile ilişkili yetim reseptör γ (ROR γ t) ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile ilişkili olduğu ve eozinofil infiltrasyonunun engellenmesi yoluyla hava yolu inflamasyonunun hafifletilmesine katkı sağladığı belirtilmiştir. Eskületinin kardiyovasküler

sistem üzerindeki etkileri de deneysel çalışmalarla incelenmiştir. Erkek Sprague Dawley sıçanlarında oluşturulan iskemi/reperfüzyon hasarı modelinde, 20 ve 40 mg/kg dozlarında uygulanan eskületin enfarkt alanını anlamlı düzeyde küçülmüş ve kardiyak fonksiyon parametrelerini iyileştirmiştir. Bu koruyucu etkinin, inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde rol oynayan reseptör etkileşimli protein 140 (RIP140) ve NF- κ B sinyal yolunun baskılanmasına bağlı olarak miyokardiyal inflamasyonun azalmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Hongyan, 2016; Weiwei vd., 2016).

Hüresel düzeyde gerçekleştirilen çalışmalar da eskületin inflamasyon ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Fare kaynaklı Lewis akciğer karsinoma (LLC) hücreleri üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada, 40 ve 80 μ M konsantrasyonlarda uygulanan eskületin NF- κ B sinyal yolunu aşağı regüle etmekte ve buna bağlı olarak hücre proliferasyonunda rol oynayan c-Myc ile siklin D1 proteinlerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. Benzer şekilde, lipopolisakkarit ile aktive edilen RAW 264.7 makrofaj hücreleri ve deneysel fare modellerinde yapılan çalışmalar, eskületin inflamatuar yanıt üzerinde baskılayıcı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda eskületin IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir. Ayrıca, NF- κ B sinyal yolunun inhibisyonu aracılığıyla indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) proteinlerinin ekspresyonunu baskılamakta; bunun sonucunda nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimini önemli ölçüde azaltmaktadır (Zhu vd., 2018; Hong vd., 2014; Zhu vd., 2016).

Bunun yanı sıra adiposit ve makrofajların birlikte kültüre edildiği deneysel sistemlerde gerçekleştirilen çalışmalar, eskületin metabolik inflamasyon üzerindeki düzenleyici etkilerini de ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda eskületin adipositlerde adipogenez sürecinin önemli düzenleyicileri peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör- γ (PPAR γ) ve CCAAT/güçlendirici bağlayıcı protein- α (C/EBP α) proteinlerinin ekspresyonunu baskılamıştır. Makrofajlarda ise indüklenebilir nitrik oksit

sentaz (iNOS) düzeylerini azaltmıştır. Ayrıca eskületin 12,5–100 µM konsantrasyon aralığında antioksidan savunma sisteminde görev alan hem oksijenaz-1'in (HO-1) ekspresyonunu doza bağlı olarak artırmakta ve bu etkiyle makrofajların adipositlere infiltrasyonunda rol oynayan NO, TNF-α ve monosit kemoatraktan protein1 (MCP-1) üretimini belirgin biçimde inhibe etmektedir (Kim vd., 2014b).

Önceki araştırmalardan elde edilen bulgular, eskületin antiinflamatuvar etkilerinin büyük ölçüde NF-κB aracılı proinflamatuvar sitokin sentezinin baskılanmasına, inflamatuvar medyatör üretiminin azaltılmasına ve inflamasyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonunun engellenmesine dayandığını ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, eskületin antiinflamatuvar özelliklerinin antioksidan kapasitesiyle yakından ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı hücrel savunmanın güçlendirilmesi sayesinde inflamatuvar hücre aktivasyonu ve migrasyonunun baskılanmasının eskületin koruyucu etkilerine katkı sağladığı bildirilmiştir (Witaicenis vd., 2013). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, eskületin inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli sinyal yolları ve sitokin ağları üzerinde etkili olabildiği ve farklı inflamatuvar hastalık modellerinde koruyucu biyolojik etkiler gösterebileceği anlaşılmaktadır.

Apoptotik Karşıtı Aktivite

Eskületin nöroprotektif etkileri üzerine gerçekleştirilen çalışmalar, bu bileşiğin özellikle oksidatif stres kaynaklı nöronal hasara karşı koruyucu özellikler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. İnsan nöroblastom hücre hattı olan SH-SY5Y üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, çinko oksit nanopartiküllerinin oluşturduğu sitotoksikite modelinde eskületin koruyucu etkileri incelenmiştir. Bu araştırmada, bir lipoksijenaz inhibitörü olan eskületin 10–50 µM konsantrasyon aralığında doz bağımlı olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltmış ve antioksidan savunma sisteminin önemli bileşenlerinden olan glutatyon peroksidaz (GPx) ile indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeylerindeki azalmayı sınırlandırmıştır. Bu etkiler sonucunda, çinko oksit nanopartikülleri tarafından tetiklenen nekrotik

hücre ölümünü önemli ölçüde önlemiştir. Ayrıca 30 µM konsantrasyonda uygulanan eskületin, nanopartiküllerin aktive ettiği PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonunu baskılayarak apoptozu anlamlı düzeyde azaltmaktadır (Kim vd., 2015a).

Oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle Alzheimer hastalığı patogeneğinde, beyinde biriken Amyloid beta peptitlerinin mitokondriyal işlev bozukluğuna ve artmış oksidatif strese yol açarak nöronal hücre ölümünü tetiklediği bildirilmektedir. Bu bağlamda yapılan çalışmalar, eskületinin amiloid kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyucu etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Örneğin, SH-SY5Y hücrelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, Amyloid beta 1-42 ile indüklenen oksidatif stres modelinde 5–20 µM konsantrasyon aralığında uygulanan eskületin çift yönlü antioksidan etki göstermiştir. Bu etkiler arasında reaktif oksijen türlerinin üretiminin baskılanması ve hücreyel antioksidan savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi yer almaktadır. Özellikle eskületin Nrf2 sinyal yolunu aktive ederek hücre içi glutasyon düzeylerini artırmış ve böylece nöronal hücrelerin oksidatif strese karşı direnç kapasitesini yükseltmiştir. Bu mekanizmaların sonucunda amiloid kaynaklı nöronal hücre ölümünün belirgin şekilde azaldığı ve eskületinin nöroprotektif özellik sergilediği bildirilmiştir. Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada da eskületinin amiloid kaynaklı nörotoksisite üzerindeki koruyucu etkileri doğrulanmıştır. SH-SY5Y hücrelerinde gerçekleştirilen bu araştırmada, 1 ve 10 µM konsantrasyonlarında uygulanan eskületin Amyloid beta 25-35 tarafından indüklenen nörotoksisiteyi azaltmıştır. Bu koruyucu etki temel olarak oksidatif stresin azaltılması ve mitokondri aracılı apoptoz mekanizmalarının baskılanması ile ilişkilidir (Pruccoli vd., 2020; Gao ve Gong, 2018). Bu bulgular, eskületinin nöronal hücrelerde oksidatif stresin azaltılması, antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesi ve apoptoz mekanizmalarının düzenlenmesi yoluyla nöroprotektif etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle eskületin, nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili patolojik süreçlerin anlaşılması ve potansiyel koruyucu

yaklaşımların geliştirilmesi açısından araştırılan doğal bileşiklerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Eskületinin hepatoprotektif etkileri deneysel karaciğer hasarı modellerinde ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Karbon tetraklorür (CCl₄) ile indüklenen hepatotoksisite modelinde yapılan bir çalışmada, eskületin karaciğer dokusunu oksidatif stres ve apoptozdan korumuştur. Bu çalışmada, 100 ve 500 mg/kg dozlarında uygulanan eskületin, reaktif oksijen türleri aracılığıyla başlatılan mitokondri kaynaklı apoptotik süreci baskılamaktadır. Ayrıca eskületinin serum biyokimyasal göstergeleri üzerinde de olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle CCl₄ ile indüklenen karaciğer hasarında, serum ALT ve AST düzeylerindeki artış anlamlı şekilde azalmıştır. Bunun yanı sıra, eskületinin karaciğer dokusunda antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerini artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca eskületinin antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu yükselttiği, buna karşılık proapoptotik protein düzeylerini azalttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, Kaspaz-9 ve kaspaz-3 enzimlerinin aktif formlarında belirgin bir azalma gözlenmiş olup, bu bulgular eskületinin hepatoprotektif ve antiapoptotik etkilerini desteklemektedir (Tien vd., 2011).

Eskületinin koruyucu etkileri oküler hücre modellerinde de araştırılmıştır. İnsan retina pigment epitel hücrelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, eskületinin lipopolisakkarit ile indüklenen hücresel hasara karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, 5 µM konsantrasyonda uygulanan eskületin lipopolisakkarit (LPS) tarafından tetiklenen inflamatuvar yanıtı belirgin biçimde azaltmaktadır. Özellikle IL-6, IL-12, IL-1β ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılamıştır. Ayrıca eskületinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini azalttığı, inflamasyonla ilişkili önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF-κB'nin aktivasyon göstergeleri arasında yer alan toplam ve fosforile p65/RelA protein düzeylerini düşürdüğü ve ERK1/2 fosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkiler sonucunda

hücrel inflamasyon ve oksidatif stresin önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Ozal vd., 2018).

Hücrel düzeyde gerçekleştirilen çalışmalar, eskületinin mitokondriyal fonksiyonlar ve hücrel yaşlanma mekanizmaları üzerinde de düzenleyici etkiler gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda önemli düzenleyici proteinlerden biri olan Bmi-1, hücrelerin kendini yenileme kapasitesinin sürdürülmesi ve mitokondriyal işlevlerin düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. İn vitro koşullarda yapılan bir çalışmada, 10 µM konsantrasyonunda uygulanan eskületin Bmi-1 ekspresyonunu artırmıştır. Bu artış, reaktif oksijen türleri aracılığıyla tetiklenen mitokondriyal apoptotik yolların baskılanmasına katkı sağlamakta ve hücrelerin oksidatif strese karşı korunmasında rol oynamaktadır. Eskületinin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri, özellikle oksidatif stres ve apoptoz mekanizmaları bağlamında deneysel hücre modellerinde incelenmiştir. Kardiyak hücrelerde hipoksi ve yeniden oksijenlenme koşulları, oksidatif stres artışı ve apoptotik hücre ölümü ile karakterize edilen önemli bir hasar mekanizmasını temsil etmektedir. Bu bağlamda gerçekleştirilen bir çalışmada, hipoksi/reoksijenasyon hasarı oluşturulan H9c2 kardiyomiyositlerinde eskületinin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, 5, 10 ve 20 µM konsantrasyonlarında uygulanan eskületinin hücrelerdeki oksidatif stres düzeylerini azalttığını ve apoptotik süreçleri baskıladığını göstermiştir. Bu etkinin, hücrel stres yanıtında önemli rol oynayan MAPK sinyal yolunun inhibisyonu ile ilişkili olduğu ve bunun sonucunda kardiyomiyosit canlılığının anlamlı ölçüde iyileştiği bildirilmiştir (Xu vd., 2017; Yang vd., 2017).

Hipoksi/reoksijenasyon hasarı ile ilişkili kardiyomiyosit hasarı üzerine yapılan bir diğer in vitro çalışmada da eskületin benzer koruyucu etkiler göstermektedir. Bu çalışmada, 5–20 µM konsantrasyon aralığında uygulanan eskületin hücre canlılığını artırmakta ve hücrel hasarın önemli göstergelerinden biri olan LDH salınımını azaltmaktadır. Ayrıca eskületin oksidatif stres ve apoptozu baskılamaktadır. Bu etkilerin, hücre

proliferasyonu ve hayatta kalma mekanizmalarında rol oynayan Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK2/STAT3) sinyal yolunun aktivasyonu ile kısmen ilişkili olduğu ifade edilmiştir (He vd., 2018). Bununla birlikte söz konusu bulguların yalnızca in vitro koşullarda elde edilmiş olması nedeniyle, eskületin benzer etkilerinin in vivo modellerde de doğrulanmasına ve hipoksi/reoksijenasyon hasarı sonrasında kardiyomiyosit apoptozuna aracılık eden moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde aydınlatılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, eskületin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde hücrel hasarın önemli tetikleyicileri arasında yer alan oksidatif stres ve inflamatuvar süreçleri baskılayabildiği görülmektedir. Özellikle reaktif oksijen türleri aracılığıyla başlatılan mitokondriyal apoptotik yolların inhibisyonu yoluyla antiapoptotik etkiler sergileyebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle eskületin, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili hücrel hasar süreçlerinde potansiyel antiapoptotik özellikler gösterebilen biyolojik olarak aktif doğal bileşiklerden biri olarak değerlendirilmektedir.

ESKÜLETİNİN TERAPÖTİK UYGULAMALARI

Kanser Tedavisi

Kanser, organizmada kontrolsüz ve anormal hücre proliferasyonu sonucunda gelişen, ilerleyici seyriyle organ fonksiyon kaybına ve mortaliteye yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Bu yüksek mortaliteye sahip hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik olarak günümüze kadar önemli bilimsel ilerlemeler kaydedilmiştir. Kumarin türevleri, sahip oldukları üstün biyolojik aktiviteler ve görece düşük toksisite profilleri nedeniyle, araştırmacılar tarafından uzun süredir öncelikli çalışma bileşikleri arasında yer almaktadır (Asmat vd., 2016). Arora ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, 100 µM konsantrasyonda eskületin, kanser hücre proliferasyonunu hücre döngüsünün G1 fazında durdurarak baskılamıştır. Eskületin, ARE sinyal yolunu aktive etmesi ve NF-κB aktivitesini inhibe etmesi yoluyla, Nrf2 ile Klech benzeri ECH-ilişkili protein-1 (KEAP-1) arasındaki etkileşimi bozmuş ve bu mekanizma üzerinden insan pankreas

kanseri hücre hattında (PANC-1) apoptozu indüklemiştir (Arora vd., 2016). 20 µM konsantrasyonda uygulanan eskületin, lösemik hücrelerin proliferasyonunu anlamlı biçimde baskılamakta ve otofajik vezikül oluşumunu teşvik ederek otofaji sürecini aktive etmektedir. Bunun yanı sıra, siklin D1, D3, CDK4 ve CDK2 ekspresyonlarının aşağı regülasyonu yoluyla hücre döngüsünün G0/G1 evresinde durmasına neden olduğu bildirilmiştir. Söz konusu kumarin türevi, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK) fosforilasyonunu engelleyerek Raf/MAPK/ERK sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe etmiştir (Wang vd., 2019b). Ayrıca, 30 µg/mL konsantrasyonda lösemi U937 hücre hattında JNK ve ERK sinyal yollarını baskıladığı rapor edilmiş olup, bu bulgular eskületinin tümör gelişimini önleyici potansiyele sahip olduğunu düşündürmektedir (Park vd., 2008).

Benzo[a]piren, çevresel kirleticiler arasında yer alan ve özellikle akciğer kanserinin gelişiminde önemli rol oynayan güçlü bir karsinojen olarak bilinmektedir. Bu bağlamda yapılan araştırmalar, bazı doğal bileşiklerin benzo[a]piren kaynaklı karsinojenik süreçler üzerinde baskılayıcı etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bu bileşiklerden biri olan eskületinin antikanser potansiyeli farklı deneysel modellerde incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada, 50 mg/kg dozunda uygulanan eskületinin tümör gelişimi ile ilişkili önemli düzenleyici proteinlerden biri olan B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ile inflamatuvar ve proliferatif süreçlerde rol oynayan NF-κB ekspresyonlarını baskıladığı ve bu mekanizma aracılığıyla tümör hücre proliferasyonunu inhibe ederken apoptotik süreci tetiklediği bildirilmiştir. Eskületinin antikanser etkileri farklı kanser hücre hatlarında da araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 55 µg/mL konsantrasyonunda uygulanan eskületin pankreas ve akciğer kanseri hücrelerinde proliferasyonu baskılamakta ve apoptotik süreçleri indüklemektedir. Ayrıca eskületin hücrel stres yanıtında önemli rol oynayan MAPK sinyal yollarını aktive ederek kaspaz-3 ve kaspaz-9 aracılı apoptozu tetiklemektedir. Bunun yanı sıra, mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına yol açarak sitokrom c'nin sitozole salınımını artırdığı ve

proapoptotik proteinlerden biri olan Bax ekspresyonunu yükselttiği tespit edilmiştir (Mortenson vd., 2007; Anand vd., 2013; Kim vd., 2015b).

Eskületinin apoptotik mekanizmalar üzerindeki etkileri oral kanser modellerinde de incelenmiştir. Oral skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 20 µg/mL konsantrasyonunda uygulanan eskületin hücre proliferasyonu ve hayatta kalma ile ilişkili çeşitli proteinlerin ekspresyonunu baskılayarak apoptozu indüklemiştir. Bu kapsamda özellikle Spesifik protein 1 (Sp1), p27, siklin D1, Mcl-1 ve survivin ekspresyonları aşağı regüle edilmektedir. Benzer şekilde gırtlak kanseri hücrelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda da eskületinin hücre proliferasyonu ve sinyal iletim mekanizmaları üzerinde düzenleyici etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada, 2 ve 10 µM konsantrasyonlarında uygulanan eskületin hücre proliferasyonu ve inflamatuvar sinyal iletiminde rol oynayan STAT3'ün fosforilasyonunu ve bunu takiben çekirdeğe translokasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkinin, JAK/STAT sinyal yolunun baskılanmasına yol açtığı ve hücre döngüsünde G1/S fazında duraksamaya neden olarak apoptotik süreci desteklediği gösterilmiştir (Cho vd., 2015; Zhang vd., 2019). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, eskületinin hücre proliferasyonu, hücre döngüsü düzenlenmesi ve apoptotik mekanizmalar üzerinde etkili olan çeşitli moleküler yolları modüle edebildiği ve farklı kanser türlerinde antitümör potansiyel gösterebilen doğal bileşiklerden biri olduğu anlaşılmaktadır.

Eskületinin antikanser potansiyeli farklı kanser türlerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarla araştırılmıştır. Bu çalışmalar, eskületinin özellikle hücre döngüsünün düzenlenmesi, apoptotik mekanizmaların aktivasyonu ve hücre sinyal iletim yollarının modülasyonu üzerinde etkili olabildiğini göstermektedir. Hepatoselüler karsinom hücrelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 2,24 µM konsantrasyonunda uygulanan eskületin hücre döngüsünü S fazında durdurarak apoptotik süreci uyarmaktadır. Ayrıca eskületin kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivasyonunu artırmakta ve mitokondriyal membran potansiyelinde azalmaya yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, eskületin

uygulamasının proapoptotik protein olan Bax ekspresyonunu artırırken antiapoptotik protein Bcl-2 düzeylerini baskıladığı ve bu mekanizmalar aracılığıyla antikanser etkisini ortaya koyduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2014).

Tümör progresyonu ile ilişkili önemli sinyal iletim mekanizmalarından biri olan İnsülin benzeri büyüme faktörü 1/fosfoinositid-3-kinaz/Protein kinaz B (IGF-1/PI3K/Akt) ve IGF-1/ MAPK sinyal yollarının aşırı aktivasyonunun kanser gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, 850 µM konsantrasyonunda uygulanan eskületin mide kanseri hücre hattı olan MGC-803 hücrelerinde mitokondriyal apoptotik yolu aktive etmektedir. Araştırma sonuçları, eskületinin mitokondriyal membran potansiyelini azalttığını ve mitokondriden sitokrom c salınımını artırdığını göstermiştir. Ayrıca eskületin uygulamasının Bax/Bcl-2 oranını yükselttiği, IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway yolunu inhibe ettiği ve bunun sonucunda kaspaz-3 ile kaspaz-9 aktivasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Eskületinin antiproliferatif etkileri böbrek kanseri hücrelerinde de araştırılmaktadır. Bu kapsamda gerçekleştirilen bir çalışmada, 200 µg/mL konsantrasyonunda uygulanan eskületin hücre döngüsünde G0/G1 ve G2/M fazlarında duraksamaya neden olmuş ve bu durum hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunun baskılanmasına yol açmıştır. Bu etkinin, hücre döngüsü düzenleyicileri olan siklin D1, CDK4, CDK6 ile proliferasyonla ilişkili onkogenlerden biri olan hücrel miyelositomatozis onkogeni (c-Myc) ekspresyonlarının aşağı regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hücre adezyonunda rol oynayan E-kadherin düzeylerinde artış gözlenirken, epitel-mezenkimal geçiş süreci ile ilişkili N-cadherin ve Vimentin ekspresyonlarının eskületin tedavisi sonrasında azaldığı bildirilmiştir (Wang vd., 2017; Duan vd., 2020).

Bu bulgular, eskületinin farklı kanser türlerinde hücre döngüsünün düzenlenmesi, mitokondriyal apoptotik yolların aktivasyonu ve tümör progresyonunda rol oynayan sinyal iletim mekanizmalarının modülasyonu yoluyla antitümör potansiyel gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu

nedenle eskületin, kanser biyolojisi alanında incelenen doğal bileşiklerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Diyabet ve Komplikasyonlarının Tedavisi

Diyabet, insülin sekresyonundaki yetersizlikler veya insülinin biyolojik etkinliğindeki bozukluklar sonucunda plazma glukoz düzeylerinde düzensizliklerin ortaya çıktığı metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu patofizyolojik durumda, çeşitli antioksidan savunma enzimlerinin aktivitesinde azalma meydana gelmekte ve buna bağlı olarak diyabete eşlik eden oksidatif stres artışı gözlenmektedir (Singh vd., 2022; Chen vd., 2025). Oksidatif stresin azaltılmasına yönelik olarak çok sayıda doğal ve sentetik ajan araştırılmış olup, eskületin bu amaçla değerlendirilen bileşikler arasında yer almaktadır.

Eskületinin glukoz metabolizması ve diyabetle ilişkili metabolik süreçler üzerindeki etkileri hem in vivo hem de deneysel çalışmalarla araştırılmaktadır. Elde edilen bulgular, bu bileşiğin antihiperglisemik etki gösterebildiğini ve glukoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli metabolik yolları modüle edebildiğini ortaya koymaktadır. Deneysel bir çalışmada, 40 mg/kg dozunda uygulanan eskületin insülin ve hemoglobin düzeylerinde artışa neden olmuş; buna karşılık plazma glukozu ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeylerinde anlamlı bir azalma sağlamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda eskületin belirgin bir antihiperglisemik etki sergilemiştir. Bir başka in vivo çalışmada ise eskületin metabolik düzenleme üzerinde etkili olan AdipoR2-AMPK sinyal yolunu aktive etmektedir. Glukoneogenez sürecinde görev alan glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-bisfosfataz enzim aktivitelerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, Streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş fare modellerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, 20 mg/kg dozunda uygulanan eskületin glukoz alımını artırmış ve insülin reseptörünün insüline bağlı fosforilasyonunu teşvik etmiştir. Bu bulgular, eskületinin insülin sinyal iletimini güçlendirebildiğini ve insülin duyarlılığının artırılmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Prabakaran ve Ashokkumar, 2012; Sim vd., 2015; Kang vd., 2014).

Eskületinin glukoz metabolizmasını düzenleyen enzimlerin aktivitesini modüle etmesi, glukoneogenezi baskılaması ve insülin sinyal yollarını desteklemesi gibi mekanizmalar aracılığıyla antihiperglisemik etki gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle eskületin, diyabet ve ilişkili metabolik bozuklukların yönetiminde potansiyel bir doğal bileşik olarak değerlendirilmektedir. Eskületinin diyabet ve diyabete bağlı organ hasarları üzerindeki koruyucu etkileri, hem oksidatif stres hem de epigenetik mekanizmalar üzerinden ortaya konmuştur. Deneysel çalışmalar, eskületinin karaciğer, böbrek ve vasküler dokularda hiperglisemiye bağlı gelişen hasarları azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Prabakaran ve arkadaşları, 40 mg/kg dozunda uygulanan eskületinin diyabetik sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif strese karşı koruma sağladığını rapor etmiştir. Bu koruyucu etkinin, lipid peroksidasyon göstergeleri olan tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), lipid hidroperoksitler ve konjuge dien düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca eskületinin, SOD, CAT, GPx ve glutatyon S transferaz (GST) gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığı; buna ek olarak C ve E vitaminleri ile GSH düzeylerini de yeniden düzenleyerek hücrel antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmiştir (Prabakaran ve Ashokkumar, 2013).

Eskületinin diyabetik nefropatiye karşı etkileri de araştırılmaktadır. 50 ve 100 mg/kg dozlarında uygulanan eskületin, diyabetik sıçanlarda glomerüloskleroz gelişimini azaltmaktadır. Bu etkinin mekanizmaları arasında kan glukozu, plazma kreatinin ve kan üre nitrojeni düzeylerinin düşürülmesi; PPAR γ üzerinden TGF- β 1 aracılı fibronectin ekspresyonunun baskılanmasının hafifletilmesi; fibrojenik genlerden Mmp13 ekspresyonunun azalması ve histon H3'ün K4 pozisyonundaki mono-metilasyon ve asetilasyon düzeylerindeki azalmanın tersine çevrilmesi yoluyla antifibrotik Bmp6 ekspresyonunun artırılması yer almaktadır. Diyabete bağlı göz komplikasyonları üzerinde yapılan çalışmalarda ise 10 ve 50 mg/kg dozlarında uygulanan eskületin, lens aldose redüktaz aktivitesini inhibe ederek katarakt gelişimini önlemektedir. Bu tedavi, lens

opasitesini ve buna eşlik eden morfolojik değişiklikleri anlamlı düzeyde azaltmıştır (Surse vd., 2011; Kim vd., 2016).

Vasküler etkiler açısından yapılan araştırmalar, eskületin epigenetik mekanizmalar aracılığıyla diyabete bağlı vasküler disfonksiyonu iyileştirebileceğini göstermektedir. Kadakol ve arkadaşları, 50–100 mg/kg dozlarında uygulanan eskületin, tip 2 diyabet ve iskemi/reperfüzyon (I/R) modellerinde torasik aort dokusundaki At1 receptor, At2 receptor, TGF- β 1 ve MCP-1 promotör bölgelerinde histon H2B'nin lizin 120 pozisyonundaki monoubikitinasyonuna (H2BK120Ub) müdahale ederek vasküler fonksiyonları iyileştirdiğini rapor etmiştir. Ayrıca, 50 mg/kg dozunda uygulanan eskületin T2D'ye bağlı kardiyomyopatiye olumlu etkiler gösterdiği, H3, H2A ve H2B histon modifikasyonlarının geri döndürülmesi yoluyla metabolik düzensizlikler, morfometrik değişimler, vasküler reaktivitedeki bozulmalar ve Keap1 ile fibronektin ekspresyonundaki artış gibi patolojik bulguların hafifletildiği bildirilmiştir (Kadakol vd., 2017a; Kadakol vd., 2017b).

Bu çalışmalar, eskületin diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonlarda hem antioksidan hem de epigenetik mekanizmalar aracılığıyla koruyucu etkiler gösterebildiğini ortaya koymakta ve bileşiğin metabolik ve vasküler sağlık üzerinde potansiyel terapötik bir ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, eskületin glukoz katabolizmasını etkin biçimde uyardığı, hepatik glukoz üretimini baskıladığı, insülin düzeylerini artırdığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, diyabetik sıçan modellerinde klinik ve biyokimyasal bulguları anlamlı ölçüde düzelttiği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında, eskületin diyabet ve ilişkili komplikasyonların tedavisinde potansiyel terapötik bir ajan olarak değerlendirilebileceği sonucuna varılmaktadır.

Sinir Sisteminin Tedavisi

Eskületin nörolojik hastalıklar üzerindeki potansiyel terapötik etkileri, çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarla ortaya konmuştur. Delogu ve

Matos tarafından yapılan değerlendirmeler, eskületin farklı fizyolojik mekanizmaları modüle ederek nörodejeneratif süreçlerin ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir. In vitro yapılan bir çalışmada, 0,001–10 µM konsantrasyon aralığında uygulanan eskületin güçlü ve doza bağımlı bir kinaz inhibitör aktivitesi sergilemektedir. Bu çalışma, özellikle G2019S mutasyonunu eksprese eden nöronlarda dopaminerjik nöron kaybını, oksidatif stres düzeylerini ve lokomotor bozuklukları anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, eskületinin LRRK2 mutasyonu ile ilişkili Parkinson hastalığında potansiyel terapötik faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir (Angeles vd., 2016). Buna ek olarak, in vivo çalışmalarda eskületin Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronlarda gözlenen mitokondriyal disfonksiyon kaynaklı patolojiyi iyileştirebilmektedir. Özellikle 50 mg/kg dozunda uygulanan eskületinin, hücresel enerji metabolizmasını artırarak glikoliz ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu hızlandırdığı ve böylece hücresel ATP düzeylerini yükselttiği rapor edilmiştir (Delogu ve Matos, 2017; Nakano vd., 2017).

Alzheimer hastalığı modellerinde ise, streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda 25 ve 50 mg/kg dozlarında uygulanan eskületinin hipokampus bölgesinde oksidatif stresi, inflamatuvar medyatörleri ve kolinerjik disfonksiyonu anlamlı şekilde düzelttiği gözlenmiştir. Bu etki, eskületinin hipokampusta Nrf2 ekspresyonunu artırması ve NF-κB seviyelerindeki yükselmeyi baskılamasıyla sağlanmaktadır. Bu mekanizmalar, STZ kaynaklı nörotoksiteyi etkin biçimde azaltarak eskületinin nöroprotektif etkisini ortaya koymaktadır (Lin vd., 2017).

Genel olarak, elde edilen bulgular eskületinin Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda hem oksidatif stres ve inflamasyonu azaltıcı hem de enerji metabolizmasını destekleyici potansiyel terapötik etkiler taşıdığını göstermektedir.

Kardiyovasküler Sistem Tedavisi

Eskületinin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkileri, hem lipid metabolizmasını düzenleyici hem de vasküler hücre

fonksiyonlarını modüle edici mekanizmalar aracılığıyla ortaya konmuştur. Kumarin sınıfı bileşikler genel olarak kardiyovasküler sağlık üzerinde yararlı etkiler göstermekte olup, eskületin de bu özellikleri desteklediği çalışmalarda gözlenmiştir (Najmanova vd., 2015).

Karaciğer hasarına bağlı hiperlipidemi modellerinde, CCl₄ ile indüklenen sıçan çalışmalarında 35 mg/kg dozunda uygulanan eskületin serum yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerini normale döndürmekte ve böylece karaciğer kaynaklı lipid dengesizliklerini hafifletmektedir. Vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) medial tabakadan intima tabakasına göç ve proliferasyonu, vasküler yeniden şekillenme ve damar hastalıklarının ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır (Visse ve Nagase, 2003). Bu bağlamda Pan ve arkadaşları, *in vitro* olarak 1–100 µM konsantrasyon aralığında uygulanan eskületin VSMC proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Bu inhibisyon, Ras yukarı akış efektörleri, p42/44 MAPK, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonu, erken dönem gen ekspresyonu ve NF-κB and aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonu gibi aşağı akış sinyal yollarının baskılanmasıyla doza bağımlı olarak gerçekleşmiştir (Taşdemir vd., 2016; Pan vd., 2003).

Buna ek olarak, eskületin 12,5–25 µg/mL aralığında uygulandığında, TNF-α aracılı matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunu VSMC'lerde konsantrasyona bağlı biçimde inhibe etmektedir (Lee vd., 2011). Bu bulgular, eskületin vasküler hücre proliferasyonu ve inflamasyonunu kontrol ederek kardiyovasküler sistemde koruyucu etkiler sağlayabileceğini ve potansiyel olarak ateroskleroz ve vasküler remodelasyon süreçlerinin yavaşlatılmasında rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Antibakteriyel İşlem

Eskületin antibakteriyel etkileri, özellikle biyofilm oluşumu, pili üretimi ve hücre zarının bütünlüğü üzerinde belirgin şekilde ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalar, bu bileşiğin farklı bakteriyel türlerde çeşitli fizyolojik süreçleri hedef alarak büyüme ve virülansını engellediğini

göstermektedir. Ynag ve arkadaşları, 192 mg/L konsantrasyonunda uygulanan eskületinin, *Ralstonia solanacearum*'un yüzey hareketliliğini kontrol eden kamçı ile ilişkili genler olan *fliA* ve *flhC* ekspresyonunu baskıladığını ve bunun sonucunda *Ralstonia solanacearum* biyofilm oluşumunu anlamlı şekilde azalttığını rapor etmiştir (Ynag vd., 2016). Benzer şekilde, eskületinin *Escherichia coli* O157:H7 üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Eskületin, pili üretiminden sorumlu *curli* genleri (*csgA*, *csgB*) ile hareketlilikle ilişkili *flhD* ve *motB* genlerinin ekspresyonunu baskılayarak pili üretimini azaltmakta ve bunun sonucunda Shiga benzeri toksin geni *stx2* ekspresyonunu inhibe ederek bakterinin toksisitesini düşürmektedir. Buna ek olarak, Yang ve arkadaşları, 125 mg/L konsantrasyonda uygulanan eskületinin fosfolipid çift katmanlarıyla etkileşime girerek hücre zarının bütünlüğünü bozduğunu, bu mekanizma sayesinde *Ralstonia pseudosolanacearum*'un kümelenme hareketliliğini engellediğini ve potansiyel antibakteriyel aktivite sergilediğini göstermiştir (Lee vd., 2014; Yang vd., 2018).

Genel olarak, elde edilen bulgular eskületinin biyofilm oluşumu ve pili sentezinden sorumlu genlerin ekspresyonunu modüle edebildiğini, hücre zarının bütünlüğünü bozabildiğini ve bakteriyel proliferasyonu baskılayabildiğini ortaya koymaktadır. Bu mekanizmalar, eskületinin çeşitli patojenler üzerinde kayda değer antibakteriyel özelliklere sahip olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç

Literatür bulguları birlikte değerlendirildiğinde, eskületinin çok yönlü farmakolojik etki profiline sahip, dikkat çekici bir doğal bileşik olduğu görülmektedir. Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojen, antidiyabetik, nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilerine ilişkin deneysel kanıtlar; bu molekülün hücresel sinyal yolları, oksidatif stres mekanizmaları ve inflamatuvar mediyatörler üzerindeki düzenleyici rolünü güçlü biçimde desteklemektedir. Bununla birlikte mevcut verilerin önemli bir kısmının *in vitro* ve hayvan modellerine dayanması, klinik etkinlik ve güvenilirlik profilinin netleştirilmesi için iyi tasarlanmış, randomize kontrollü klinik

çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların farmakokinetik özellikler, biyoyararlanım, doz-optimizasyonu, uzun dönem güvenlilik ve olası ilaç-etkileşimleri üzerine odaklanması; eskületinin terapötik potansiyelinin rasyonel ve kanıta dayalı biçimde klinik pratiğe aktarılmasına katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak, mevcut literatür ışığında eskületin, modern farmakoterapide tamamlayıcı veya alternatif bir ajan olarak değerlendirilebilecek umut verici bir bileşik olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

Ali, M. Y., Jannat, S., Jung, H. A., Choi, R. J., Roy, A., & Choi, J. S. (2016). AntiAlzheimer's disease potential of coumarins from *Angelica decursiva* and *Artemisia capillaris* and structure-activity analysis. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(2), 103-111.

Anand, J. R., Rijhwani, H., Malapati, K., Kumar, P., Saikia, K., & Lakhar, M. (2013). Anticancer activity of esculetin via-modulation of Bcl-2 and NF-κB expression in benzo [a] pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Biomedicine & preventive nutrition*, 3(2), 107- 112.

Angeles, D. C., Ho, P., Dymock, B. W., Lim, K. L., Zhou, Z. D., & Tan, E. K. (2016). Antioxidants inhibit neuronal toxicity in Parkinson's disease-linked LRRK 2. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(4), 288-294.

Arora, R., Sawney, S., Saini, V., Steffi, C., Tiwari, M., & Saluja, D. (2016). Esculetin induces antiproliferative and apoptotic response in pancreatic cancer cells by directly binding to KEAP1. *Molecular cancer*, 15(1), 64.

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi pharmaceutical journal*, 24(5), 547-553.

Bilgin, H. M., Atmaca, M., Obay, B. D., zekinci, S., Taşdemir, E., & Ketani, A. (2011). Protective effects of coumarin and coumarin

derivatives against carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Experimental and toxicologic pathology*, 63(4), 325-330.

Cho, J. H., Shin, J. C., Cho, J. J., Choi, Y. H., Shim, J. H., & Chae, J. I. (2015). Esculetin (6, 7-dihydroxycoumarin): A potential cancer chemopreventive agent through suppression of Sp1 in oral squamous cancer cells. *International journal of oncology*, 46(1), 265-271.

Chen, X., Xie, N., Feng, L., Huang, Y., Wu, Y., Zhu, H., Tang, J., & Zhang, Y. (2025). Oxidative stress in diabetes mellitus and its complications: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Chinese Medical Journal*, 138(1), 15-27.

Delogu, G. L., Matos, M. J. (2017). Coumarins as promising scaffold for the treatment of agerelated diseases An overview of the last five years. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(29), 3173-3189.

Duan, J., Shi, J., Ma, X., Xuan, Y., Li, P., Wang, H., Fan, Y., Gong, H., Wang, L., Pang, Y., Pang, S., & Yan, Y. (2020). Esculetin inhibits proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125, 110031.

Gao, J. L., & Gong, X. Y. (2018). Esculetin attenuates neurotoxicity induced by A β 25-35 in SH-SY5Y cells via inhibiting oxidative stress and mitochondria-mediated apoptosis. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 75(5), 1177-1185.

Garg, S. S., Gupta, J., Sahu, D., & Liu, C. J. (2022). Pharmacological and therapeutic applications of esculetin. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12643.

Gong, J., Zhang, W. G., Feng, X. F., Shao, M. J., & Xing, C. (2017). Aesculetin (6, 7- dihydroxycoumarin) exhibits potent and selective antitumor activity in human acute myeloid leukemia cells (THP-1) via induction of mitochondrial mediated apoptosis and cancer cell migration inhibition. *J BUON*, 22(6), 1563-1569.

Grover, J., & Jachak, S. M. (2015). Coumarins as privileged scaffold for anti-inflammatory drug development. *Rsc Advances*, 5(49), 38892-38905.

Han, M. H., Park, C., Lee, D. S., Hong, S. H., Choi, I. W., Kim, G. Y., ... & Choi, Y. H. (2017). Cytoprotective effects of esculetin against oxidative stress are associated with the upregulation of Nrf2-mediated NQO1 expression via the activation of the ERK pathway. *International journal of molecular medicine*, 39(2), 380-386.

He, Y., Li, C., Ma, Q., & Chen, S. (2018). Esculetin inhibits oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes following hypoxia/reoxygenation injury. *Biochemical and biophysical research communications*, 501(1), 139-144.

Hong, S. H., Jeong, H. K., Han, M. H., Park, C., & Choi, Y. H. (2014). Esculetin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators and cytokines by inhibiting nuclear factor- κ B translocation in RAW 264.7 macrophages. *Molecular medicine reports*, 10(6), 3241-3246.

Hongyan, L. (2016). Esculetin attenuates Th2 and Th17 responses in an ovalbumin-induced asthmatic mouse model. *Inflammation*, 39(2), 735-743.

Jeong, N. H., Yang, E. J., Jin, M., Lee, J. Y., Choi, Y. A., Park, P. H., ... & Kim, S. H. (2018). Esculetin from *Fraxinus rhynchophylla* attenuates atopic skin inflammation by inhibiting the expression of inflammatory cytokines. *International Immunopharmacology*, 59, 209-216.

Kadakol, A., Goru, S. K., Malek, V., & Gaikwad, A. B. (2017a). Esculetin ameliorates vascular perturbation by intervening in the occupancy of H2BK120Ub at At1, At2, Tgf β 1 and Mcp1 promoter gene in thoracic aorta of IR and T2D rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 1461-1468.

Kadakol, A., Malek, V., Goru, S. K., Pandey, A., & Gaikwad, A. B. (2017b). Telmisartan and esculetin combination ameliorates type 2 diabetic

cardiomyopathy by reversal of H3, H2A, and H2B histone modifications. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(5), 348-356.

Kaneko, T., Tahara, S., & Takabayashi, F. (2003). Suppression of lipid hydroperoxide-induced oxidative damage to cellular DNA by esculetin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(6), 840-844.

Kang, K. S., Lee, W., Jung, Y., Lee, J. H., Lee, S., Eom, D. W., Jeon, Y., Yoo, H.H., Jin, M.J., Song, K., Kim, W.J., Ham, J., Kim, H.J., & Kim, S. N. (2014). Protective effect of esculin on streptozotocin-induced diabetic renal damage in mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(9), 2069-2076.

Kim, S. H., Kang, K. A., Zhang, R., Piao, M. J., Ko, D. O., Wang, Z. H., ... & Hyun, J. W. (2008). Protective effect of esculetin against oxidative stress-induced cell damage via scavenging reactive oxygen species. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(11), 1319-1326.

Kim, J. S., Ha, T. Y., Ahn, J., & Kim, S. (2014a). Analysis and distribution of esculetin in plasma and tissues of rats after oral administration. *Preventive nutrition and food science*, 19(4), 321.

Kim, Y., Park, Y., Namkoong, S., & Lee, J. (2014b). Esculetin inhibits the inflammatory response by inducing heme oxygenase-1 in cocultured macrophages and adipocytes. *Food & function*, 5(9), 2371-2377.

Kim, J. H., Jeong, M. S., Kim, D. Y., Her, S., & Wie, M. B. (2015a). Zinc oxide nanoparticles induce lipoxygenase-mediated apoptosis and necrosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochemistry international*, 90, 204-214.

Kim, A. D., Han, X., Piao, M. J., Hewage, S. R. K. M., Hyun, C. L., Cho, S. J., & Hyun, J. W. (2015b). Esculetin induces death of human colon cancer cells via the reactive oxygen species-mediated mitochondrial apoptosis pathway. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(2), 982-989.

Kim, C. S., Kim, J., Lee, Y. M., Sohn, E., & Kim, J. S. (2016). Esculetin, a coumarin derivative, inhibits aldose reductase activity in vitro and cataractogenesis in galactose-fed rats. *Biomolecules & Therapeutics*, 24(2), 178.

Kim, Y. R., Park, B. K., Kim, Y. H., Shim, I., Kang, I. C., & Lee, M. Y. (2018). Research Article Antidepressant Effect of *Fraxinus rhynchophylla* Hance Extract in a Mouse Model of Chronic Stress-Induced Depression.

Kirsch, G., Abdelwahab, A. B., & Chaimbault, P. (2016). Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation. *Molecules*, 21(10), 1322.

Kwak, J. H., Kim, Y., Staatz, C. E., & Baek, I. H. (2021). Oral bioavailability and pharmacokinetics of esculetin following intravenous and oral administration in rats. *Xenobiotica*, 51(7), 811-817.

Lee, S. J., Lee, U. S., Kim, W. J., & Moon, S. K. (2011). Inhibitory effect of esculetin on migration, invasion and matrix metalloproteinase-9 expression in TNF- α -induced vascular smooth muscle cells. *Molecular medicine reports*, 4(2), 337-341.

Lee, J. H., Kim, Y. G., Cho, H. S., Ryu, S. Y., Cho, M. H., & Lee, J. (2014). Coumarins reduce biofilm formation and the virulence of *Escherichia coli* O157: H7. *Phytomedicine*, 21(8-9), 1037-1042.

Lee, J., Yang, J., Jeon, J., Jeong, H. S., Lee, J., & Sung, J. (2018). Hepatoprotective effect of esculetin on ethanol-induced liver injury in human HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Journal of Functional Foods*, 40, 536-543.

Li, Y., Li, Y., Li, K., & Ye, B. (2015). Simple and sensitive voltammetric determination of esculetin using electrochemically reduced graphene oxide modified electrode. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 62(7), 652-660.

Liang, C., Ju, W., Pei, S., Tang, Y., & Xiao, Y. (2017). Pharmacological activities and synthesis of esculetin and its derivatives: a mini-review. *Molecules*, 22(3), 387.

Lin, W. L., Wang, C. J., Tsai, Y. Y., Liu, C. L., Hwang, J. M., & Tseng, T. H. (2000). Inhibitory effect of esculetin on oxidative damage induced by t-butyl hydroperoxide in rat liver. *Archives of toxicology*, 74(8), 467-472.

Lin, Q., Wang, W., Li, X., Lun, J., & Shao, T. (2017). Ameliorative effect of esculetin against streptozotocin-induced experimental dementia via activation of Nrf2/HO-1 axis and suppression of NF- κ B. *Lat Am J Pharm*, 36(2), 399-407.

Mortenson, M. M., Galante, J. G., Gilad, O., Schlieman, M. G., Virudachalam, S., Kung, H. J., & Bold, R. J. (2007). BCL-2 functions as an activator of the AKT signaling pathway in pancreatic cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 102(5), 1171-1179.

Najmanova, I., Dosedel, M., Hrdina, R., Anzenbacher, P., Filipisky, T., Riha, M., & Mladenka, P. (2015). Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Current topics in medicinal chemistry*, 15(9), 830-849.

Nakano, M., Imamura, H., Sasaoka, N., Yamamoto, M., Uemura, N., Shudo, T., ... & Kakizuka, A. (2017). ATP maintenance via two types of ATP regulators mitigates pathological phenotypes in mouse models of Parkinson's disease. *EBioMedicine*, 22, 225-241.

Ozal, S. A., Turkecul, K., Gurlu, V., Guclu, H., & Erdogan, S. (2018). Esculetin protects human retinal pigment epithelial cells from lipopolysaccharide-induced inflammation and cell death. *Current Eye Research*, 43(9), 1169-1176.

Pan, S. L., Huang, Y. W., Guh, J. H., Chang, Y. L., Peng, C. Y., & Teng, C. M. (2003). Esculetin inhibits Ras-mediated cell proliferation and

attenuates vascular restenosis following angioplasty in rats. *Biochemical pharmacology*, 65(11), 1897-1905.

Park, C., Jin, C. Y., Kim, G. Y., Choi, I. W., Kwon, T. K., Choi, B. T., ... & Choi, Y. H. (2008). Induction of apoptosis by esculetin in human leukemia U937 cells through activation of JNK and ERK. *Toxicology and applied pharmacology*, 227(2), 219-228.

Prabakaran, D., Ashokkumar, N. (2012). Antihyperglycemic effect of esculetin modulated carbohydrate metabolic enzymes activities in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of functional foods*, 4(4), 776-783.

Prabakaran, D., Ashokkumar, N. (2013). Protective effect of esculetin on hyperglycemia-mediated oxidative damage in the hepatic and renal tissues of experimental diabetic rats. *Biochimie*, 95(2), 366-373.

Prucoli, L., Morroni, F., Sita, G., Hrelia, P., & Tarozzi, A. (2020). Esculetin as a bifunctional antioxidant prevents and counteracts the oxidative stress and neuronal death induced by amyloid protein in SH-SY5Y cells. *Antioxidants*, 9(6), 551.

Rzodkiewicz, P., Gasinska, E., Maslinski, S., & Bujalska-Zadrozny, M. (2015). Antinociceptive properties of esculetin in non-inflammatory and inflammatory models of pain in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 42(2), 213-219.

Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O., & Bansal, G. (2014). Coumarin hybrids as novel therapeutic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(15), 3806-3814.

Selvasundaram, R., Manoharan, S., Buddhan, R., Neelakandan, M., & Murali Naidu, R. (2018). Chemopreventive potential of esculetin in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Molecular and cellular biochemistry*, 448(1), 145-153.

Sim, M. O., Lee, H. I., Ham, J. R., Seo, K. I., & Lee, M. K. (2015). Long-term supplementation of esculetin ameliorates hepatosteatosis and

insulin resistance partly by activating AdipoR2–AMPK pathway in diet-induced obese mice. *Journal of Functional Foods*, 15, 160-171.

Singh, L., Kaur, A., Garg, S., Singh, A. P., & Bhatti, R. (2020). Protective effect of esculetin, natural coumarin in mice model of fibromyalgia: targeting pro-inflammatory cytokines and MAO-A. *Neurochemical Research*, 45(10), 2364-2374.

Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., & Kukreti, S. (2022). Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules*, 27(3), 950.

Subramaniam, S. R., & Ellis, E. M. (2011). Esculetin-induced protection of human hepatoma HepG2 cells against hydrogen peroxide is associated with the Nrf2-dependent induction of the NAD (P) H: Quinone oxidoreductase 1 gene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 250(2), 130-136.

Surse, V. M., Gupta, J., & Tikoo, K. (2011). Esculetin induced changes in Mmp13 and Bmp6 gene expression and histone H3 modifications attenuate development of glomerulosclerosis in diabetic rats. *Journal of molecular endocrinology*, 46(3), 245.

Taşdemir, E., Atmaca, M., Yıldırım, Y., Bilgin, H. M., Demirtaş, B., Obay, B. D., ... & Oflazoğlu, H. D. (2017). Influence of coumarin and some coumarin derivatives on serum lipid profiles in carbontetrachloride-exposed rats. *Human & Experimental Toxicology*, 36(3), 295- 301.

Tien, Y. C., Liao, J. C., Chiu, C. S., Huang, T. H., Huang, C. Y., Chang, W. T., & Peng, W. H. (2011). Esculetin ameliorates carbon tetrachloride-mediated hepatic apoptosis in rats. *International journal of molecular sciences*, 12(6), 4053-4067.

Vianna, D. R., Bubols, G., Meirelles, G., Silva, B. V., Da Rocha, A., Lanznaster, M., ... & Eifler-Lima, V. L. (2012). Evaluation of the antioxidant capacity of synthesized coumarins. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(6), 7260-7270.

Visse, R., & Nagase, H. (2003). Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*, 92(8), 827- 839.

Wang, J., Lu, M. L., Dai, H. L., Zhang, S. P., Wang, H. X., & Wei, N. (2014). Esculetin, a coumarin derivative, exerts in vitro and in vivo antiproliferative activity against hepatocellular carcinoma by initiating a mitochondrial-dependent apoptosis pathway. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(3), 245-253.

Wang, G., Lu, M., Yao, Y., Wang, J., & Li, J. (2017). Esculetin exerts antitumor effect on human gastric cancer cells through IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway. *European journal of pharmacology*, 814, 207-215.

Wang, F., Jia, Q. W., Yuan, Z. H., Lv, L. Y., Li, M., Jiang, Z. B., Liang, D.L., & Zhang, D. Z. (2019a). An anti-inflammatory C-stiryl iridoid from *Camptosorus sibiricus* Rupr. *Fitoterapia*, 134, 378- 381.

Wang, X., Yang, C., Zhang, Q., Wang, C., Zhou, X., Zhang, X., & Liu, S. (2019b). In vitro anticancer effects of esculetin against human leukemia cell lines involves apoptotic cell death, autophagy, G0/G1 cell cycle arrest and modulation of Raf/MEK/ERK signalling pathway. *J. BUON*, 24(4), 1686-1691.

Weiwei, T., Ting, Z., Chunhua, M., & Hongyan, L. (2016). Suppressing receptor-interacting protein 140: a new sight for esculetin to treat myocardial ischemia/reperfusion injury. *RSC Advances*, 6(113), 112117-112128.

Witaicenis, A., Luchini, A. C., Hiruma-Lima, C. A., Felisbino, S. L., Justulin Jr, L. A., Garrido-Mesa, N., Garrido-Mesa, N., Utrilla, P., Galvez, J., & Di Stasi, L. C. (2013). Mechanism and effect of esculetin in an experimental animal model of inflammatory bowel disease. *European Journal of Inflammation*, 11(2), 433-446.

Xu, F., Li, X., Liu, L., Xiao, X., Zhang, L., Zhang, S., Lin, P., Wang, X., Wang, Y., & Li, Q. (2017). Attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity by esculetin through modulation of Bmi-1 expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(3), 2216-2220.

Yang, L., Ding, W., Xu, Y., Wu, D., Li, S., Chen, J., & Guo, B. (2016). New insights into the antibacterial activity of hydroxycoumarins against *Ralstonia solanacearum*. *Molecules*, 21(4), 468.

Yang, J., Han, J., Li, Y., & Dong, B. (2017). Esculetin inhibits the apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via the MAPK signaling pathway following hypoxia/reoxygenation injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 1206-1210.

Yang, L., Wu, L., Yao, X., Zhao, S., Wang, J., Li, S., & Ding, W. (2018). Hydroxycoumarins: New, effective plant-derived compounds reduce *Ralstonia pseudosolanacearum* populations and control tobacco bacterial wilt. *Microbiological research*, 215, 15-21.

Yum, S., Jeong, S., Lee, S., Kim, W., Nam, J., & Jung, Y. (2015). HIF-prolyl hydroxylase is a potential molecular target for esculetin-mediated anti-colitic effects. *Fitoterapia*, 103, 55-62.

Zhang, G., Xu, Y., & Zhou, H. F. (2019). Esculetin inhibits proliferation, invasion, and migration of laryngeal cancer in vitro and in vivo by inhibiting Janus kinases (JAK)-signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) activation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 7853.

Zhang, L., Xie, Q., & Li, X. (2022). Esculetin: A review of its pharmacology and pharmacokinetics. *Phytotherapy research*, 36(1), 279-298.

Zhu, L., Nang, C., Luo, F., Pan, H., Zhang, K., Liu, J., Zhou, R., Gao, J., Chang, X., He, H., Qiu, Y., Wang, J., Long, H., Liu, Y., & Yan, T. (2016). Esculetin attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced

neuroinflammatory processes and depressivelike behavior in mice. *Physiology & behavior*, 163, 184-192.

Zhu, J. J., & Jiang, J. G. (2018). Pharmacological and nutritional effects of natural coumarins and their structure–activity relationships. *Molecular nutrition & food research*, 62(14), 1701073.

Zhu, X., Gu, J., & Qian, H. (2018). Esculetin attenuates the growth of lung cancer by downregulating Wnt targeted genes and suppressing NF- κ B. *Archivos de bronconeumologia*, 54(3), 128-133.

