



KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ALANINDA GELİŞMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. SALİM GÜNGÖR

DOÇ. DR. DİLEK ATİK

Kalp ve Damar Cerrahisi Alanında Gelişmeler

Editörler

**Prof. Dr. Salim Güngör
Doç. Dr. Dilek Atik**

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Prof. Dr. Salim Güngör & Doç. Dr. Dilek Atik

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2024

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6231-18-8

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin
alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres:Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B,
06480, Mamak, Ankara, Türkiye.
Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuskita.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Tıp Eğitiminin Tarihçesi	
Özgür ALTINBAŞ	
BÖLÜM 2.....	15
Yüzeyel Tromboflebit	
Özgür ALTINBAŞ	
BÖLÜM 3.....	25
Kalp ve Damar Cerrahisinde MikroRNA'lar: Biyolojik Mekanizmalar ve Klinik Uygulamalar	
Hüseyin DEMİRTAŞ & Dilara YİĞİT	
BÖLÜM 4.....	43
Warfarin Direnci	
Hüseyin DEMİRTAŞ & Hacı DELİBAŞ	



BÖLÜM 1

Tıp Eğitiminin Tarihçesi

Özgür ALTINBAŞ¹

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000 0002 6819 2454

GİRİŞ

Tıp eğitiminin amacı Dünya Tıp Eğitimi Federasyonu tarafından “tüm insanların sağlıklı yaşamalarını sağlamak için hekim yetiştirmek” olarak tanımlanmıştır. Tıp eğitiminin amacına yönelik bu ifade “iyi hekim yetiştirmek tıp eğitiminin başlıca amacıdır” şeklinde de belirtilebilir. Tıp eğitiminde insan vücudunun normal işleyişi ve hastalıkları ile ilgili olarak öğrencilere bilgi, beceri ve tutum kazandırmak hedeflenir. Bunun için teorik ve pratik dersler verilir ve hasta başı stajlar yapılır. Bu süreç dinamik bir süreç olup bu konudaki yeni gelişmelerin takip edilmesi önemlidir (1). Tıp eğitiminin dönemleri farklı çalışmalarda farklı evreler halinde incelenmiştir, örneğin bir çalışmada bu ayrım dogma çağı, ampirik çağ, aydınlanma çağı ve endüstrileşmiş tıp eğitim çağı olarak dört kısımda yapılmışken başka bir çalışmada ilkçağ, orta çağ ve yirminci yüzyılda tıp eğitimi olmak üzere üç bölümde yapılmıştır. Benzer şekilde bazı çalışmalar ise tıp eğitimini 1910 öncesini Flexner öncesi, 1910 sonrasını da Flexner sonrası dönem olarak iki aşamada irdelemektedir (2-4).

ANTİK YUNAN DÖNEMİ

Knidos ve Kos’taki tıp okulları, tıp eğitiminin kurumsal bir yapıda verildiği eski Yunan dönemine ait iki eğitim merkezidir. Bu merkezlerde eğitim usta-çırak ilişkisi şeklinde verilirdi. Modern tıbbın kurucusu olarak da adlandırılan Hipokrat aynı zamanda Kos’taki okulun başhekimiydi. Bunun yanında Euryphon, spor hekimliğinin kurucusu Herodicus, tarihçi hekim Ctesias, eğitici hekim Chrysippus ve astronom hekim Eudoxus gibi hekimler de bu okullardan yetişmişlerdir (5). Hipokrat dönemine değin tıp eğitiminde din ile büyüünün etkisi ön planda iken babası da aynı zamanda bir hekim olan Hipokrat, dogmatik bilgilerin, mitolojinin ve dinin tıbbı girmesine engel olmaya çalışarak verdiği hasta başı eğitimlerle insanların doğa kanunlarına aykırı şekilde davranması neticesinde hastalıkların meydana geldiğini savunmuştur (1). Yazdığı “Cerrahi ile İlgili Şeyler” isimli kitapta bir cerrahın özellikleri, bilmesi gereken konular ile hastalıkların tedavi basamakları ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermiştir. Söz konusu kitapta cerrahi alanın net görülebilmesi için oldukça önemli olan ışık ile operasyon araç ve gereçlerinin konumlandırılmasından da bahsetmiştir (6). Hipokrat tıbbın sadece teorik ve pratik yönü ile değil aynı zamanda etik yönü ile de ilgilenmiştir. Hipokrat’a göre hekim hastasına özenli davranmalı, hastalarına karşı kayıtsız kalmamalı, kadınlar üzerinde çocuk düşürücü operasyonlarda bulunmamalı, hastasına zehir vermeme-lidir. Ayrıca hekim, hastasının sırlarını saklamalı, sözünde doğru olmalı, yalancı olmamalı ve parayı çok sevmemelidir (7). Tarihteki bilinen ilk kalp cerrahı olarak öne sürülen Galen, Bergama’da bulunan ve o dönemin hastaneleri olarak hizmet

veren Asklepionda çalışmış olup pratik becerinin yanında teorik bilginin de önemi savunmuştur. Günümüzde tıp ve eczacılık ile özdeşleşen yılan simgesinin kaynağı, Galen döneminde olduğu rivayet edilen bir olaya dayandırılmaktadır. Söyle ki; ağır bir hastalıktan muzdarip bir hasta tedavi amacı ile Galen'e müracaat eder. Galen, hastalığın tedavisinin olmadığını düşünerek hastayı o zamanki hastaneler olarak adlandırılabilir Asklepion'a kabul etmez. Çünkü Asklepion girişinde "ölüm giremez" şeklinde bir yazı mevcuttu ve ölümsek hastalar merkeze kabul edilmiyordu. Bunun üzerine hasta intihar etmek amacı ile iki yılanın zehrinin akıtıldığı kaptan zehirleri içer. Ölmek isteyen hasta aksine şifa bulunca Galen, Asklepion'un simgesini yılan olarak belirler (8).

ANTİK MİSİR DÖNEMİ

Eski Mısır'da Yaşam Evi (Per Ankh) adı verilen merkez tıp eğitiminin verildiği yerdi ve buralar aynı zamanda büyük tapınaklar ile şifa merkezleriydi. Edfu'daki tapınak Yunan dönemine ait olmasına rağmen tapınağın kalıntılarının duvarları eski krallığa aitti. Yapının bahçesinde hekimlerin reçetelerinde yer alan bitkiler yetiştiriliyordu. Günümüzdekine benzer şekilde eski çağlarda da zamanla bazı merkezlerin tıp eğitiminde ileri seviyeye ulaştığı görülmektedir. Mısır'da Memfis, Teb ve Sais şehirlerinde inşa edilmiş olan ve "hayat evi" olarak adlandırılan okullarda hekimlik eğitimi de verilirdi. Usta bir hekimin yanında usta-çırak etkileşimi ile veya tıbbi papirüslerden elde edilen bilgilerle de hekimlik öğrenilebilirdi. Hasta tedavisinde büyü yöntemini kullananlar da vardı. Ebers, Kahun, Berlin ve Smith papirüslerindeki bilgiler uyarınca tıpta tekeli bir yapı hâkimiyeti mevcuttu. Buna göre hekimlik mesleği babadan oğula geçerdi ve asla sıradan kimselere öğretilmezdi. Sonuç olarak eski Mısır'da tıp ezoterik bir sır olarak değerlendirilebilir. Bu tür sırlar, seçilmiş kimseler dışında paylaşılmayan gizli bilgileri içermektedir. Hekimlere, Yaşam Okulu'nda tıp eğitiminin yanı sıra din, sanat, savaş, yönetim, mimarlık gibi farklı konularda da eğitim ve öğretim verilirdi. Hekimlerin eğitimi genellikle baba-hekimlerin gözetimi ve iradesi altında aile içerisinde yürütülürdü. Hekim haricindeki diğer sağlık personelleri; hemşireler, eczacılar, fizyoterapistler, ebeler ve bandajcılardan oluşmaktaydı. Şifa sanatları denildiğinde hekimler, rahipler ve büyücüler akla gelirdi (9-11).

ROMA İMPARATORLUĞU DÖNEMİ

Roma İmparatorluğu'nda tıp eğitimi antik Yunan ve Mısır uygarlıklarından etkilenmiştir. Hastalıkların tedavilerinde dinsel argümanlar kullanılmakla birlikte teorik tıpta da gelişmeler mevcuttu. Julius Caesar döneminde hekimlik yapanlar ve hekimlik sanatını öğretenlere vatandaşlık hakkı verilmiştir ve bu kimseler vergiden muaf tutulmuştur. Hekimlik mesleği, usta hekimlere çıraklık yapılarak

veya kütüphanedeki tıbbi eğitimden faydalanılarak öğreniliyordu. Söz konusu eğitimi, kendisine maaş bağlanan ve ders için yer temin edilen kimseler veriyordu. Bu eğitim resmi olarak tanınmakla birlikte sistematik bir müfredat veya sınav ile ilgili bir bulguya rastlanmamıştır (12).

ESKİ HİNT DÖNEMİ

Eski Hindistan’da tıp eğitimi bilgi aktarımının Guru denilen öğreticiden Sisya adı verilen öğrenciye bilgi aktarımı şeklinde oluyordu. Hekimler, sahibi oldukları bilgileri yanlarındaki dört veya altı kişiye aktararak tıp eğitimi vermekteydi. Tıp eğitiminde kullanılan yazılı materyaller Sanskritçe dilinde yazılmıştı ve eğitimi veren Guru’nun veya belirli bir okulun doğrudan öğrencisi olmayan kimsenin erişimine açık değildi. Tıbbın bir dalı olan anatomi eğitiminde hayvan modelleri, insan cesetleri ve canlı hasta üzerindeki muayene bulgularından yararlanılmaktaydı (13).

ÇİN MEDENİYETİ DÖNEMİ

Eski Çin medeniyetinde hekimlik mesleğinin bireylerin iç dünyalarında mevcut olan bir durum olduğuna inanılıyordu. Hekimlik mesleği aile içerisinde babadan oğula veya yakın akrabalara aktararak öğretilmekteydi (1). Çin tıbbı hem pratik hem de felsefik öğeler içeriyordu. Huangdi Neijing (Sarı hekimin dahiliye tıbbı) isimli kaynaktan akupunktur, bitkilerle tedavi ve cerrahi tekniklere yönelik bilgiler mevcuttur (14).

ORTA ÇAĞ AVRUPASI DÖNEMİ

Orta çağ Avrupası’nda tıp eğitimi ve hekimlik, katedral ve manastır gibi dini merkezlerde rahip ve papazların kontrolünde usta-çırak ilişkisi içerisinde sürdürülüyordu. Hastalıklar, insana verilen bir ceza olarak nitelendirilerek dini ayinlerle tedavi edilmeye çalışılıyordu. 10. yy’dan başlayarak tıpta dinin hükümranlığı azalmaya başlamış bilimsel yöntem ve metotlar daha fazla kullanılabilir hale gelmiştir. Clement Council adlı toplantı sonucunda din adamlarının tıbbi müdahale yetkileri sonlandırılarak tıp eğitimi dinden bağımsız bir duruma getirilmiştir (1, 4). İtalya’da kurulan ve düzenli anlamda ilk tıp eğitimi veren Salerno Tıp Okulu sağlık konusundaki öncü rolüyle “Civitas Hippocratica” yani “Hipokrat şehri” olarak adlandırılmıştır. Buna göre, Salerno Tıp Okulu’nun tıp ilminde Avrupa’daki diğer şehirlerden daha ileride olduğu yorumu yapılabilir. Avrupa’nın tarihsel olarak çalkantıda olduğu, Avrupa için “Karanlık Çağ” adı verilen bir dönemde kurulan bu eğitim merkezinin sahip olduğu konum itibarıyla böyle bir şansa sahip olması önemli bir ayrıntıdır. Bilindiği üzere bahsi geçen dönemde tıp

eğitimi ve tıp bilimi kilisenin ve manastırların tekelindeydi. Ancak 9.yydan itibaren tıp eğitimi veren Salerno Tıp Okulu, manastır himayesi ile hayatına başlayıp zirveye doğru yol almıştır. Bunun başarılmasındaki en büyük etmen Salerno'daki manastırın hem tedavi hem de aynı çağdaki İslâm medeniyetinin gerisinde olsa da tıp eğitimi verme gayretidir (15).

Yürürlüğe konulan uygulamalar, talimatnameler ve İslâm ilminin etkisiyle uzun süreçler boyunca bir gelişim gösteren Salerno Tıp Okulu'nun yapısı oldukça sistematik bir düzeye ulaşmıştır. Ana hedefi eğitim ve öğretim olan bu merkez, öğrencilerin mezuniyetinden önce onlara bir takım derslerden sınavlar yapmıştır. Söz konusu dersler genellikle genel tıp, matematik gibi bilimler ile ilgilidir ve sınavdaki sorular da bu alanlardaki bilim insanlarının eserleri ile ilgilidir. Bu eserlere örnek olarak; Galen'in "Therapeutics", İbn Sîna'nın "el-Kânûn fi't-Tıp", Hipokrat'ın "Aphroism" ve Aristo'nun "Analytics" adlı eserleri verilebilir. Bu sınavlardan başarılı olan öğrencilere hekim ya da eğitimci unvanı verilirdi (16).

RÖNESANS VE SONRASI DÖNEM

Rönesansla beraber birçok farklı alandakine benzer şekilde tıp alanında da bir uyanış başlamış olup, tıp eğitimi yeni kurulan üniversitelerde giderek ağırlık kazanmıştır. Ölülere otopsi işlemleri yapılarak ölüm nedenleri anlaşılmaya çalışılmıştır. Kadavra çalışmalarındaki öncü isim Padova Üniversitesi'nde görev yapan Vesalius'tur. İlk anatomi atlasının yazarı olan Vesalius, insan bedeninin yapısını inceleyerek anatomi ve diseksiyona yönelik yoğun çalışmalar yapmıştır. Bu dönemde modern cerrahinin temellerinin atılmıştır. Fransız Ambroise Paré, modern cerrahinin babası olarak kabul görür. "Ben tedavi ettim, Tanrı iyileştirdi" ifadesi Paré'ye aittir. Başlangıçta İslam tıbbından etkilenmiş olan Rönesans dönemi tıbbı, sonradan kendine özgü bilimsel anlayışını oluşturmuştur. 17. yüzyılda Orta Çağın skolastik havası sona ermiş, mikroskopun keşfi önemli bir eşik olmuş, İtalyan bilim adamı Marcello Malpighi mikroskobu kullanarak alyuvarları, kılcıl damarları ve vücuttaki pek çok salgı bezini inceleyebilmiştir. Bu yüzyılda tıp bilimi anatomiden fizyolojiye geçmeye başlamıştır. Böylece bir sonraki yüzyılda tıbbın iki ana bilimi olan fizyoloji ve anatomi beraber gelişecektir (17).

İSLAMİYET DÖNEMİ

İran'da aynı zamanda bir tıp okulu olarak da hizmet veren Cundişapur Hastanesi'nde öğrenciler eğitimcilerin gözetimi altında çalışıyor ve hekim olabilmeleri için sınava girmeleri gerekiyordu. Söz konusu okulda Yunan tıbbına ve diğer bilimlere ait bilimler öğretiliyordu (18). Araplar İran'ı işgal ettikten sonra okulun Bağdat'a taşınmasının ardından İslamiyet dönemindeki tıbbın altın çağı başlamıştır. İran asıllı Ebu Bekir Er-Razi'nin yazdığı çeşitli kaynaklara göre 133 ile

264 arasında değişen tıbbi ve felsefe eserinde, o dönemdeki İşlam tıbbının bütün bilgileri bir bütün halinde derlenmiştir (19). Hipokrat anlayışını benimsemiş olan Er-Razi'nin eserlerinden Avrupa'da da asırlar boyunca faydalanılmıştır. Hekim ve tıp eğiticisi olarak birçok ülkede tanınan ve eğitimin hasta başında yapılmasını savunan Er-Razi hekimlerin aynı zamanda yatak başı uygulama kadar teorik bilgiye de sahip olmaları gerekliliğini vurgulamıştır. Hastalıkların birçoğuna yönelik yaklaşımları günümüzdeki bilgilere temel teşkil etmiştir. Bir tıp eğitmeni olması ile yayılan şöhreti birçok kimseyi kendisinden ders almak için yaşadığı ülkeye gelmesine neden olmuştur. Teorik ve pratik tıp eğitimine yönelik eserleri kendi döneminden sonraki üç yüz yıl süresince Avrupa'da ana müracaat kaynağı olmuştur. Üzerinde önemle durduğu hekim ile hasta arasındaki ilişki ve etik değerlere yönelik konulara da değinen Er-Razi, bahsi geçen hususlar üzerine yaklaşımları ile asırlar boyunca saygı ile anılan bir hekim ve eğitimci olmuştur. İşlam medeniyetinde onuncu asrın sonlarına doğru tıp eğitimi üç değişik çeşit tıp okulunda verilmektedir. Birinci tip tıp okulları; şam, Kahire ve Bağdat gibi şehirlerdeki gibi hastanelerle beraber ilerinde derslikler, eczaneler ve kütüphanelerin birlikte yer aldığı merkezler şeklindeydi. İkinci tip tıp okulları; özel yapıda okullardı ve tıp eğitimi veren kişinin şöhretine gelen öğrencilere söz konusu merkezlerde eğitim verilmektedir. Üçüncü tür tıp okullarında öğrencilere, bir hekimin gözetiminde usta-çırak ilişkisi içerisinde hekimlik mesleği öğretiliyordu (1-3). İşlam dünyasındaki tıp okullarına örnek olarak; Harran Tıp Okulu, Rey Tıp Merkezi, Müstansırriye Tıp Medresesi, Kalavun Tıp Medresesi, Dahvariyye Tıp Medresesi, Düneysirriyye Tıp Medresesi, II.Bayezid Tıp Medresesi ve Süleymaniye Tıp Medresesi verilebilir (20). Orta ağ İşlam dünyasında tıp bilimi denildiğinde ilk olarak akla gelen bilim adamlarından bir tanesi İbn-i Sina'dır. Felsefe, müzik, astronomi, matematik, kimya ve fizik gibi farklı bilim alanlarında çalışmaları olsa da öncelikli olarak bir hekimdir ve bu alandaki çalışmaları ile ün salmıştır. Özellikle kalp ve damar cerrahisine ait çalışmaları dikkat çekmekte olup "el-Kanun fi't Tıbb" isimli eseri asırlar boyunca Avrupa'daki tıp okullarında temel tıp kitabı olarak okutulmuştur. Başta Latince, Türkçe, İbranice, Farsça olmak üzere birçok farklı dile tercüme edilen eserde koruyucu hekimlik, anatomi, patoloji ve cerrahi ile ilgili ayrıntılı bilgiler mevcuttur (21).

GÜNÜMÜZ TIP EğİTİMİ

Sağlık hizmeti sunumundaki standartlaşma temelleri 1910'da Amerika Birleşik Devletleri'nde tıp eğitimini sorgulamak için yapılan bir araştırmanın verilmesine paralel yayınlanan Flexner Raporu ile atılmıştır. Söz konusu rapor ile ilk defa tıp eğitimi sorgulanmış olup, sağlık hizmeti sunumunda standartlaşmanın önü açılmıştır. Bu standartlaşma çalışmaları ile hastanelerde verilen hizmet kalitesi

de olumlu yönde etkilemiştir (22). Carneige Vakfı, 1907’de Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da bulunan tıp fakültelerini incelemesi, hâlihazırdaki durumu ve problemleri saptaması, tavsiyelerde bulunarak bir rapor hazırlaması maksadıyla hekim statüsü bulunmayan Abraham Flexner’i görevlendirdi. Flexner, bu esnada Louisville’de özel bir lisede öğretmenlik yapıyordu ve aynı zamanda yöneticiydi. Bunlara ek olarak tıp eğitimindeki modern yöntemlerle ilgili olarak hitabet gücü yüksekti. A. Flexner bu süreçte Dr. Natan Colwell ile beraber bu iki ülkede eğitim veren toplam 155 tıp okulunu dolaştı. Bu sürede sistematik yaklaşım ile ve tespit ettiği kriterler uyarınca ziyaret ettiği fakültelere ilişkin değerlendirmeler yaptı. Değerlendirmeler esnasında kullandığı başlıca kriterler şunlardır: Öğrenciler, eğitim programı, eğiticilerin özellikleri, fakültenin kalitesi, laboratuvar olanakları, klinik olanaklar, eğitim şekli, finans ve yönetim. Flexner’in değerlendirmeleri Ocak 1909-Nisan 1910 süresince 18 ayda gerçekleşmiş olup raporun uzunluğu 346 sayfa bulmuştur (23-25).

Flexner raporunun önemli bulguları ve literatürde yaygı olarak kabul gören önemli noktalar şunlardır; yaparak öğrenme, hastanede eğitim, yaşam boyu öğrenme, toplum sağlığına yönelik koruyucu hekimlik uygulamaları, mezuniyet sonrası eğitim, tıp eğitiminde maliyetin yeri, hekimlerin sosyal rolü, entegrasyon, bilimsel araştırma ve sorgulama, entegrasyon ve standardizasyon (23). Flexner ayrıca tıp fakültelerine giriş standartlarının yükseltilmesi ve büyük anfi dersleri yerine katılımcıların daha aktif olabileceği küçük grup derslerini savunmuştur. Flexner’in “tıp eğitiminin laneti okul sayısının çok fazla olmasıdır, bu durum yalnızca zayıf ve gereksiz kalabalık yapan okulların kapatılmasıyla iyileşebilir” sözü dikkate değerdir (2).

Yirminci yüzyıl içerisinde tıp biliminde hızlı bir ilerleme kaydedilmesine rağmen dünyanın birçok yerinde toplumsal sağlık göstergelerinin pek de iyi bir durumda olmaması, tıbbi imkanların ve teknolojinin insanlar arasında eşit dağıtılmaması tıp ilminin ve eğitimini sorgulanması ihtiyacı doğurmuştur. Bu amaçla Dünya Tıp Eğitimi Federasyonu tarafından 1988’de Edinburgh bildirgesi yayınlanmıştır. Bu bildirmede tıp eğitiminin amacı “tüm insanların sağlıklılık durumunu idame ettirmek için hekim yetiştirmek” olarak belirlenmiştir (26).

Sonuç olarak; tıp biliminin sürekli gelişim ve değişim içerisinde olduğu düşünüldüğünde tıp eğitiminin de bu gelişim ve değişime ayak uydurması gerekmektedir. Tek taraflı, ezberci anlatım metotları yerine öğrencilerin sürece aktif olarak katılabilecekleri probleme dayalı öğretim sistemleri ile toplumun temel sağlık sorunlarını çözmek üzere yapılacak topluma yönelik eğitimler geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Esen F, Arslantaş D. Tarihsel Süreç İçerisinde Tıp Eğitiminin Dönüm Noktaları. *Osmangazi Med J* 2023;45(4):615-628.
2. Vatansever, K. Tıp Eğitiminin Tarihçesi. *Toplum ve Hekim Dergisi* 2020; 35: 352-370.
3. Elçin, M. Tıp Eğitiminin Tarihçesi. *Hacettepe Tıp Derg* 2010;41:195–202.
4. Gürpınar E, Musal B. Tıp Eğitiminin Gelişim Süreci. *Toplum ve Hekim Dergisi* 2003;18: 446-451.
5. Aydoğan NH, Özcan M, Balcı Y, Akpınar D. Antik Dönem Tıp Tarihine Bakış 1: Antik Dönemin Ünlü Knidoslu Hekimleri. *Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Fak Derg* 2022;9(1):87-90.
6. Uğurlu MC. Hipokrat. *Ankara Üni Tıp Fak Mecmuası* 1997;50(2):67-78.
7. Yalçın BM, Özcan M, Balcı Y, Akpınar D. Anadolu Tıp Tarihi- Bölüm I. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2016;20(1):33-44.
8. Kuşkonmaz ŞM. Bergama’da İki Bin Yıllık Bir Hastane ve Bir Hekim: Asklepiyon ve Galen. *Konuralp Tıp Derg* 2016;8(2):147-150.
9. Dönmez OO. Eski Mısır Uygarlığında Tıp Uygulamaları. *Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, 2019, 24-25.
10. Sarı N, Altıntaş A. Tıp Tarihi ve Etiği Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 2007, 15.
11. Erdem R, Akkaş A. Hekimlik Meslek Kültürünü Belirleyen Olguların Değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üni Vizyoner Derg* 2017;17:47-57.
12. Gökçe AN, Üvey D. Eski Roma Tıbbında Hekimlik Sanatı. *İst Tıp Fak Mecmuası* 1998;61(4):517-520.
13. Loukas M, Lanteri A, Ferraiola J, Tubbs RS, Maharaja G, Shoja MM, ve ark. Anatomy in ancient India: a focus on the Susruta Samhita. *J Anat* 2010;217(6):646-650.
14. Li L, Abbas ST, Yun GH. A Comparative Study of Medical Practices in Ancient China and Greece: Techniques, Ethics and Influence. *Ind J Edu Sci Tech* 2024;3(3):175-192.
15. Serdar M. Geç Ortaçağlarda Batı Avrupa’da Hastaneler ve Tıp Eğitimi. İstanbul: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Doktora Tezi, 2015.
16. Şahin S. Ortaçağ Avrupa’sının Tıp Merkezi: Salerno Tıp Okulu. *Turkish Studies* 2015;10(5):397-416.
17. Budak D. İlkçağlardan Günümüze Hekimliğin Gelişimi. *J Med Sci* 2021;2(2):6-10.

18. Altungök A, Bakır A. İslam Dünyasının Yükselme Çağında Tababet. Selçuklu Medeniyeti Araştırmaları Dergisi 2017;2:53-97.
19. Karaman H. Bir Biyografi Denemesi: Ebu Bekir er-Razi. Çorum İlahiyat Fakültesi Dergisi 2004;3(6):101-128
20. Bakkal A. İslam Tarihinde Tıp Eğitimi Nasıl Verilirdi? Selçuk Üniversitesi İslami İlimler Dergisi 2021;2(2):163-189.
21. Tekeli S, Kahya E, Dosay M, Demir R, Topdemir H, Unat Y, ve ark. Bilim Tarihine Giriş. Ankara: Nobel Yayıncılık, 2015;11. Basım:197-198.
22. Kayral İH. Dünya’da ve Türkiye’de Sağlık Hizmetleri Akreditasyonu. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Dergisi 2018;1(1):27-31.
23. Şahin H, Özcan S, Gürpınar E. Abraham Flexner’i Doğru Anlamak. Tıp Eğitimi Dünyası 2011;30:60-71.
24. Lundmerer KM. Understanding the Flexner Report. Acad Med 2010;85:193-196.
25. Hiatt MD, Stockton CG. The impact of the Flexner Report on the fate of medical schools in North America after 1909. J Am Phy Surg 2003;8(2):37-40.
26. Özcan S. Tıpta Profesyonizm. Tıp Eğitimi Dünyası 2002;99:15-20.



BÖLÜM 2

Yüzeyel Tromboflebit

Özgür ALTINBAŞ¹

¹ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000 0002 6819 2454

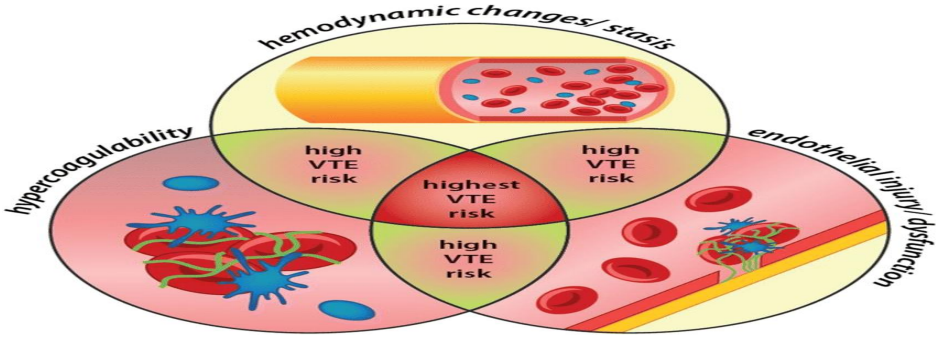
GİRİŞ

Yüzeyel tromboflebit, venöz tromboza bağlı yüzeyel venlerin inflamatuvar bozukluğu olarak tanımlanır (1). En sık %80'lere varan oranlarda büyük safen veni etkilemekle birlikte herhangi bir venöz yapı da etkilenebilir. %5 ile %10 arasında bilateral tutulum izlenebilir (2). Geçmişte söz konusu klinik durumun kendi kendini sınırlayan benign bir süreç olduğu kabul edilmekteydi fakat günümüzde yüzeyel tromboflebitin derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi diğer venöz tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüzeyel tromboflebiti olan hastaların rekürren venöz trombotik olaylara daha yatkın olduğu bilinmektedir (3).

ETİYOLOJİ

Uzamış immobilizasyon, hiperkoagülabilité durumları veya damar duvar travmaları yüzeyel tromboflebite neden olabilir. Yapılan bir takım çalışma sonuçlarına göre protein C veya S eksikliği olanların %11 ile %15'inde, faktör V Leiden mutasyonu olanların %40'ın da yüzeyel tromboflebite rastlanmaktadır (4). Bununla birlikte vasküler endotel hasarı ve trombozun birliktelik gösterdiği, pH düzeyi düşük, osmotik basınç ve konsantrasyon seviyeleri yüksek sıvıların infüzyonuna bağlı steril inflamatuvar bir reaksiyon sonucu ortaya çıkan kimyasal tromboflebit olgularına da rastlanmaktadır (5). Hamilelik, katetere bağlı enfeksiyonlar, hormon replasman tedavisi, obezite, venöz staz, ilaç kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı ve geçirilmiş tromboemboli yüzeyel tromboflebit için diğer risk faktörleri olarak sayılabilir. Gebelikte yüzeyel tromboflebit riski normal popülasyona oranla 48 kat artmış olup postpartum dönemde her 1000 doğumdan 12'sinde görülebildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur (6). Safen vende reflü veya yetmezlik sonucu oluşan variköz venler, yüzeyel tromboflebitin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Vakaların %75 ile %88 arasında değişen kısmında variköz venöz yapılar mevcuttur (7). Genel anlamda yüzeyel tromboflebit mekanizması Virchow triadının komponentleri olan vasküler staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité durumları ile açıklanmaktadır (8) (Şekil1).

Şekil 1: Virchow Triadı



Eur J Clin Pharm 2019;75:751-767

EPİDEMİYOLOJİ

Yüzeyel tromboflebitin gerçek insidansı bilinmemekle beraber genç nüfusta 0.3-0.6/1000, yaşlı nüfusta ise 0.7-1.5/1000 olduğu tahmin edilmektedir. Fransa’da kırsal nüfus üzerinde yapılan ve 265.687 yetişkinden oluşan STEPH çalışmasında 171 kişide semptomatik yüzeyel tromboflebit tespit edilmiştir (9). 1957 yılında başlayan ve Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan TCHS çalışmasında yüzeyel tromboflebit gelişen hasta sayısı yıllık 123.000 olarak belirtilmiştir (10). Yüzeyel tromboflebit gelişen hastalarda yaşam boyu DVT veya PE gelişme riski 4 ile 6 kat artmıştır. DVT veya PE’de üç aylık mortalite oranı %5 iken bu oran yüzeyel tromboflebitte %1’in altındadır. Söz konusu düşük mortalite oranı hastaların genç yaşlarda olması ve komorbiditelerinin düşük olması ile açıklanabilir (2).

Yüzeyel tromboflebit kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte olup yaz aylarında daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Bunun olası nedenleri ilaç tedavisine uyumun ve basınçlı çorapların kullanımının azalması şeklinde belirtilmiştir (11).

ANAMNEZ VE FİZİK MUAYENE

Yüzeyel tromboflebitte etkilenen ven trasesinde sıklıkla ağrı mevcuttur. Bu bulguya ısı artışı, kızarıklık ve dokunmakla hassasiyet eşlik edebilir. Etkilenen venöz yapı sertleşmiştir ve bir ip veya düğüm gibi hissedilebilir (Resim 1).

Resim 1. Sol alt ekstremitede distal femoral bilgeden başlayan ve diz altı bölgeye uzanan yüzeysel tromboflebit



<https://hakanbuzoglu.com.tr/yuzeysel-superficial-tromboflebitis>

Bazı vakalarda özellikle tromboflebit yaygın ise etkilenen kol veya bacakta çap artışı meydana gelebilir (12). Varis tedavisi için skleroterapi yönteminde kullanılan N-Butil Siyanoakrilat uygulaması yapılan hastalarda da yüzeysel tromboflebit görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (13). Genellikle variköz venlerde görülmekle beraber sağlıklı olduğu tespit edilen venlerde yüzeysel tromboflebit gelişiminde malign hastalık, trombofili veya başka bir altta yatan neden araştırması yapılmalıdır (14). Risk faktörü olmayan 40 yaşından büyük hastalarda kanserin ilk bulgusu yüzeysel tromboflebit olabilir. Kanser ilişkili trombozis veya diğer adıyla Trousseau sendromu, kanser hastalarında kanserin kendisinden sonra en sık ikinci ölüm nedenidir. Kanserli hastalarda venöz tromboz gelişme riski kanserli olmayan hastalara oranla 4 ile 7 kat fazladır (7,15). Kanser ile venöz tromboemboli arasındaki ilişki ilk kez Trousseau tarafından tanımlanmış olup maligniteli hastaların yaklaşık %7 ile %15'inde görülen paraneoplastik belirtilerin bir tanesi de yüzeysel tromboflebitlerdir (16). Gezici tromboflebit (tromboflebitis migrans), tekrarlayan yüzeysel tromboflebitler ile karakterize kazanılmış bir koagülopatidir. Vakaların yaklaşık %50'sinde altta yatan bir malignansi mevcuttur. En sık birliktelik adenokarsinom tipi solid tümörlerlerdir. Özellikle gövde ve kuyruk kaynaklı olan pankreas kanserleri, gezici tromboflebit için en büyük risk faktörüdür (17).

TANI

Yüzeyel tromboflebit tanısına yönelik altın standart bir metot günümüz itibarı ile tanımlanmamıştır. Tanıya, yüzeyel venden elde edilen fizik muayene bulguları ile klinik olarak ulaşılır. Bununla beraber DVT ve PE ile birlikte görülme olasılığı ve yüzeyel venlerin kolay eksplorasyonu nedeni ile ultrasonografi (USG) ile venöz kompresyona bakılması da önerilmektedir. USG sadece tanının doğrulanması amacı ile değil aynı zamanda yüzeyel tromboflebitin gerçek yayılımını belirlemek için de kullanılır (3). DVT ve PE'nin tersine alt ekstremitte yüzeyel tromboflebit tanısında gerekli bir tanı aracı değildir. Yüzeyel tromboflebit tanısındaki sensitivite ve spesifitesi klinik kullanım için yeterli değildir. D-dimerin üst ekstremitte yüzeyel tromboflebit tanısındaki rolü üzerine yapılan bir çalışmada klinik şüphe durumunda USG yapılması tavsiye edilmiştir. Söz konusu çalışmada hastaların %20'sinde D-dimer negatif bulunmuştur (11). Yüzeyel tromboflebiti olan hastaların alt ekstremitte venöz duplex USG'lerinin değerlendirildiği POST (Prospektif Gözlemsel Yüzeyel Tromboflebit) çalışmasında perforan ven tutulumunun ve safenofemoral bileşkeye 3 cm'den daha yakın bir yüzeyel tromboflebitin DVT gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (18).

Altta yatan herhangi bir nedene bağlı olmadan gelişen yaygın yüzeyel tromboflebit olgularında hiperkoagülobilitenin yüzeyel tromboflebit ile ilişkisi olabileceğinden ötürü hastalar trombofili yönünden değerlendirilmelidir (19). Göğüs ön duvarı venlerinin yüzeyel tromboflebiti olarak tanımlanan Mondor hastalığı benign ve kendi kendini sınırlayan bir karakterde olmakla birlikte nadiren de olsa tekrarlayan travmalar, malignansi veya vaskülit ile ilişkili olabileceğinden söz konusu klinik durumlara ilişkin de incelemeler yapılmalıdır (20). Yüzeyel tromboflebit neoplaziler ile birliktelik gösterebileceği için hastaların yaş ve cinsiyetleri, sigara kullanımı gibi neoplazi ile ilişkili olabilecek spesifik risk faktörleri, neoplaziyi düşündürecek rekürren epizodik durumlar veya tromboflebitin variköz olmayan damarsal yapılarda görülmesi gibi semptom ve bulguları dikkatli bir şekilde irdelenmelidir (21).

AYIRICI TANI

Yüzeyel tromboflebitin ayırıcı tanısında erizipel, selülit, lenfanjit, kronik dermatit, Lyme hastalığı, eritema nodozum gibi dermatolojik belirtiler veren klinik durumlar, venöz tromboembolik hastalıklar, spor yaralanmaları, venöz yetmezlik, hematoma, lenfödem ve tendinit akla getirilmelidir (3,7).

TEDAVİ

Yüzeyel tromboflebit tedavisinde elastik kompresyon çorapları, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere bir takım yöntemler vardır. Söz konusu yöntemler tek başlarına kullanılabileceği gibi kombinasyon şeklinde de kullanılabilirler.

Bu yöntemlerden bir tanesi olan elastik kompresyon çorapları ile ilgili Boehler ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada profilaktik heparin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi yanında elastik kompresyon çorabı kullanan 80 hasta incelenmiştir. 3 hafta boyunca ağrı, analjezik tüketimi, cilt eritemi, D-dimer ve yaşam kalitesi ile ilgili herhangi bir olumlu gelişme gözlenemezken birinci haftanın sonunda trombüs genişlemesinde bir azalma tespit edilmiştir (11). Antitrombotik tedaviye ek olarak elastik kompresyon çorabı giyilmesi genel bir konsensus olarak tavsiye edilmekte ise de venöz trombüs yönetimine ilişkin en son yayınlanan rehberlerde yüzeyel tromboflebitte elastik kompresyon kullanımı ile ilgili spesifik bir öneri yoktur (22).

Akut semptomatik yüzeyel tromboflebitte NSAİİ kullanımı ile ilgili 427 hastadan oluşan STENOX çalışmasında 12 gün süre ile enoksaparin sodyum tedavisi ile birlikte NSAİİ alan hastalar ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. 12.günde elde edilen sonuçlara göre plasebo ile karşılaştırıldığında NSAİİ kullanan hastalarda trombüs yayılımı ve/veya rekürrensi %54 daha az görülmüştür (23).

Heparinlerin primer etkileri antikoagülasyon olsa da anti-inflamatuvar etkinlikleri de göz ardı edilmemelidir. Fraksiyone olmayan heparinin büyük safen ve- ninde yüzeyel tromboflebiti olan 60 hasta üzerinde farklı dozlarının etkinliğine yönelik bir çalışmada; yüksek doz fraksiyone olmayan heparin kullanan hastalarda profilaktik doz kullananlara oranla daha az venöz tromboemboli geliştiği görülmüştür. Benzer şekilde alt ekstremitelerinde en az 4 cm uzunluğunda izole yüzeyel venöz tromboflebit bulunan 664 hasta üzerinde STEFLUX çalışması dizayn edilmiştir. Buna göre hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta 10 gün orta doz (intermediate) düşük molekül ağırlıklı heparini (DMAH) takiben 20 gün plasebo verilen hastalar, ikinci grupta 30 gün boyunca orta doz DMAH verilen hastalar, üçüncü grupta ise 30 gün boyunca profilaktik doz DMAH verilen hastalar yer almaktaydı. DVT, PE ve yüzeyel tromboflebite yönelik primer sonuçlar, 30 günlük orta doz DMAH kullananlarda belirgin olarak daha düşüktü (11). Safenofemoral bileşkeye 3 cm'den daha yakın yüzeyel venöz trombüslere teröpatik antikoagülasyon önerilmekle birlikte optimal tedavi süresi net değildir. Safenofemoral bileşkeyi tutmayan ve uzunluğu 4-5 cm'den daha uzun yüzeyel tromboflebitlerde değişen doz ve sürelerde fraksiyone olmayan heparin, DMAH ve fondaparinux kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur (3).

Alt ekstremitte yüzeyel tromboflebit tedavisinde (en az 5 cm uzunluğunda) fondaparinuxun kullanıldığı ve 3002 hastadan oluşan CALISTO çalışmasında, 45 gün boyunca günde tek doz 2,5 mg fondaparinuxun tromboflebitin boyunu azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında ölüm, PE, DVT ve yüzeyel tromboflebitin semptomatik tekrarı fondaparinux grubunda plaseboya oranla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (11).

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), atriyal fibrilasyonda inmenin engellenmesinde ve venöz tromboemboli vakalarının uzun süreli tedavilerinde kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte söz konusu ilaçların yüzeyel tromboflebit tedavisindeki etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda kanıt mevcuttur. En az 5 cm uzunluğunda yüzeyel tromboflebiti olan ve erkek cinsiyet, kanser, 65 yaşından büyük olmak, geçirilmiş venöz tromboemboli, variköz olmayan venlerde trombüs veya otoimmün hastalık gibi en az bir ek risk faktörü olan 472 hastadan oluşan SURPRISE çalışmasına göre 45 gün boyunca günde 10 mg rivaroxaban verilen grup ile günde 2,5 mg fondaparinux verilen grup karşılaştırılmıştır. Buna göre DVT, PE, yüzeyel tromboflebitin artması veya tekrarı ve tüm mortalite nedenleri açısından rivaroxaban grubuna ait bulgular fondaparinux grubuna ait bulgularla eşdeğerdir. Dahası, her iki grupta da majör kanama gelişmemiş olması ve rivaroxabanın daha ucuz olması, söz konusu ilacın yüksek riskli yüzeyel tromboflebiti olan hastalarda fondaparinuxun alternatifi olarak kullanılabileceğinin bir göstergesidir (24).

Her ne kadar yüzeyel venöz sistemdeki inkompetan venlerin invaziv tedavisinde cerrahi veya endovasküler metodlar kullanılsa da bu yöntemlerin ultrason ile patolojik reflünün doğrulanması ve akut tromboembolik olaydan en az 3 ay sonra yapılması önerilmektedir. Bu yaklaşım pratikte çokça uygulanmasına rağmen bilimsel düzeyde yeteri kadar kanıt yoktur. Ek olarak yapılan çalışmalarda cerrahi tedavinin %2 oranında PE riski ve %3,4 oranında trombüsün derin venöz sisteme ilerlemesi riskleri tespit edilmiş olup günümüz kılavuzlarına göre alt ekstremitte yüzeyel tromboflebit tedavisinde cerrahi yöntem bir seçenek olarak değerlendirilmemelidir (3).

KAYNAKLAR

1. Uncu H. Yüzeyel Tromboflebit. Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2008;1(1):91-96.
2. Décousus H, Bertolotti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? J Thromb Haemost 2015;13(1):230-237.
3. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. J Thromb Haemost 2015;13(7):1175-1183.
4. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, ve ark. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. Br J Haematol 2011;159(1):28-38.
5. Ge GF, Shi WW, Yu CH, Jin XY, Zhang HH, Zhang WY, ve ark. Baicalein Attenuates Vinorelbine-Induced Vascular Endothelial Cell Injury and Chemotherapeutic Phlebitis in Rabbits. Toxicology and Applied Pharmacology 2017; 318:23-32.
6. Lee JT, Kalani AA. Treating Superficial Venous Thrombophlebitis. JNCCN 2008;6(8):760-765.
7. Czyst A, Higbee SL. Superficial Thrombophlebitis. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556017/>
8. Ali M, Riding G, Tait WF. Superficial Thrombophlebitis in Varicose Veins Caused by Inflight Stockings. EJVES Extra 2005;9(3):22-23.
9. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, ve ark. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: The STEPH community-based study. J. Thromb. Haemost 2014;12:831-838.
10. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. Circulation 1973;48: 839-846.
11. Mangiafico M, Costanzo L. Superficial Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. Healthcare 2024;12(4):500-515.
12. Evans SN, Ratchford EV. Superficial vein thrombosis. Vasc Med 2018;23(2):187-189.
13. Bolat A, Gültekin Y, Gemalmaz H. Yüzeyel varislerde N-Butil Siyanoakrilat ile skleroterapi sonuçlarımız. Kırıkkale Üni Tıp Fak Derg 2021;23(3):627-634.
14. Fidancı İ, Öztürk G. Yüzeyel Tromboflebite Neden Olan MTHFR A1298C Homozigot Mutasyonu ve Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Toksik Hepatit Olgusu. Klinik Tıp Aile Hek Derg 2019;11(1):27-29.

15. Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jap J Clin Onco* 2016;46(3):204-208.
16. Kaya T, Gürgöy E. Paraneoplastik Sendromlar ve Belirtiler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1997;7(1):52-59.
17. Thayalasekaran S, Liddicoat H, Wood E. Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. *Case J* 2009;2:6610.
18. Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol* 2015;168(5):639-645.
19. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ* 2015;350:h2039.
20. Dasgupta R, Singha A. Mondor's Disease: an overlooked clinical entity. *Int J Med* 2023; 116(12): 1027-1028.
21. Balahura M, Florescu AG, Barboi TM, Weiss E, Miricescu D, Jurcut C, ve ark. Current Diagnostic and Therapeutic Challenges in Superficial Venous Thrombosis. *Medicina* 2024;60(9):1466.
22. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Montoya S, Black SA, ve ark. European Society for Vascular Surgery Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:9-82.
23. Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal antiinflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.
24. Beyer WJ, Schelling SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, ve ark. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: The open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017;4:105-113.



BÖLÜM 3

Kalp ve Damar Cerrahisinde MikroRNA'lar: Biyolojik Mekanizmalar ve Klinik Uygulamalar

Hüseyin DEMİRTAŞ¹ & Dilara YİĞİT²

¹ Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Anabilim Dalı
ORCID:0000000257101385

² Araş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerra-hisi
Anabilim Dalı ORCID:0000000293255744

1. Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), önemli morbidite ve mortalite oranlarıyla küresel sağlık sorunlarının başında yer almaktadır. Cerrahi ve medikal müdahalelerdeki ilerlemeler sayesinde olumlu sonuçlar elde edilse de, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve uzun vadeli kardiyovasküler işlev bozuklukları gibi zorluklar, yenilikçi tedavi stratejilerini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, küçük, yaklaşık 22 nükleotidli kodlamayan RNA türlerinden biri olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel seviyede düzenleyici rolleri ve kardiyovasküler durumlar için hem tanı hem de tedavi potansiyeli açısından dikkat çekmiştir. (1)

MiRNA'lar, apoptoz, fibrozis, anjiyogenez ve inflamasyon gibi hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve bu süreçler kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde merkezîdir. (2) MiRNA'ların dolaşımda bulunması ve dokuya özgü ifade modelleri, onları miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve vasküler komplikasyonlar gibi durumlarda erken tanı ve prognoz için umut verici biyobelirteçler haline getirir. (3, 4) Ayrıca, miRNA'ların çoklu gen ağlarını düzenleme yeteneği, patolojik süreçleri moleküler düzeyde modüle edebilen hedefe yönelik müdahalelere olanak tanır. (5)

Kardiyovasküler cerrahi bağlamında, miRNA'lar miyokard iskemisi-reperfüzyon hasarı, greft reddi ve vasküler remodelling gibi kritik zorluklara çözüm sunar. Örneğin, miR-21 ve miR-126 gibi belirli miRNA'lar, kardiyak onarımı artırmak ve ameliyat sonrası fibrozisi azaltmak için yapılan prelinik çalışmalarda umut vadetmektedir. (6) Ayrıca, miRNA temelli tedaviler aktif olarak araştırılmakta ve erken klinik denemelerde uygulanabilirlik ve güvenlik açısından olumlu sonuçlar elde edilmektedir. (7)

Bu bölüm, miRNA'ların kardiyovasküler sistem üzerindeki rolüne dair güncel bilgileri sentezlemeyi, cerrahi müdahalelerdeki etkilerini vurgulamayı ve cerrahi sonuçları iyileştirmedeki potansiyellerini keşfetmeyi amaçlamaktadır. Moleküler biyoloji ile klinik uygulamalar arasındaki boşluğu kapatarak, miRNA araştırmaları kardiyovasküler cerrahiye ileriye taşımak ve hasta bakımını geliştirmek için dönüştürücü bir yol sunmaktadır.

1.1. MikroRNA'nın Keşfi, Yapısı, Biyogenezi ve Fonksiyonları

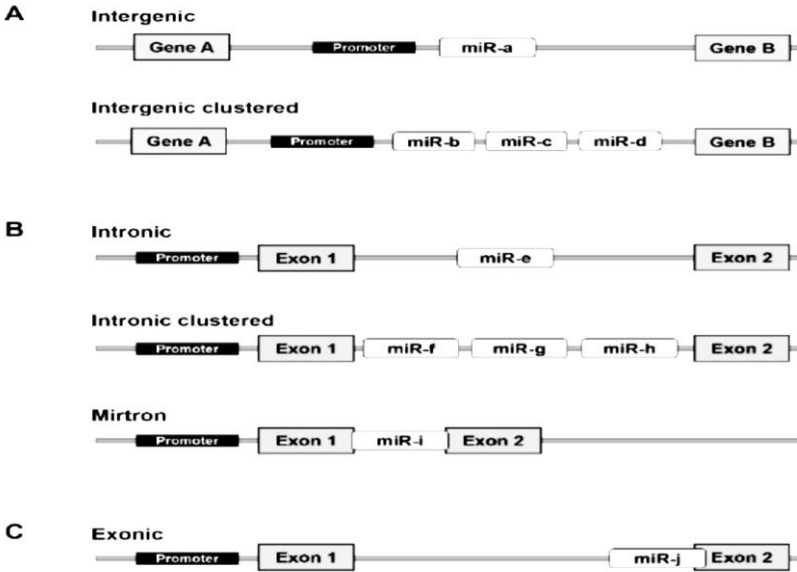
MikroRNA'nın Keşfi

MiRNA'lar, ilk kez 1993 yılında *Caenorhabditis elegans* üzerinde yapılan çalışmalarda keşfedildi. İlk tanımlanan miRNA, lin-4 olarak adlandırılan ve bir mRNA'nın 3' UTR'sine bağlanarak translasyonu baskılayan bir moleküldü. (8)

Bu keşif, hücresel genetik düzenlemede küçük, kodlamayan RNA'ların oynadığı kritik rolün kapısını aralamıştır. 2000'li yılların başında, miRNA'ların insanlarda ve diğer organizmalarda yaygın olarak bulunduğu ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir.

MikroRNA'nın Yapısı

MiRNA'lar, yaklaşık 19-24 nükleotid uzunluğunda, tek iplikli, kodlamayan RNA molekülleridir. Bu küçük RNA'lar, hedef genlerin mRNA'larına bağlanarak translasyonu inhibe eder veya mRNA'nın yıkımını başlatır. Genom boyunca intergenik bölgelerde, intronlar gibi protein kodlayan genlerin veya eksonların içinde bulunabilirler. (Resim-1)(9) Yapısal olarak, bir miRNA molekülü, olgun formunda hedef mRNA ile etkileşim sağlayan bir "seed sequence" içerir. Bu bölge, gen düzenlenmesi için kritik öneme sahiptir ve miRNA'nın spesifikliğini belirler. (10)



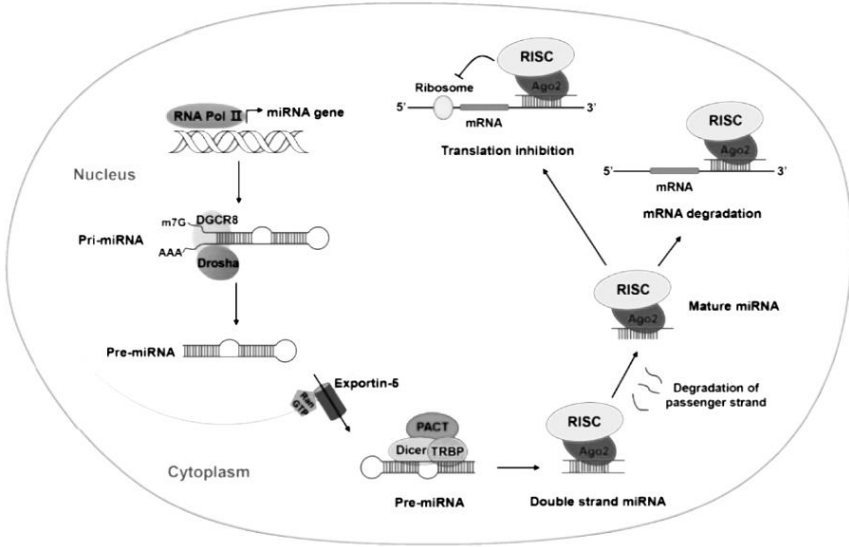
Resim-1: (A) İntergenik miRNA'lar, genler arasındaki bölgelerde lokalize olan DNA dizileridir. Bu miRNA'lar, tek bir gen olarak bağımsız şekilde bulunabildiği gibi, birden fazla miRNA geninin kümelenmesiyle de yerleşim gösterebilir. (B) İntronik miRNA'lar, genlerin intron adı verilen, kodlama yapmayan bölgelerinde yer alır. İntergenik miRNA'lar gibi, intronik miRNA'lar da tek bir gen şeklinde veya gen kümeleri halinde organize olabilir. Ayrıca, bazı durumlarda bu bölgeler eksonlarla örtüşme gösterebilir. (C) Eksonik miRNA'lar, genellikle kodlama yapmayan bir genin ekson ve intron bölgelerini kapsayacak şekilde lokalize olur. Bu durum, miRNA'ların genetik düzenleme mekanizmalarındaki çeşitliliğine katkı sağlar. (9)

MikroRNA'nın Biyogenezi

MiRNA biyogenezi, hücrel gen ekspresyonunu düzenleyen çok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, RNA Polimeraz II tarafından sentezlenen uzun bir primer mikroRNA (pri-miRNA) transkripti ile başlar. Pri-miRNA molekülü, birkaç yüz nükleotid veya kilobaz uzunluğundadır ve kendine özgü bir saç tokası (stem-loop) yapısı içerir. Bunun yanı sıra, 5' ucunda kap (7MGpppG) ve 3' ucunda poliadenilat kuyruk (Poly-A) gibi belirgin özelliklere sahiptir. Bu yapılar, ribonükleaz III (RNase III) endonükleaz Drosha ve onun kritik kofaktörü DiGeorge Sendromu Kritik Bölge 8 (DGCR8) tarafından tanınır ve pri-miRNA'nın işlenerek daha kısa bir forma dönüştürülmesini sağlar. (11,12)

Drosha enziminin işlevi sonucunda, yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda ve stem-loop yapısına sahip bir öncül mikroRNA (pre-miRNA) oluşur. Bu pre-miRNA, Exportin-5 ve Ran-GTP gibi nükleer taşıma proteinleri yardımıyla çekirdekten sitoplazmaya taşınır. (11) Sitoplazmada ise başka bir RNase III endonükleaz olan Dicer enzimi devreye girer ve pre-miRNA'yı yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda çift iplikli bir miRNA'ya dönüştürür. Bu çift iplikli küçük RNA molekülü, Argonaute (AGO) proteinlerinden, özellikle AGO2, ve diğer kofaktörlerle birleşerek RNA-indüklenmiş susturma kompleksi (RISC) adı verilen bir yapı oluşturur. (13)

Olgun miRNA, passenger RNA dizisinden ayrıldığında aktif hale gelir ve passenger RNA dizisi hızla parçalanır. (14) RISC kompleksi, miRNA'nın hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesine bağlanmasını sağlar. (Resim-2) Bu bağlanma, hedef mRNA'nın translasyonunun baskılanmasına veya doğrudan parçalanmasına yol açarak gen ekspresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. (15,16)



Resim-2: MiRNA biyogenezi. Detaylar metinde verilmiştir. (9)

MikroRNA'nın Fonksiyonları

MiRNA'lar, gen düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde kontrol ederek "ince ayar yapıcı" olarak hareket eden temel moleküllerdir ve çeşitli biyolojik süreçlerde kritik roller üstlenirler. Bu küçük RNA molekülleri hücresel farklılaşma, proliferasyon, apoptoz gibi temel mekanizmaları doğrudan etkiler. Kardiyovasküler sistemde, mikroRNA'ların rolü özellikle miyokardiyal rejenerasyon, doku fibrozisi, enflamasyonun modülasyonu ve anjiyogenez gibi süreçlerde belirginleşir. (17)

MiRNA'lar genellikle intraselüler ortamda bulunurken, plazma ve diğer vücut sıvılarında da ekstraselüler formlarına rastlanmaktadır. Bu miRNA'lar, kanser, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların tanı ve prognozunda biyobelirteç olarak önem taşımaktadır. (18, 19, 20, 21) Ekstraselüle miRNA'lar, yalnızca biyobelirteç rolüyle değil, aynı zamanda parakrin ve endokrin mekanizmalarla hücreler arası iletişimde etkili olabilmektedir. (22) Hücrelerden sıkı şekilde düzenlenen mekanizmalarla salınır ve genellikle hücre kaynaklı ekstraselüler veziküller (EV'ler) içinde taşınır. Ayrıca, dolaşımda protein veya lipoprotein kompleksleri oluşturarak enzimatik yıkıma karşı korunurlar. Alıcı hücrelere

transfer edilerek gen ekspresyonu ve hücrel fonksiyonlarda değişikliklere neden olabilirler. (23)

Bu miRNA'lar, stabil yapıları ve hastalıklarla ilişkili profilleri sayesinde, klinik tanı ve tedavide önemli potansiyele sahiptir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda, erken tanı ve tedavi stratejileri için umut verici araçlar olarak değerlendirilmektedir.

1.2. Kardiyak gelişim ve hastalıkları

Kardiyak gelişim, çeşitli hücre tiplerinin koordineli katkısıyla ilerleyen karmaşık bir süreçtir. Gastrulasyon sonrası kardiyojenik hücreler belirlenir ve embriyonik orta hatta birleşerek endokardiyal ve miyokardiyal tabakalardan oluşan bir kardiyak tüp oluşturur. Bu tüp, sağa doğru yer değiştirerek embriyonik asimetrisinin ilk işaretini verir ve kalbin ilkel arteriyel ve venöz kutuplarının gelişimini başlatır. Atriyal ve ventriküler odacıklar ile epikard tabakası gelişirken, septasyon süreci kalbi dört odacıklı bir organa dönüştürür. (24, 25)

Kardiyak gelişimdeki aksaklıklar, genetik veya çevresel faktörler nedeniyle konjenital kalp hastalıklarına yol açabilir. En yaygın problemler septal defektlerken, daha nadir durumlar hipoplastik sol kalp sendromu ve Fallot tetralojisi gibi karmaşık anomalileri içerir. Benzer şekilde, erişkin kardiyovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopatiler ve valvülopatiler gibi durumlarla dünya genelinde ölümlerin başlıca nedenidir. (26, 27, 28)

MikroRNA'lar, hem kardiyak gelişim hem de bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır.

2. MikroRNA'ların Kalp Gelişimindeki Rolü ve Konjenital Kalp Hastalıklarındaki Önemi

MikroRNA moleküllerinin kardiyomiyosit farklılaşmasında ve olgunlaşmasında kritik olduğu, insan embriyonik kök hücreleri veya indüklenmiş pluripotent kök hücreler gibi deneysel modellerden elde edilen verilerle desteklenmektedir. (29, 30, 31) Örneğin, miR-1 (32), miR-10 (29), miR-200c (31) ve let-7 (33) gibi miRNA'lar, kardiyomiyositlerin doğru şekilde programlanmasında önemli rol oynar. Murin modellerinde yapılan çalışmada Zhao ve arkadaşları (2007), miRNA biyogenezinde kilit bir enzim olan Dicer'in kaybının embriyonik dönemde kardiyak ölümle sonuçlandığını göstererek, bu moleküllerin kardiyak gelişimdeki merkezi rolünü ortaya koymuştur. (34)

MiRNA'lar, kalbin temel yapı taşlarının oluşumunda kritik sinyal yollarını düzenler. (35) Örneğin, miR-133 ve miR-130, kardiyojenik hücrelerin Fgf8 ve Bmp2 sinyalleri aracılığıyla farklılaşmasını modüle ederken; miR-99a ve let-7c,

epigenetik düzenleyiciler üzerinde etkili olarak kardiyogenez sürecine katkıda bulunur. Ayrıca, kalbin sağ-sol asimetrisinin oluşumu ve looping gibi morfolojik süreçler de miRNA'lar tarafından yönlendirilir. (36, 37, 38) Tbx5 ve Isl1 gibi temel transkripsiyon faktörleri, miR-17, miR-20 ve miR-200 gibi miRNA'lar tarafından düzenlenir. (39, 40)

Epikardiyal gelişim ve türevlerinin oluşumu da miRNA'ların etkisi altındadır. Dicer'in Gata5 ekspresyon alanlarında silinmesi, epikardiyal yapıların gelişimini bozarak ventriküler miyokardın incelmeye ve koroner damar anomalilerine yol açmıştır. (41) MiR-21 (42) ve miR-200c (43) gibi miRNA'lar epitel-mezenkimal geçişi desteklerken, miR-195 ve miR-223 kardiyomiyojenik farklılaşmayı teşvik etmektedir. Ayrıca, miRNA'lar kardiyak iletim sistemi ve odacık morfogenezinde transkripsiyon faktörleri üzerinde posttranskripsiyonel kontrol sağlayarak Tbx2, Tbx3, Hand1 ve Hand2'nin düzenlenmesine katkıda bulunur. (44)

Doğumsal kalp hastalıklarında, özellikle septal defektler (atriyal, ventriküler ve atriyoventriküler), mikroRNA'ların rolü giderek daha fazla anlaşılmaktadır. VSD hastalarında yapılan çalışmalarda, miR-196, miR-27 ve miR-499 gibi çeşitli miRNA polimorfizmlerinin bu patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda dolaşımdaki miRNA profillerinde belirgin değişiklikler gözlenmiştir. (45) Murin modellerinde, miR-1-2'nin silinmesi ventriküler septal defektlerle sonuçlanırken (34), miR-133a-1 ve miR-133a-2'nin tekli silinmelerinde herhangi bir kardiyak patoloji olmayıp, çift silinmeleri VSD ve kardiyak dilatasyon nedeniyle geç embriyonik ve neonatal ölümlere sebep olmuştur. (46)

Hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS) gibi sol taraflı obstrüktif lezyonlarda ve Fallot tetralojisi (TOF) gibi siyanotik kalp hastalıklarında da miRNA'ların önemli rolleri olduğu belirtilmiştir. HLHS hastalarında farklı mikroRNA profilleri belirlenmiş ve bu moleküllerin pediatrik dilate kardiyomiopatiye farklı bir biyobelirteç olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. (47) Fallot tetralojisiyle ilişkili olarak miR-17 (48) ve miR-196 (49) gibi miRNA polimorfizmleri rapor edilmiş ve bu moleküllerin TOF hastalarında kardiyomiyosit proliferasyonu ve SOX4 gibi genlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bulunmuştur. (50)

4. MikroRNA'ların Koroner Arter Hastalığında ve Miyokart İnfarktü-sündeki Rolü

Koroner arter hastalığının (KAH) patogenezinde, özellikle endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimi ve inflamatuvar yanıt süreçlerinde miRNA'ların etkisi belirgindir. MiRNA'lar, lipid metabolizmasının düzenlenmesi, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC) proliferasyonu ve migrasyonu, ayrıca makrofaj farklılaşması gibi aterosklerotik süreçlerin kontrolünde kritik öneme sahiptir. Örneğin,

belirli miRNA'lar LDL oksidasyonu ve plak destabilizasyonu gibi süreçlerde düzenleyici rol oynar. Dolaşımdaki miRNA'ların profilleri, KAH'ın erken teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır. (51, 52, 53, 54)

Miyokard infarktüsünde (MI) ise miRNA'lar, iskemi-reperfüzyon hasarı ve kardiyak rejenerasyon süreçlerini etkileyerek, miyokardiyal hücre ölümünü ve inflamasyonu düzenler. İskemi sırasında belirli miRNA'ların aşırı ekspresyonu veya baskılanması, hücresel stres yanıtlarını ve kardiyak fibroblast aktivitesini modüle eder. Örneğin, kardiyak spesifik miRNA'lardan miR-1, miR-133 ve miR-499, infarkt sonrası dolaşımda artış gösterir. MiR-1, serum düzeyleri miyokard infarkt boyutuyla pozitif ilişkili olan bir miRNA'dır ve AMPK sinyal yolunun düzenlenmesinde rol oynayarak kardiyomiyosit apoptozunu teşvik eder. (55) MiR-133 ise RhoA, MAPK, TGF β /Smad ve PI3K/Akt gibi sinyal yollarını hedef alarak kardiyomiyositlerin hayatta kalma, hipertrofik büyüme ve elektriksel iletim fonksiyonlarını modüle eder. Bu özellikleriyle miR-133, miyokardiyal hasarın ve hipertrofinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. (56, 57) MiR-499, kalpte eksprese edilen ve kardiyak kontraktilite, kalsiyum düzenlenmesi ve enerji metabolizmasıyla ilişkili genlerin ekspresyonunu kontrol eden bir başka önemli miRNA'dır. (58) MiR-499'un aşırı ekspresyonu, kontraktıl aktivite (MYH7B) ve iskelet kası α -aktin (ACTA1) gibi genlerin yanı sıra iletim fonksiyonlarıyla ilişkili genlerde (KCNH6 ve Kv11.1) değişikliklere yol açar. Bu durum, kalp hipertrofisi ve kardiyak işlev bozuklukları ile sonuçlanır. (59) Bunun yanı sıra, reperfüzyon döneminde serbest radikal üretimi ve oksidatif stres gibi süreçlerde de miRNA'lar aktif bir rol oynar. Özellikle kardiyomiyosit apoptozu, nekroz ve inflamasyon mekanizmaları üzerinde etkili olan miRNA'lar, post-MI rejenerasyonun anahtar düzenleyicilerindendir.

MiRNA'ların biyobelirteç olarak kullanımı, hem KAH hem de MI tanı ve prognozunda umut verici bir alandır. Plazmada dolaşan miRNA'lar, hastalığın ciddiyetini ve iyileşme sürecini izlemek için kullanılabilir. (60, 61, 62)

5. MikroRNA'nın Kalp Yetmezliğindeki Rolü

Kalp yetmezliği, kalbin metabolik ihtiyaçları karşılamak için yeterli kanı pompalayamadığı, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip kompleks bir klinik sendromdur ve başlıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) ve düşmüş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF) olmak üzere iki temel patofizyolojik formda görülür. HFpEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF $\geq$ %50) korunmuş olduğu, ancak ventrikül gevşemesinin bozulduğu, diastolik sertlik ve miyokard fibrozunun gözlemlendiği bir tablo olarak tanımlanır. Bu

durum genellikle hipertansiyon, diyabet, obezite, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelere bağlı sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. Öte yandan, HFrEF, sol ventrikülün yapısal ve fonksiyonel yetersizliği ile karakterizedir ve bu durum kalbin pompalama fonksiyonunun azalması ($LVEF \leq \%40$) ile sonuçlanır. HFrEF hastalarında egzersiz intoleransı, nefes darlığı, ödem ve yorgunluk gibi semptomlar yaygındır. HFmrEF (orta ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği) ise HFpEF ve HFrEF arasında bir grup hastayı temsil eder ve bu durumda hem hafif sistolik hem de diyastolik disfonksiyon ($LVEF \%40-50$) gözlenir. Bu patolojik durum, miyokardiyal remodelling, ventriküler hipertrofi, fibrozis ve hücresel düzeyde disfonksiyon gibi çok yönlü süreçleri içerir.

Kalp yetmezliği ile ilişkili birçok mikroRNA tanımlanmış olmasına rağmen, bu moleküllerin patofizyolojik süreçlerdeki etkileri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bu durumun kısmen kalp yetmezliğine eşlik eden komorbiditelerin karmaşıklığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, miR-21 gibi bazı mikroRNA'ların HFpEF gelişimindeki rolleri iyi belgelenmiştir. MiR-21'in kardiyak remodelling ve disfonksiyonu etkileyerek farklı hücre tiplerinde proliferasyon, hipertrofi, apoptoz ve fibroz süreçlerini düzenlediği gösterilmiştir. TGF- β düzeylerindeki artış ile bağlantılı olarak, miR-21 SMAD2/SMAD7 yolu üzerinden pro-fibrotik faktörlerin transkripsiyonunu aktive eder. Ayrıca, PTEN/AKT sinyal yoluna bağlı bir mekanizmayla miR-21, endotel-mezenkimal geçişi (EndoMT) tetikleyerek kardiyak fibroblast sayısını artırır ve fibrogenik hücre havuzunun genişlemesine neden olur. (63)

Programlanmış hücre ölümü 4 (PDCD4) geninin ekspresyonunu baskılayan miR-21, kardiyak hücre ölümünü azaltarak apoptozun önlenmesine katkıda bulunur. Bunun yanı sıra, BCL-2 gibi anti-apoptotik genlerin aktivasyonu yoluyla fibrogenik hücrelerin hayatta kalmasını teşvik ederek HFpEF gelişimini kolaylaştırır. (64, 65) Son çalışmalar, HFpEF hastalarından alınan ventriküler biyopsilerde, biyoinformatik analizler yoluyla yeni miRNA-mRNA ilişkilerini ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, miR-25, miR-26a ve miR-4429 gibi mikroRNA'ların HAPLN1 genini baskıladığını ve bunun, hasara bağlı yeniden şekillenmede hyaluronik asit açısından zengin matrisin oluşumunu olumsuz etkilediğini göstermiştir. Ayrıca, miR-26a ve miR-140'ın NPPB geninin regülasyonunda etkili olduğu doğrulanmıştır. NPPB, ventriküler kardiyomiyositlerde kalbin aşırı yüklendiği durumlarda yüksek düzeyde ifade edilen beyin natriüretik peptidini (BNP) kodlar. (66)

Bu bulgular, mikroRNA'ların kalp yetmezliğindeki karmaşık mekanizmaları anlamak ve terapötik hedefler geliştirmek için güçlü bir temel sunmaktadır. Özellikle miRNA-mRNA etkileşimlerinin daha derinlemesine incelenmesi, kalp yetmezliği tedavisinde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

6. MikroRNA'ların Aritmilerdeki Rolü

Kalp aritmileri, kalbin elektriksel aktivitesindeki düzensizlikler nedeniyle oluşan ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilen bir grup hastalık olarak öne çıkar. Bu durumların patofizyolojisi, elektriksel ve yapısal remodelleme süreçlerini içermekte ve moleküler düzeyde birçok faktörden etkilenmektedir. Araştırmalar, miRNA'ların iyon kanalı aktivitesini, hücresel iletişimi ve fibrotik süreçleri düzenleyerek aritmilerin oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir.

Atriyal fibrilasyon (AF), özellikle yaşlı popülasyonlarda sık görülen en yaygın aritmidir ve hem elektriksel hem de yapısal remodellemeyi içerir. (67) Çalışmalar, miR-1 seviyelerinin AF'li hastalarda belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. MiR-1, inward-rectifier potasyum kanalı (IK1) gibi proteinlerin regülasyonunda rol oynar ve bu mekanizma, elektriksel iletimi etkileyerek AF'nin gelişimine katkıda bulunabilir. Buna karşın, miR-328'in aşırı ekspresyonunun AF'ye yakınlığı artırdığı, buna karşılık bu miRNA'nın baskılanmasının AF oluşumunu azalttığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. MiR-328'in L-tip kalsiyum kanalı genlerini hedefleyerek elektriksel iletiyi bozduğu ve bu şekilde aritmojenik substrat oluşturduğu belirtilmiştir. (68)

Yapısal remodellemede, miRNA'lar, kardiyak fibrozis ve hücreler arası iletişimde yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek önemli bir rol oynar. Örneğin, miR-1'in connexin43 (GJA1) ve Kir2.1 (KCNJ2) gibi iyon kanal proteinlerini baskılayarak elektriksel iletiyi yavaşlattığı ve depolarizasyonu desteklediği bilinmektedir. (69) Ayrıca, miR-1 ve miR-133, HCN2 ve HCN4 gibi hiperpolarizasyon-aktif döngüsel nükleotid kapılı kanal genlerinin ekspresyonunu modüle eder. Bu genler, pacemaker hücrelerinde, atriyum ve ventrikül hücrelerinde yer alarak aritmojenik mekanizmaları destekler. Yaşlanmayla ilişkili olarak miR-1 ve miR-133 seviyelerinin azalması, HCN2 ve HCN4'ün aşırı ekspresyonuna ve anormal elektriksel aktiviteye yol açar. (70)

Aritmilerde, dolaşımdaki miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeli de önemlidir. Örneğin, miR-150, miR-29a ve miR-30a gibi miRNA'ların dolaşımdaki seviyelerinin artışının ani kardiyak ölüm riskini öngörebileceği belirtilmiştir. Bu moleküllerin apoptoz, fibrozis ve inflamasyon gibi süreçlerdeki rolleri, biyolojik olarak aritmojenik mekanizmalarla bağlantılıdır. Ancak, farklı

klinik kohortlarda miRNA profillerinin değişkenlik göstermesi, bu biyobelirteçlerin daha geniş kapsamlı validasyon çalışmalarına ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. (71)

7. MikroRNA'ların Hipertansiyondaki Rolü

Hipertansiyon, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmakta ve kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Kan basıncı regölasyonunda yer alan moleküler mekanizmaların anlaşılması, bu hastalığın patogenezinine dair yeni yaklaşımlar geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. MiRNA'lar, özellikle renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), vasküler remodelleme ve kardiyak hipertrofi gibi süreçlere etkileriyle dikkat çekmektedir.

7.1. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemindeki Rolü

RAAS, kan basıncı regölasyonunda kritik bir yolak olup, miRNA'ların bu sistem üzerindeki etkileri hipertansiyon patogenezinde belirgin hale gelmektedir. MiR-155, anjiotensin II tip 1 reseptörü (AGTR1) ekspresyonunu baskılayarak kan basıncını düşürücü bir etki göstermektedir. Araştırmalar, miR-155'in baskılanmasının AGTR1 seviyelerinin artışına ve buna bağlı olarak ERK1/2 aktivasyonuna yol açtığını göstermiştir. Öte yandan, AGTR1 genindeki belirli polimorfizmler, miR-155'in bu reseptörü etkili bir şekilde hedef almasını engelleyerek esansiyel hipertansiyon riskini artırmaktadır. (72) Ayrıca, bradikinin reseptörü (BDKRB2), arginin vazopressin reseptörü (AVPR1A) ve tromboksan A2 reseptörü (TBXA2R) gibi RAAS ile ilişkili genlerdeki miRNA bağlanma bölgelerindeki polimorfizmlerin de kan basıncı değişiklikleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. (73)

7.2. Kardiyak Hipertrofi ve Patolojik Remodelleme

Hipertansiyonun kardiyak etkilerinden biri olan hipertrofi, miRNA'lar tarafından düzenlenen mekanizmalar aracılığıyla şekillenir. MiR-23a, basınç yükü ile aktive edilen NFATc3 transkripsiyon faktörü aracılığıyla aşırı eksprese edilir ve anti-hipertrofik bir molekül olan MuRF1'i baskılayarak kardiyak hipertrofiyi teşvik eder. Ayrıca, miR-199, Dyrk1a kinazını hedef alarak NFATc3'ün aktivasyonunu artırır ve patolojik kardiyak remodellemeyi ilerletir. İlginç bir şekilde, miR-199'un inhibisyonunun yalnızca hipertrofiyi önlemekle kalmayıp, kalp remodelingini tersine çevirebildiği de gösterilmiştir. (74)

7.3. Böbrek ve Vasküler Sistem Üzerindeki Etkiler

Böbrek dokusunda miRNA'lar, hipertansiyonun patogeneğinde kritik bir role sahiptir. MiR-181a ve miR-663, renin ekspresyonunu baskılayarak böbrek kaynaklı hipertansiyonun önlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, anjiyotensin-II infüzyonunun miR-132 ve miR-212 seviyelerini artırdığı, bu miRNA'ların da vasküler ve renal remodellemeyi desteklediği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, bu miRNA'ların anjiyotensin-II reseptör blokerleriyle baskılanabilmesi, hipertansiyon tedavisinde farmakolojik potansiyellerini vurgulamaktadır. (75)

7.4. Ateroskleroz ve Vasküler Hasar

Vasküler remodelleme, hipertansiyonun kronik etkilerinden biridir ve miR-145 bu süreçte önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) mRNA'sını hedef alan miR-145, hipertansiyonla ilişkili aterosklerotik plaklarda aşırı eksprese edilmiştir. Bu durum, miR-145'in vasküler hasarın düzenlenmesinde ve hipertansiyona bağlı komplikasyonların oluşumunda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. (76, 77)

Referanslar

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004; 116:281–97.
2. Hata A. Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:69–93.
3. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. MicroRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2177–87.
4. Bronze-da-Rocha E. MicroRNAs expression profiles in cardiovascular diseases. *Bio-med Res Int*. 2014; 2014:985408.
5. Vogel, B.; Keller, A.; Frese, K.S.; Leidinger, P.; Sedaghat-Hamedani, F.; Kayvanpour, E.; Kloos, W.; Backe, C.; Thanaraj, A.; Brefort, T.; et al. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure. *Eur. Heart J*. 2013, 34, 2812–2822.
6. Ouyang, Z., & Wei, K. miRNA in cardiac development and regeneration. *Cell Re-generation*. 2021;10:14.
7. Zhou H, Tang W, Yang J, Peng J, Guo J, Fan C. MicroRNA-Related Strategies to Improve Cardiac Function in Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:773083.
8. Wahid F, Shehzad A, Khan T, Kim YY. MicroRNAs: Synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803:1231–1243.
9. Wong, L.L.; Wang, J.; Liew, O.W.; Richards, A.M.; Chen, Y.-T. MicroRNA and Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences* 2016, 17, 502.
10. Olena, A.F.; Patton, J.G. Genomic organization of microRNAs. *J. Cell. Physiol*. 2010, 222, 540–545.
11. Kim, V.N.; Han, J.; Siomi, M.C. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2009, 10, 126–139.
12. Cai, X.; Hagedorn, C.H.; Cullen, B.R. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA* 2004, 10, 1957–1966.
13. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:509–24.
14. Leuschner, P.J.; Ameres, S.L.; Kueng, S.; Martinez, J. Cleavage of the siRNA passenger strand during RISC assembly in human cells. *EMBO Rep*. 2006, 7, 314–320.
15. Pillai, R.S. MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA* 2005, 11, 1753–1761.
16. Ambros, V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004, 431, 350–355.

17. Zhou, H., Tang, W., Yang, J., Peng, J., Guo, J., & Fan, C. (2021). MicroRNA-related strategies to improve cardiac function in heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 773083.
18. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):467–77.
19. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE*. 2008;3(9):e3148.
20. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513–8.
21. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733–41.
22. Eldh M, Ekstrom K, Valadi H, Sjostrand M, Olsson B, Jernas M, et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15353.
23. Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(20):7248–59.
24. Sylva, M.; van den Hoff, M.J.B.; Moorman, A.F.M. Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet. A* 2014, 164, 1347–1371.
25. Buijtenlijk, M.F.J.; Barnett, P.; van den Hoff, M.J.B. Development of the human heart. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet*. 2020, 184, 7–22.
26. Gelb, B.D. Genetic Discovery for Congenital Heart Defects. In *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease*; Nakanishi, T., Markwald, R.R., Baldwin, H., Keller, B.B., Srivastava, D., Yamagishi, H., Eds.; SpringerOpen: London, UK, 2016; pp. 355–360.
27. Russell, M.W.; Chung, W.K.; Kaltman, J.R.; Miller, T.A. Advances in the Understanding of the Genetic Determinants of Congenital Heart Disease and Their Impact on Clinical Outcomes. *J. Am. Heart Assoc*. 2018, 7, e006906.
28. Boyd, R.; McMullen, H.; Beqaj, H.; Kalfa, D. Environmental Exposures and Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 2022, 149, e2021052151.
29. Xie, Y.; Wang, Q.; Gao, N.; Wu, F.; Lan, F.; Zhang, F.; Jin, L.; Huang, Z.; Ge, J.; Wang, H.; et al. MicroRNA-10b Promotes Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Proliferation via Novel Target Gene LATS1. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 2020, 19, 437–445. (50)
30. Kim, Y.Y.; Min, H.; Kim, H.; Choi, Y.M.; Liu, H.C.; Ku, S.-Y. Differential MicroRNA Expression Profile of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiac Lineage Cells. *Tissue Eng. Regen. Med*. 2017, 14, 163–169.

31. Poon, E.N.-Y.; Hao, B.; Guan, D.; Jun Li, M.; Lu, J.; Yang, Y.; Wu, B.; Wu, S.C.; Webb, S.E.; Liang, Y.; et al. Integrated transcriptomic and regulatory network analyses identify microRNA-200c as a novel repressor of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte differentiation and maturation. *Cardiovasc. Res.* 2018, 114, 894–906.
32. Fu, J.-D.; Rushing, S.N.; Lieu, D.K.; Chan, C.W.; Kong, C.-W.; Geng, L.; Wilson, K.D.; Chiamvimonvat, N.; Boheler, K.R.; Wu, J.C.; et al. Distinct roles of microRNA-1 and -499 in ventricular specification and functional maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2011, 6, e27417.
33. Kuppusamy, K.T.; Jones, D.C.; Sperber, H.; Madan, A.; Fischer, K.A.; Rodriguez, M.L.; Pabon, L.; Zhu, W.Z.; Tulloch, N.L.; Yang, X.; et al. Let-7 family of microRNA is required for maturation and adult-like metabolism in stem cell-derived cardiomyocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, E2785–E279.
34. Zhao, Y.; Ransom, J.F.; Li, A.; Vedantham, V.; von Drehle, M.; Muth, A.N.; Tsuchihashi, T.; McManus, M.T.; Schwartz, R.J.; Srivastava, D. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell* 2007, 129, 303–317.
35. Lozano-Velasco, E.; Garcia-Padilla, C.; Del Mar Muñoz-Gallardo, M.; Martinez-Amaro, F.J.; Caño-Carrillo, S.; Castillo-Casas, J.M.; Sanchez-Fernandez, C.; Aranega, A.E.; Franco, D. Post-Transcriptional Regulation of Molecular Determinants during Cardiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2839.
36. Lopez-Sanchez, C.; Franco, D.; Bonet, F.; Garcia-Lopez, V.; Aranega, A.; Garcia-Martinez, V. Reciprocal repression between Fgf8 and miR-133 regulates cardiac induction through Bmp2 signaling. *Data Br.* 2015, 5, 59–64.
37. Lopez-Sanchez, C.; Franco, D.; Bonet, F.; Garcia-Lopez, V.; Aranega, A.; Garcia-Martinez, V. Negative Fgf8-Bmp2 feed-back is regulated by miR-130 during early cardiac specification. *Dev. Biol.* 2015, 406, 63–73.
38. Coppola, A.; Romito, A.; Borel, C.; Gehrig, C.; Gagnebin, M.; Falconnet, E.; Izzo, A.; Altucci, L.; Banfi, S.; Antonarakis, S.E.; et al. Cardiomyogenesis is controlled by the miR-99a/let-7c cluster and epigenetic modifications. *Stem Cell Res.* 2014, 12, 323–337.
39. Wang, J.; Greene, S.B.; Bonilla-Claudio, M.; Tao, Y.; Zhang, J.; Bai, Y.; Huang, Z.; Black, B.L.; Wang, F.; Martin, J.F.; et al. Bmp signaling regulates myocardial differentiation from cardiac progenitors through a MicroRNA-mediated mechanism. *Dev. Cell* 2010, 19, 903–912.
40. Alzein, M.; Lozano-Velasco, E.; Hernández-Torres, F.; García-Padilla, C.; Domínguez, J.N.; Aránega, A.; Franco, D. Differential Spatio-Temporal Regulation of T-Box Gene Expression by microRNAs during Cardiac Development. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021, 8, 56.

41. Singh, M.K.; Lu, M.M.; Massera, D.; Epstein, J.A. MicroRNA-processing enzyme Dicer is required in epicardium for coronary vasculature development. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 41036–41045.
42. Brønnum, H.; Andersen, D.C.; Schneider, M.; Sandberg, M.B.; Eskildsen, T.; Nielsen, S.B.; Kalluri, R.; Sheikh, S.P. miR-21 promotes fibrogenic epithelial-to-mesenchymal transition of epicardial mesothelial cells involving Programmed Cell Death 4 and Sprouty-1. *PLoS ONE* 2013, 8, e56280.
43. Pontemuzzo, E.; Foglio, E.; Vernucci, E.; Magenta, A.; D'Agostino, M.; Sileno, S.; Astanina, E.; Bussolino, F.; Pellegrini, L.; Germani, A.; et al. miR-200c-3p Regulates Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Epicardial Mesothelial Cells by Targeting Epicardial Follistatin-Related Protein 1. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4971.
44. Dueñas, A.; Expósito, A.; Muñoz, M.D.M.; de Manuel, M.J.; Cámara-Morales, A.; Serrano-Osorio, F.; García-Padilla, C.; Hernández-Torres, F.; Domínguez, J.N.; Aránega, A.; et al. MiR-195 enhances cardiomyogenic differentiation of the proepicardium/septum transversum by Smurf1 and Foxp1 modulation. *Sci. Rep.* 2020, 10, 9334.
45. Yu, K.; Ji, Y.; Wang, H.; Xuan, Q.K.; Li, B.B.; Xiao, J.J.; Sun, W.; Kong, X.Q. Association of miR-196a2, miR-27a, and miR-499 polymorphisms with isolated congenital heart disease in a Chinese population. *Genet. Mol. Res.* 2016, 15.
46. Danielson, L.S.; Park, D.S.; Rotllan, N.; Chamorro-Jorganes, A.; Guijarro, M.V.; Fernandez-Hernando, C.; Fishman, G.I.; Phoon, C.K.; Hernando, E. Cardiovascular dysregulation of miR-17-92 causes a lethal hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenesis. *FASEB J.* 2013, 27, 1460–1467.
47. Sucharov, C.C.; Sucharov, J.; Karimpour-Fard, A.; Nunley, K.; Stauffer, B.L.; Miyamoto, S.D. Micro-RNA expression in hypoplastic left heart syndrome. *J. Card. Fail.* 2015, 21, 83–88.
48. Low, K.J.; Buxton, C.C.; Newbury-Ecob, R.A. Tetralogy of Fallot, microcephaly, short stature and brachymesophalangy is associated with hemizygous loss of noncoding MIR17HG and coding GPC5. *Clin. Dysmorphol.* 2015, 24, 113–114.
49. Huang, J.-B.; Mei, J.; Jiang, L.-Y.; Jiang, Z.-L.; Liu, H.; Zhang, J.-W.; Ding, F.B. MiR-196a2 rs11614913 T>C Polymorphism Is Associated with an Increased Risk of Tetralogy of Fallot in a Chinese Population. *Acta Cardiol. Sin.* 2015, 31, 18–23.
50. Bittel, D.C.; Kibiryeva, N.; Marshall, J.A.; O'Brien, J.E. MicroRNA-421 Dysregulation Is Associated with Tetralogy of Fallot. *Cells* 2014, 3, 713–723.
51. Surina, S.; Fontanella, R.A.; Scisciola, L.; Marfella, R.; Paolisso, G.; Barbieri, M. miR-21 in Human Cardiomyopathies. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021, 8, 767064.

52. Wei, Y.; Nazari-Jahantigh, M.; Neth, P.; Weber, C.; Schober, A. MicroRNA-126, -145, and -155: A therapeutic triad in atherosclerosis? *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2013, 33, 449–454.
53. Li, P.; Wei, J.; Li, X.; Cheng, Y.; Chen, W.; Cui, Y.; Simoncini, T.; Gu, Z.; Yang, J.; Fu, X. 17 β -Estradiol Enhances Vascular Endothelial Ets-1/miR-126-3p Expression: The Possible Mechanism for Attenuation of Atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017, 102, 594–603.
54. Harris, T.A.; Yamakuchi, M.; Ferlito, M.; Mendell, J.T.; Lowenstein, C.J. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 1516–1521.
55. Huang, X.; Wang, J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell. Mol. Biol.* 2022, 68, 135–140.
56. Chen, Y.; Zhao, Y.; Chen, W.; Xie, L.; Zhao, Z.-A.; Yang, J.; Chen, Y.; Lei, W.; Shen, Z. MicroRNA-133 overexpression promotes the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells on acute myocardial infarction. *Stem Cell Res. Ther.* 2017, 8, 268.
57. Liu, Y.; Liang, Y.; Zhang, J.-F.; Fu, W.-M. MicroRNA-133 mediates cardiac diseases: Mechanisms and clinical implications. *Exp. Cell Res.* 2017, 354, 65–70.
58. Xin, Y.; Yang, C.; Han, Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann. Transl. Med.* 2016, 4, 135.
59. Abkhooie, L.; Sarabi, M.M.; Kahroba, H.; Eyvazi, S.; Montazersaheb, S.; Tarhriz, V.; Hejazi, M.S. Potential Roles of MyomiRs in Cardiac Development and Related Diseases. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021, 17, e010621188335.
60. Zhu, G.-F.; Chu, T.; Ruan, Z.; Zhang, M.; Zhou, M.; Zhang, Q.; Zhang, R.; Wu, L. Inflammation-Related MicroRNAs Are Associated with Plaque Stability Calculated by IVUS in Coronary Heart Disease Patients. *J. Interv. Cardiol.* 2019, 2019, 9723129.
61. Bronze-da-Rocha, E. MicroRNAs expression profiles in cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014, 985408.
62. Fish, J.E.; Santoro, M.M.; Morton, S.U.; Yu, S.; Yeh, R.-F.; Wythe, J.D.; Ivey, K.N.; Bruneau, B.G.; Stainier, D.Y.; Srivastava, D. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev. Cell* 2008, 15, 272–284.
63. Ben-Nun, D.; Buja, L.M.; Fuentes, F. Prevention of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Reexamining microRNA-21 inhibition in the era of oligonucleotide-based therapeutics. *Cardiovasc. Pathol.* 2020, 49, 107243.
64. Cheng, Y.; Liu, X.; Zhang, S.; Lin, Y.; Yang, J.; Zhang, C. MicroRNA-21 protects against the H₂O₂-induced injury on cardiac myocytes via its target gene PDCD4. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009, 47, 5–14.

65. Dong, S.; Ma, W.; Hao, B.; Hu, F.; Yan, L.; Yan, X.; Wang, Y.; Chen, Z.; Wang, Z. microRNA-21 promotes cardiac fibrosis and development of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction by up-regulating Bcl-2. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014, 7, 565–574.
66. Inácio, J.M.; Cristo, F.; Pinheiro, M.; Vasques-Nóvoa, F.; Saraiva, F.; Nunes, M.M.; Rosas, G.; Reis, A.; Coimbra, R.; Oliveira, J.L.; et al. Myocardial RNA Sequencing Reveals New Potential Therapeutic Targets in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Biomedicines* 2023, 11, 2131.
67. Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Front Physiol* 2014;5:15.
68. Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2378–87.
69. Cai B, Pan Z, Lu Y. The roles of microRNAs in heart diseases: A novel important regulator. *Curr Med Chem.* 2010;17:407–411.
70. Li YD, Hong YF, Yusufuaji Y, et al. Altered expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and microRNA-1 and -133 in patients with age-associated atrial fibrillation. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):3243–3248.
71. Silverman MG, Yeri A, Moorthy MV, Camacho Garcia F, Chatterjee NA, Glinge CSA, et al. Circulating miRNAs and risk of sudden death in patients with coronary heart disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(1):70-9.
72. Shi L, Liao J, Liu B, Zeng F, Zhang L. Mechanisms and therapeutic potential of microRNAs in hypertension. *Drug Discov Today.* 2015;20:1188–1204.
73. Batkai S, Thum T. MicroRNAs in hypertension: Mechanisms and therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:79–87.
74. Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell.* 2012;148:1172–1187.
75. Marques FZ, Campain AE, Tomaszewski M, et al. Gene expression profiling reveals renin mRNA overexpression in human hypertensive kidneys and a role for microRNAs. *Hypertension* 2011;58:1093–8.
76. Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster. *J Clin Invest* 2009;119:2634–47.
77. Marques FZ, Booth SA, Charchar FJ. The emerging role of non-coding RNA in essential hypertension and blood pressure regulation. *J Hum Hypertens* 2014. Published Online First: 13 November 2014.



BÖLÜM 4

Warfarin Direnci

Hüseyin DEMİRTAŞ¹ & Hacı DELİBAŞ²

¹ Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Anabilim Dalı
ORCID:0000000257101385

² Araş.Gör. Gör. Dr. , Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
ORCID: 0000000342898405

WARFARİN

Warfarin Kardiyovasküler sistem farmakolojisinde çok önemli yer tutan, yaşamsal önemi çok yüksek bir ilaçtır. Doğru ve etkin kullanıldığında hayat kurtarıcı; yanlış ve kontrolsüz kullanıldığında ise hayati tehlike oluşturabilecek bir ilaçtır. Warfarin kumarin türevi olan oral K vitamini antagonisti bir ilaçtır.(1-3) Warfarinin geçmişine bakacak olursak yaklaşık 100 yıllık bir tarihsel süreç karşımıza çıkmaktadır. 1920'lerin başında Amerika'da sığırlarda iç kanamaya bağlı ölümler çok sayıda olmuştur. Sonrasında yapılan yaklaşık 1 yıllık incelemeler ile ölümlerin küflü tatlı yonca/çürümüş tatlı yonca yemine bağlı olduğu görülmüş. Sonrasındaki 20 yıllık süreçte Campbell ve Link yaptığı çalışmalar ile 1939'da, bu hemorajik ajanı bishidroksikumarin (dikumarol) olarak tanımladılar.(2-5) Tanımlanan dikumarolun koagülasyon basamaklarında K vitaminine bağlı basamağı engellediği anlaşılmış.(1-4)

Warfarin fare zehri olarak adlandırılıp, kullanılmış. Tarihsel gelişim sürecinde önemli diğer bir nokta ise genç bir askerin intihar amacıyla 5 günde 567 mg warfarin alması ve hayatını kaybetmemesi olmuştur. Sonrasında ise Warfarin FDA'dan kullanım onayı almıştır.(2-4) Günümüzde Kardiyovasküler sistemin en temel ilaçların biridir. Etkinliği benzer ya da daha yüksek olan, yan etkisi daha az olan birçok oral antikoagülan için çalışmalar kardiyovasküler farmakoloji alanında bütün hızıyla devam etmektedir. Buna rağmen warfarin kardiyovasküler farmakoloji alanındaki yerini korumaktadır. Warfarin temel olarak venöz tromboemboli, serebrovasküler olay(inme), nonvalvüler atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak cerrahisi sonrası trombüs engellenmesinde kullanılmaktadır.(7-99) Başka bir ifadeyle kardiyovasküler sistemde tromboembolik olayların önlenmesinde temel bir ilaçtır.

Warfarin terapötik indeksi dar olan, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi yüksek olan, takiplerinde etkinlik düzeyi açısından yakın takip gerektiren kullanımı esasında çok da kolay olmayan bir ilaçtır. Kişiden kişiye doz-cevap eğrisi farklı seyretmektedir. İlaç direnci konusunda genetik ve çevresel olarak birçok dikkat çeken nokta vardır.

Hasta ve hekim tarafından Warfarin kullanımında yüksek bilinç, dikkat, özen, yakın takip çok önemlidir. Başka bir ifade ile hasta-hekim uyumunun en yüksek olması gereken ilaçlarında başında Warfarin gelmektedir.

Warfarin kendi ilaç grubunun en çok bilinen, en çok kullanılan ilacıdır. Grubun diğer üyeleri ise asenokumarol, fenprokumon, fluindiondir. Yapılan son çalışmalar ile grubun yeni bir üyesi tanımlanmıştır. Yeni üyenin adı ise tekarfarin-

dir.(1-4) Tekarfarinin en önemli avantajları olarak ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşiminin olmaması ve metabolizmasında sitokrom P450 sistemi yerine, esteraz enzim grubuyla metabolize olmasıdır. Sitokrom P450 grubuyla metabolize olmadığı için bu gruba bağlı genetik varyasyonlardan etkilenmemesi de çok önemli bir noktadır.(10-12) Kullanım konusunda birçok zorluk içeren, yüksek dikkat, özen ve uyum gerektiren, yakın takibe ihtiyaç duyulan tam adıyla Sodyum Warfarin kardiyovasküler sistemde tromboembolik olayların önlenmesinde temel ilaçların başında gelmektedir.

ETKİ MEKANİZMASI

Warfarin ve diğer kumarin türevi oral antikoagülan ilaçlar oral K Vitamini antagonistidir. Kvitamini koagülasyon kaskadında çok önemli bir yere sahiptir. Tamamına yakını karaciğerde sentezlenen Koagülasyon Faktörleri 2-7-9-10 ve Anti Koagülan Protein C –Protein S aktiveşebilmesi için K vitaminiye bağlı koagülasyon faktörleridir. Bu faktörlerinin aktiveşmesi için karboksillenme reaksiyonuna ihtiyaçları vardır.(5-8) Bu reaksiyona Gama-Karboksilasyon denir. Dekarboksi öncül proteinlerin karboksillenmesi için CO₂, O₂ ve indigenmiş K vitaminine ihtiyaç vardır. K vitamininin karboksilasyonu ilgili epoksidine oksidasyonu ile kenetlidir. Biyolojik olarak aktif protein sentezi için epoksitten yeniden indirgenmiş Kvitamininin oluşması şarttır. Bu reaksiyonun katalizleyen enzim K Vitamini Epoksit Redüktazdır(VKOR). (4-7) K Vitamini Epoksit Redüktaz warfarin ile inhibe edilir ve antikoagülan etki sağlanmış olur. K Vitamini bu inhibisyon etkisini enzim ile kompetitif inhibisyon yaparak gösterir. K vitamini VKOR enzim kompleksinin C1 (VKORC1) alt ünitesini inhibe eder. Warfarin terapötik dozlarında karaciğerde sentezlenen, karboksillenmesini inhibe ettiği koagülasyon faktörlerinin yaklaşık olarak miktarlarını %30 ile%50 arası oranlarda azaltır. Bunun yanında salgılanan koagülasyon faktörleri daha az karboksillenmiştir. Bunun sonucunda da biyolojik aktivileleri normale göre %10 ile %40 arasında azalmıştır.(7-10)

K Vitamini Döngüsü, Varfarin Etkisi ve Metabolizması

Aşama / Bileşen	Enzim / Etki	Sonuç / Metabolit	Notlar
K Vitamini Döngüsü			
İndirgenmiş K Vitamini	γ -glutamil karboksilaz	Fonksiyonel zimojenler	K vitamini aktif formdadır.
Oksitlenmiş K Vitamini	VKORC1 (K vitamini redüktaz)	İndirgenmiş K vitamini (NADH)	Varfarin bu enzimi inhibe eder.
Varfarin Etkisi	VKORC1 inhibisyonu	K vitamini indirgenemez	Pıhtılaşma faktörleri oluşmaz.
Varfarin Metabolizması			
S-Varfarin (aktif form)	CYP2C9	7-OH varfarin	Daha aktif, daha güçlü etki.
R-Varfarin	CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4	6-OH, 8-OH, 10-OH varfarin	Daha az aktif form.
Sonuç		Kan pıhtılaşmasının engellenmesi	Varfarin K vitamini döngüsünü durdurur.

Şekil 1: K Vitamini Döngüsü (4-10)

Warfarinin oral, intravenöz ve rektal yollar ile kullanımında biyoyararlanımı hemen hemen tama yakındır. Bu çok yüksek bir orandır. Warfarinin farklı ticari preparatlarının arasında gastrointestinal sistemde çözünme hızlarında farklılık olabilir buna bağlı olarak da etkinlik açısından fark gelişebilir.(10-13) Metabolizmasında ise karaciğer mikrozomal enzimlerden sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) sorumludur. Sitokrom P450 2C9'un 3 tane allel varyant mevcuttur. Metabolizması için yapılan çalışmalarda CYP2C9*3 allel varyantın metabolizmasının en yavaş olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak da CYP2C9*3 allel varyantı olan kişilerin terapötik doza ulaşabilmesi için Warfarinin ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. (13-15)

Warfarinin oral alımdan sonra tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilmektedir.İlaç %99 oranında albümin ile dolaşımda taşınmaktadır. Gastrointestinal kanaldaki besinler ilaç emilim hızını azaltabilir. Warfarin rasemik bir S- warfarin ve R- warfarin karışımı olarak uygulanır. S-Warfarin, R-Wafarinden daha güçlüdür. Warfarinin metabolitleri idrar ve gaita ile vücuttan uzaklaştırılır. Warfarinin etki süresi 2 ile 5 gün arasında değişmektedir. (12-14)

Warfarinin terapötik dozlara ulaşabilmesi için gerekli doz ihtiyacının kişiden kişiye değiştiği bilinmektedir. Doz ihtiyacı hastaya bağlı, ilacın ticari preparatına bağlı, sosyal uyuma bağlı ve genetiğe bağlı belirlenir. Genetik olarak CYP2C9

ve VKORCI(K Vitamini Epoksit Redüktaz Kompleksi Alt Birim-1) genlerindeki 2 polimorfizim warfarin yanıtındaki farklılıkların, değişiklerin nedeni olarak görülmektedir. CYP2C9 ve VKORCI varyantlarının warfarin üzerindeki etki mekanizması farklıdır. CYP2C9 varyantları warfarinin farmakokinetiği üzerinden etki etmektedir.(16-18) VKORCI varyantları ise warfarinin farmakodinamiği üzerinden etki etmektedir. CYP2C9 geninde olabilecek yaygın genetik varyasyonlar (bu varyantlar CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 olarak adlandırılır) enzimin etkisini azaltmaktadır. Buna bağlı olarakta yüksek warfarin ilaç derişimleri ve daha düşük dozlarda warfarin kullanımı görülmektedir. VKORCI genetik varyantları, CYP2C9 genetik varyantlarından daha sık görülmektedir. VKORCI varyantları Asya kökenli insanlarda daha sık görülür ve bunun sonucu olarak da Asyalılarda bu varyanta bağlı Warfarin ihtiyacı daha azdır.(17,19) Bu genetik varyantlar Warfarin duyarlılığının en sık sebepleridir. (19) Yaklaşık her 10 hastadan birinde günlük Warfarin ihtiyacı 1.5 mg'ın altındadır. Bu duruma Warfarin duyarlılığı denilmektedir.

CYP2C9 Genotiplerinin ve VKORC1 Haplotiplerinin Warfarin Dozlamı Üzerine Etkisi

GENOTİP / HAPLOTİP	BEYAZ IRK (%)	AFRİKALI AMERİKALILAR (%)	ASYALILAR (%)	YANIL-TİP'E GÖRE DOZ AZALTIMI (%)
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	—
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	1	53
*3/*3	1	0	0	76
VKORC1				
Non-A/	37	82	7	—
Non-A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

Şekil 2: Direnç Genlerinin Dağılımları (17,19)

WARFARİN TAKİBİ

Warfarin etkinliğinin gösterilmesi, takiplerinde etkin aralıkta olması çok önemlidir. Warfarinin etkisinin monitörize edilmesi için başlangıçta Protrombin Zamanı(PZ) kullanılmıştır.(5-7) Takip edilen dönemlerde farklı doku tromboplastinleri nedeniyle heterojenite olduğu fark edilmiş. Bundan dolayı Warfarin monitörizasyonunun standartize edilmesi için yeni bir takip parametresi geliştirilmiş. Geliştirilen yeni parametre INR olarak adlandırılmış. INR; “Uluslararası Normalizasyon Oranı” olarak ifade edilmiş. Warfarin etkinliği INR monitörizasyonu ile takip edilmiş. Warfarin kullanımında başlangıç dönemlerinde daha yakın aralıklı takip yapılmalıdır. INR düzeyi hedef aralığı geldiğinde takip aralıkları daha da uzatılmalıdır. Kullanım endikasyonuna göre hedef INR değerleri düşük olması yetersiz tedavinin ve trombüs gelişiminin habercisi olmuştur. Hedef aralıktan yüksek olması ise komplikasyonun, kanamanın habercisi olmuştur.(5-7) Derin Ven Trombozu, Pulmoner Emboli, Atriyal Fibrilasyonda yaklaşık olarak hedef INR değeri 2-3 arası olarak önerilmiş. Protez kalp kapağı replasmanları sonrası ise INR hedefi 2.5-3.5 arasında önerilmiş. Bu değerler hasta özelinde yeniden değerlendirilmelidir. Primer patoloji, ko-morbiditeler, yaş, genel durum bu açıdan çok önemlidir. Kanama ihtimali yüksek olan hastalarda Warfarin düşük dozlarda başlanmalıdır. Etkin tedavi için hasta uyumu, hasta bilinci en az tıbbi bakım kadar önemlidir. İlaç-Besin etkileşimleri konusunda hassasiyet, düzenli ilaç kullanımı, takiplerin zamanında yapılması tedavi başarısı için çok önemlidir. (7-9)

WARFARİN KULLANIM ALANLARI

Warfarin; venöz ve arteriyel trombüsün engellenmesi gereken her hastalıkta, venöz sistem hastalıklarında, derin ven trombozu, pulmoner emboli, kardiyak aritmiler içinde toplumda en sık görülen atriyal fibrilasyonda, arteriyel patolojiler, akut miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı kullanım alanları arasındadır. (10-12)

WARFARİN-İLAÇ/BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Warfarin, ilaç-besin ve ilaç-ilâç etkileşimlerinin sık görüldüğü bir ilaçtır. Bu nedenle, kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir. Bu bağlamda, bazı temel dikkat noktalarına riayet edilmesi önem taşımaktadır. Kullanılan herhangi bir madde, çeşitli mekanizmalar üzerinden değişikliklere yol açarak yan etki potansiyeli oluşturabilir.

Warfarin'in yan etkileri, oral antikoagülan ve/veya K vitamini alımını, hücre içine taşınmasını veya metabolizmasını değiştirerek; hemostaz ve/veya fibrinoliz

süreçlerindeki herhangi bir basamağı etkileyerek; ya da epitel yüzeyinin bütünlüğünü bozarak ortaya çıkabilir.

Warfarin ve Diğer Oral Antikoagülanların Etkilerinde Azalma Nedenleri (13,14,15)

Warfarin ve diğer oral antikoagülanların etkilerinde azalmaya yol açan başlıca nedenler şu şekilde sıralanabilir:

- . Gastrointestinal kanalda ilaçların kolestimamin ile bağlanması sonucu emilimlerinin azalması,
- . Hipoproteinemi nedeniyle artan dağılım hacmi,
- . Karaciğer enzimlerinden, özellikle Sitokrom P450 (CYP2C9) enzim sisteminin çeşitli ilaçlarla indüklenmesi ve buna bağlı olarak ilaç metabolizmasının hızlanması,
- . K vitamini içeriği yüksek besinlerin veya takviyelerin ağız yoluyla tüketimi,
- .Gebelik döneminde artan koagülasyon faktör düzeyleri.

Warfarin'in birçok ilaç ile etkileşimleri mevcuttur.

Warfarin ile birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar (11,12,13)

Antibiyotikler

Sefalekssin-Sefradin

Doksisisilin-Flukanazol

Sefalosporinler

Metronidazol

Kotrimaksazol

Levofloksasin

Norlofloksasin

Antitrombosit Ajanlar

Aspirin

Klopidogrel

Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİD)

COX-2 Selektif NSAİD

Antidepresan Ajanlar

Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri(SSRI)

Tramadol

Koagölasyonu etkileyen bitkiler (11,12,13)

Kumarin içeren bitkiler

Kereviz, acı ağaç, maydanoz, karahindiba, anason, meyan kökü, papatya, At-kestanesi, bohça otu, çarkıfelek çiçeğı, çemen, dağ kestanesi, frenk inciri, ısırgan otu, kaşıkotu, kırmızı biber, kırmızı yonca, melekotu, melilot, parmakotu, sinameki, su rezenesi, su yoncası, tatlı yonca, yabancı turp, yabancı havuç, yabancı kıvırcık salatası, yonca, zargan

Antikoagölün özelliğı olan bitkiler

Deniz yosunu, kara silcan

Salisilat içeren ve/veya antiplatelet özelliklere sahip olan bitkiler

Karahindiba, karanfil, yer elması, zencefil, ayakotu, demirhindi, fil kulağı, gi-lobru germisek, Ginseng, koyungözü, Kaşıkotu, keklik üzümü, meyan kökü, sarımsak, su yoncası, sinameke, karayılan kökü ekstresi, su renesi, süt otu, söğüt, toz ağacı, anıt ağacı.

Fibrinolitik özelliklere sahip olan bitkiler

Kırmızı biber, sarımsak, soğan, ananas, Ginseng

Koagölün özelliklere sahip olan bitkiler

Civanperçemi, kaşıkotu, ökseotu

Warfarin ile etkileşen ilaçlar (5,6,7,8)

Etkinliğini Arttıranlar

Antibiyotikler: Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler, Kloramfenikol, Florokinolonlar

Antidepresanlar: Fluksetin, Sertralin

Antifungaller: Kapesitabin, Flukanazol, İtrakonazol, Mikonazol

Antikonvülsanlar: Fenitoin, Valproat

H2-Reseptör Antagonistleri: Simetidin, Ranitidin

İmmüsupresif İlaçlar: Kortizon

Non-Steroid Antiinflatuarlar: Asetaminofen, Aminosalisilik asit, Aspirin,

Proton Pompa İnhibitörleri: Lansoprazol, Omeprazol

Vitaminler: E Vitamini

Etkinliği Azaltanlar

Alkol

Tüberküloz İlaçları: Rifampin

Antifungallar: Griseofulvin

Antikonvülsanlar: Karmazapin

Antipsikotikler: Haloperidol

İmmünsüpresifler: Azatiopürin

Anti-Tiroid İlaçlar: Metimazol, Propiltiourasil

Barbitüratlar: Fenobarbital, Sekobarbital

Vitaminler: C Vitamini(Yüksek Doz), K Vitamin

Warfarinin ilaç-ilâç, ilaç-besin etkileşimleri kadar yan etkileri-toksisiteleri de çok önemlidir.

TOKSİSİTELERİ (1,2,3,4,5)

Kanama: Warfarinin başlıca komplikasyonudur. İlaç kullanım süresi, ilaç dozuna bağlı olarak kanama şiddeti artmaktadır. INR hedef INR'den ne kadar yüksek ise kanama riski o kadar yükselir. Kanama kolay kontrol edilebilen burun kanamasından hayatı tehdit eden intrakraniyal kanamaya kadar değişebilir. Kanama riskine göre hastaya Warfarin toksisitesini geri döndürecek ilaçlar, uygulamalar yapılmalıdır.

Fetal Teratojenite: Gebelikte düşük, kanama, santral sinir sistemi komplikasyonlarına yol açabilir. Kemik lezyonları, nazal hipoplazi ile karakterize Fetal Warfarin Sendromu/Warfarin Embriyopatisi görülebilir. Antikoagülasyon gereken gebelerde Warfarin yerine Heparin ve türevleri tercih edilmektedir.

Cilt Nekrozu: İlaç kullanımından sonra tipik olarak ekstremitelerde görülür cilt lezyonları.

Osteoporoz: K Vitamini kemik metabolizması ile ilişkilidir. K vitaminin yetersiz olması artmış osteoporotik kırıklara neden olur.

WARFARİN DİRENCİ

Warfarin; oral antikoagülanlar içinde tedavi seçeneklerinde ilk sırada yer alan hayati önemi olan bir ilaçtır. Bu önemden dolayı Warfarin ilgili her özellik, her ayrıntı yakından incelenmelidir. Yaygın kullanım alanı olan Warfarin ilacında her zaman istenilen sonuçlar elde edilememektedir. Hasta uyumu, doğru kullanım şekli olsa dahi etkin INR düzeyine ulaşamayabilmektedir. Bu durumlarda Warfarin Direncinin hatırlanması çok önemlidir.(3-6) Warfarin direnci genetik ve edinsel olarak gelişebilmektedir. Warfarin dozunun 15 mg/gün ya da 105 mg/hafta olduğu durum Warfarin Direnci tanımlanmaktadır. Warfarin direnci yaklaşık %5-10 arasında görülmektedir. (10-14)

Warfarin direnci konusundan karakteristik bir nokta bulunmaktadır. Direnç olan hastalarda çok düşük dozlarda K vitamini ile Warfarinin etkileri hızla nötralize edilmektedir. (17-19)

Genetik direnç gelişiminde CYP2C9 ve VKORC1 önemli genlerdir. Bu gen üzerine yapılan çalışmalarda Warfarin ihtiyacının yüksek olduğu ve direnç geliştiği anlaşılmıştır. (6,7,8,9) Edinsel direnç gelişim faktörleri arasında hasta uyumsuzluğu(en sık neden), emilimin azalması, klerensinin artması, yüksek miktarlarda K Vitamini kullanımı, ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. Yapılan incelemeler sonucunda hasta yaşının ilaç etkisi-direnç konusundn en önemli faktör olduğu görülmüş.(11-14)

Genetik direnç gelişimine yol açan CYP2C9 ve VKORC1 genlerinin toplam direnç durumlarının yaklaşık %50 civarı olduğu görülmüş. Bu 2 gen arasında da VKORC1 geninin CYP2C9 genine göre 3 kat daha fazla sorumlu olduğu görülmüş.(15-17)

Warfarin direnci ile karşılaşıldığında ilaç kullanımına uyum, eşlik eden yandaş hastalıklar, Warfarin ile etkileşen ilaç ve besinlerin kullanımı detaylı olarak irdelenmelidir. Bu konular yok ise akla Genetik Direnç sebepleri gelmelidir. İlgili incelemeler yapılmalıdır. (13-15)

Genetik dirençli hastalarda daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Ancak tedavi başlangıcında yüksek doz verilmesi kanama riski yaratabilir. **İNR** hedefine göre başlangıç dozu yavaş yavaş artırılmalıdır (örneğin, haftalık olarak 1-2 mg artırılarak). Genetik dirençli hastalarda İNR takibi sık aralıklarla yapılmalıdır (örneğin, haftada bir). Hedef İNR genellikle 2-3 arasında tutulur, ancak hasta spesifik riskler göz önünde bulundurularak farklı bir hedef belirlenebilir.

Genetik Warfarin Direnci olan olgularda tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabılır. Warfarin Asetilsalisilik Asit ya da Klopidoğrel ile kombine edilebilir. Warfarin yerine Yeni Nesil Oral Antikoagulanlar(YOAK) kullanılabilir. (12-14)

Warfmadin direncine sebep olan genetik nedenler için daha geniş farmakogenetik çalışmalar yapılmaktadır. Farmakogenetik çalışmalar sonucundan birçok yeni direnç nedeninin bulunacağı tahmin edilmektedir. Farmakogenetik Doz Hesaplama Algoritmaları genetik varyasyonlara dayalı doz ayarı sunmaktadır. **VKORC1 (-1639G>A) ve CYP2C9 genotipine** göre bireyselleştirilmiş doz hesaplanabilir. Bu algoritmalar genellikle hastanın yaşı, kilosu, karaciğer fonksiyonları ve eşlik eden ilaç kullanımı gibi faktörleri de dikkate alır. (7-9)

Sonuç olarak genetik dirençli varfarin hastalarında tedavi yönetimi dikkatli doz ayarlaması ve sık İNR takibi gerektirir. Eğer standart dozlarda hedef İNR sağlanamıyorsa, bireyselleştirilmiş doz algoritmaları ve gerekirse alternatif anti-koagulan tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gökhan Altunbaş¹ , Süleyman Ercan² , Vedat Davutoğlu² , Behçet A³ Overview of Warfarin Treatment and Answers to Questions (JAEM 2013; 12: 38-42)
2. PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU – 2015
3. Zuhail Keskin Yıldırım¹, Hasan Doğan², Mustafa Büyükavcı³ Varfarin direncine neden olan vitamin K epoksit redüktaz (VKOR) gen mutasyonu: Bir vaka takdimi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 135-137
4. Vedat Gerdan, Akılcı İlaç Kullanımı: Varfarin Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 19-31
5. Ergun Salman¹ , Kemal Eşref Erdoğan² , Muhammet Fethi Sağlam² , Mete Hıdıroğlu² Mekanik Kalp Kapaklı Hastalarda Antikoagülan Kullanımı ve Warfarin Direnci Ankara Med J, 2015, 15(2):77-81
6. Efkân Kenan , Yasemin Korkut Kurtoğlu Varfarin Kullanan Hastaların Tedaviye Uyumu ve Hedef INR Değerini Etkileyen Faktörler Türk Aile Hek Derg 2022;26(2):66-71
7. PHUMLA SINXADI, MARC BLOCKMAN Warfarin resistance Cardiovasc J Afr 2008; 19: 215–217
8. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. Circulation 2009; 120: 1029-35
9. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. Cleve Clin J Med 2009; 76: 724-30.
10. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. Arch Intern Med 1985; 145: 499-501
11. Kosaki K, Yamagishi C, Sato R, et al. 1173C>T polymorphism in VKORC1 modulates the required warfarin dose. Pediatr Cardiol 2006; 27: 685–688
12. Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes Blood 2010; 116: 6101-6105.
13. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Puller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001;119:8-21.
14. Bodin L, Horellou MH, Flaujac C. A vitamin K epoxide reductase complex subunit -1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. J Thromb Haemost 2005;3:1533-5.

15. Dickerson RN, Garmon WM, Kuhl DA, Minard G, Brown RO. Vitamin K-independent Warfarin resistance after concurrent administration of Warfarin and continuous enteral nutrition. *Pharmacotherapy* 2008;28:308- 13
16. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22-38.
17. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4
18. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M. Optimal Frequency of Patient Monitoring and Intensity of Oral Anticoagulation Therapy in Valvular Heart Disease. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 19-24
19. Orsi FA, Annichino Bizzacchi JM, de Paula EV. VKORC1 V66M mutation in African Brazilian patients resistant to oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 2010;126:206-10