

**SIÇANLARDA İZOPROTERENOL İLE İNDÜKLENEN
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ MODELİNDE *Momordica
charantia*'NİN KARDİYOPROTEKTİF ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

BURÇİN USTA

**YÜKSEK LİSANS
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖZGE BEYAZÇİÇEK**

DÜZCE, 2024

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA İZOPROTERENOL İLE İNDÜKLENEN
MİYOKARD ENFARKTÜSÜ MODELİNDE *Momordica*
***charantia*'NİN KARDİYOPROTEKTİF ETKİLERİNİN**
ARAŞTIRILMASI

Burçin USTA tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Özge Beyazçiçek

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Dr. Öğr. Üyesi Özge Beyazçiçek

Düzce Üniversitesi

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 18/01/2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18 Ocak 2024

Burçin USTA

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimimde ve bu tezin hazırlanmasında sabırla ve samimiyetle gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK hocama en içten dileklerle teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimimde gerek derslerde gerek sosyal hayatta bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer Fizyoloji Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Şerif DEMİR hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen, tez çalışmamda yer alan laboratuvar çalışmaları ve bulgularında emeği geçen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK hocama teşekkür ederim.

Deney aşamasında desteklerini esirgemeyen Öğr. Gör. Ali GÖK'e ve Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde görevli tüm ekibe teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam süresince tüm sıkıntılara rağmen sabırla yanımda olan, her vazgeçişimde bıkmadan ikna etmeye çalışan hayat arkadaşım, eşim Hami KARADENİZ'e teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamı sağlayan, beni tüm zorluklara göğüs gererek üstün fedakârlıklarla yetiştiren, desteğini hiç esirgemeyen Annem ve Babama teşekkürümü borç bilirim.

Son olarak bu çalışma boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen geniş aileme, çalışma arkadaşlarıma, bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Düzce Üniversitesi BAP-2023.04.01.1394 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir.

18 Ocak 2024

Burçin USTA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No



DÜZCE
ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KALP	4
2.1.1.Kalp Kapakçıkları	5
2.1.2.Kalbin İletim Sistemi.....	6
2.1.3.Kalbe Kan İletimi.....	7
2.1.3.1. Sağ koroner arter.....	8
2.1.3.2. Sol koroner arter.....	8
2.1.4.Kalbin Venöz Drenajı.....	9
2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	10
2.3. MİYOKARDİYAL ENFARKTÜS	10
2.3.1.Epidemiyoloji	11
2.3.2. Patolojik Özellikler	11
2.3.3. Semptomlar	12
2.3.4. Sınıflandırma.....	12
2.3.5. Etiyoloji.....	14
2.3.6. Teşhis.....	17
2.3.7. Elektrokardiyogram	17
2.3.8. Kardiyak Biyobelirteçler.....	18
2.3.9. Kullanılan Görüntüleme Teknikleri	19
2.3.10. Patofizyoloji.....	19
2.4. <i>Momordica charantia</i>	22
2.4.1. Kimyasal Bileşimi	24
2.4.2. Polisakkaritler.....	25
2.4.3. Proteinler ve Peptitler	26
2.4.4. Saponinler ve Terpenoidler.....	27
2.4.5. Flavonoidler ve Fenolik Bileşikler.....	27
2.4.6. <i>M.Charantia</i> 'nın Biyolojik Aktiviteleri	28
2.4.6.1. <i>M. Charantia</i> 'nın antidiyabetik aktivitesi	28
2.4.6.3. <i>M. Charantia</i> 'nın obeziteye etkisi	30
2.4.6.4. <i>M. Charantia</i> 'nın antikanser etkisi.....	31
2.4.6.5. <i>M. Charantia</i> 'nın antioksidan aktivitesi	32
2.4.6.6. <i>M. Charantia</i> 'nın antiinflamatuvar aktivitesi	32

2.4.6.7. <i>M. Charantia</i> 'nın antimikrobiyal aktivitesi	33
2.5. DENEYSEL MİYOKARD ENFARKTÜS MODELLERİ.....	33
2.5.1. MI'nın Ex Vivo Modelleri.....	34
2.5.1.1. Langendorff Kalp Modeli:	34
2.5.1.2. İn vitro modelleri - İzole Kardiyak Hücreler:.....	34
2.5.2. MI'nın İn Vivo Modelleri:.....	35
2.5.2.1. Cerrahi Ligasyon Modeli:	35
2.5.2.2. Genetiği Değiştirilmiş Fareler:	36
2.5.2.3. Kimyasal Yöntem: İzoproterenol Kaynaklı MI Modeli:	36
2.6. MC'NİN ANTİOKSİDATİF BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ	38
2.6.1. Hemoksjenaz-1 (HO-1) ve MC ile İlişkisi.....	38
2.6.2. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (Nrf2) ve MC İle İlişkisi	39
2.7. MC'NİN PROİNFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ..	40
2.7.1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve MC ile İlişkisi.....	41
2.7.2. İnterlökin-6 (IL-6) ve MC ile İlişkisi	41
2.7.3. İnterlökin-10 (IL-10) ve MC ile İlişkisi	42
2.7.4. C Reaktif Protein (CRP) ve MC ile İlişkisi.....	42
2.8. MC'NİN KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ	43
2.8.1. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) ve MC ile İlişkisi.....	43
2.8.2. Kardiyak Troponin -I (cTn-I) ve MC ile İlişkisi.....	44
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
3.1. HAYVANLAR	45
3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI	45
3.2.DENEYSEL MİYOKART İNFARKTÜS MODELİ OLUŞTURMA	46
3.3.DENEY PROSEDÜRLERİ.....	46
3.3.1.Kontrol Grubu.....	46
3.3.2.Gliserin Grubu	46
3.3.3. ISO Grubu	46
3.3.4. MC500 Grubu.....	47
3.3.5. ISO+MC100 Grubu	47
3.3.6. ISO+MC250 Grubu	47
3.3.7. ISO+MC500 Grubu	48
3.4. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ.....	48
3.5. ELEKTROKARDİYOĞRAFİK PARAMETRELER	48
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	48
4.BULGULAR	49
4.1. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞERLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
4.1.1. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının Kalp Atım Hızı Üzerine Etkileri. 49	
4.1.2. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının R Dalga Genliği Üzerine Etkileri 51	
4.1.3. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının T Dalga Genliği Üzerine Etkileri 53	
4.1.4. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının ST-segmenti Üzerine Etkileri	54
4.2. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ SERUM KARDİYAK BİYOMARKERLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	57
4.2.1. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum cTn-I Seviyesi Üzerindeki Etkileri	57

4.2.2. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CK-MB Seviyesi Üzerindeki Etkileri	58
4.3. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ SERUM İNFLAMATUVAR BİOMARKERLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	60
4.3.1. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum TNF- α Seviyesi Üzerindeki Etkileri	60
4.3.2. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CRP Seviyesi Üzerindeki Etkileri	61
4.4. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ ANTİOKSİDAN VE LİPİT PEROKSİDASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	63
4.4.1. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-6 Seviyesi Üzerindeki Etkileri	63
4.4.2. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-10 Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi	64
4.4.3. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum Nrf2 Seviyesi Üzerindeki Etkileri	66
4.4.4. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum HO-1 Seviyesi Üzerindeki Etkileri	67
4.5. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ KAN GLUKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	69
4.6. <i>Momordica charantia</i> EKSTRAKTININ VÜCUT AĞIRLIĞI, KALP AĞIRLIĞI VE KALP AĞIRLIĞI-VÜCUT AĞIRLIĞI ORANI ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	71
4.6.1. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri ..	71
4.6.2. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının Kalp Ağırlığı Üzerine Etkileri	72
4.6.3. <i>Momordica charantia</i> Ekstraktının Kalp Ağırlığı/Vücut Ağırlığı İndeksi Üzerine Etkileri	75
5.TARTIŞMA	77
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
7.KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ	112

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kardiyak iletim sisteminin temel yapısı ve bunun kalp odacıkları ve bir EKG dalga döngüsü ile ilişkisi [18].	7
Şekil 2.2. Koroner arterler ve ana dallar [18].	7
Şekil 2.3. Miyokardiyumun venöz drenajı (önden bakıldığında) [18].	9
Şekil 2.4. EKG Görüntüsü [54]	18
Şekil 2.5. Kalp dokusunda iskemik hasara neden olan miyokard hasarına ilişkin patofizyolojisinin şematik görünümü [51].	21
Şekil 2.6. Plak oluşumuna bağlı endotel hasarı ve disfonksiyonu hakkında patofizyolojisinin şematik görünümü[51].	22
Şekil 2.7. Yukarıdaki dört resim <i>Momordica charantia</i> 'yı tanımlamaktadır. (a) yaprak ve çiçekler (b) olgunlaşmamış meyve, (c) olgunlaşmış meyve, (d) çekirdekler [66].	23
Şekil 2.8. Web of Science'ta son on yılda anahtar kelime olarak <i>M. charantia</i> ile yayınlanan makaleler [69].	24
Şekil 2.9. Nrf2/ARE Sinyal Yolu [265].	40
Şekil 4.1. EKG'den elde edilen derivasyon II kayıtları: (A) Kont grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (B) GLCN grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (C) MC500 grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (D) ISO grubu, yükselmiş T dalgası ve azalmış R dalgası amplitüdü gösteren anormal EKG; (E) ISO+MC100 grubu, tanımlanmış P, QRS ve T dalgaları; (F) ISO+MC250 grubu, tanımlanmış P, QRS ve T dalgaları normal EKG; (G) ISO+MC500 grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG.	49
Şekil 4.2. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kalp atım hızı üzerindeki etkileri.	51
Şekil 4.3. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının R dalga genliği üzerindeki etkileri (*p<0,05, ***p<0,001).	53
Şekil 4.4. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının T dalga genliği üzerindeki etkileri (**p<0,01 ve ***p<0,001).	54
Şekil 4.5. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının ST-segmenti üzerindeki etkileri	56
Şekil 4.6. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum cTn-I seviyesi üzerine etkisi (***p<0,001)	58
Şekil 4.7. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CK-MB seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	59
Şekil 4.8. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum TNF- α seviyesi üzerine etkisi (***p<0,0001)	61
Şekil 4.9. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CRP seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	62
Şekil 4.10. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-6 seviyesi üzerine etkisi (**p<0,01 ve ***p<0,001).	64
Şekil 4.11. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-10 seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05 ve **p<0,01).	65
Şekil 4.12. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum Nrf2 seviyesi üzerine etkisi (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).	67
Şekil 4.13. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum HO-1 seviyesi üzerine etkisi (***p<0,001).	68
Şekil 4.14. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kan glukoz seviyesi üzerindeki etkileri	

(***p<0,001).....	70
Şekil 4.15. Momordica charantia ekstraktının vücut ağırlığı üzerindeki etkileri (DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu; **p<0,01 ve ***p<0,001).....	72
Şekil 4.16. Momordica charantia ekstraktının kalp ağırlığı üzerindeki etkileri (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).....	74
Şekil 4.17. Momordica charantia ekstraktının kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi üzerindeki etkileri (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).....	76



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa No

Çizelge 2. 1. Miyokart enfarktüsün etiyolojisi[51].....	16
Çizelge 3. 1. Gruplar, dozlar ve uygulama şekilleri	45
Çizelge 4.1. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kalp atım hızı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	50
Çizelge 4.2. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının R dalga genliği üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	52
Çizelge 4.3. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının T dalga genliği üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	53
Çizelge 4.4. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının ST-segmenti üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	54
Çizelge 4.5. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum cTn-I seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	57
Çizelge 4.6. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CK-MB seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	59
Çizelge 4.7. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum TNF- α seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	60
Çizelge 4.8. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum CRP seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	62
Çizelge 4.9. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-6 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	63
Çizelge 4.10. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum IL-10 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	65
Çizelge 4.11. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum Nrf2 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	66
Çizelge 4.12. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının serum HO-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	68
Çizelge 4.13. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kan glukoz seviyesi üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	69
Çizelge 4.14. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	71
Çizelge 4.15. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kalp ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	72
Çizelge 4.16. <i>Momordica charantia</i> ekstraktının kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.....	75

KISALTMALAR

AA	Askorbik Asit
ABTS•+	2,2'-Azino-bis
ACC	Amerikan Kardiyoloji Derneği
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AMPK	Adenosin 5 Monofosfat Kinaz
Apo B	Apolipoprotein B
Apo A1	Apolipoprotein A1
Ara	Arabinoz
AV	Atriyovenriküler
BMI	Vücut Kitle Endeksi
cAMP	Siklik Adenozin Mono Fosfat
CAT	Katalaz
CRP	C Reaktif Proteini
CK-MB	Kreatin Kinaz-MB
cTn	Troponin
DPPH+	2,2-difenil-1-pikrilhidrozil
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FRAP	Potansiyel Demir İndirgeyici
Gal	Galaktoz
GLCN	Gliserin
Glu	Glukoz
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon-S-Transferaz
HBP	Yüksek Tansiyon
HF	Kronik Kalp Yetmezliği
HO	Hemoksijenaz
HO-1	Hemoksijenaz-1
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IL	İnterlökin
IL-6	İnterlökin 6
IL-10	İnterlökin 10
ISO	İzoprenalin
JNK	Fosfo-c-Jun N-Terminal Kinaz
K	Kontrol
Keap1	Kelch Benzeri ECH İle İlişkili Protein 1
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPO	Lipit Peroksidasyonu
Man	Mannoz
MBP	Metal Bağlayıcı Proteinler
MC	<i>Momordica Charantia</i>
MCL	<i>Momordica Charantia</i> Lektin

MCP	<i>Momordica Charantia</i> Polisakkaritleri
MDA	Malondialdehit
MPO	Miyeloperoksidaz
MI	Miyokardiyal enfarktüs
NO	Nitrik Oksit
NRF2	Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör
PRX	Peroksiredoksin
Rha	Ramnoz
RIP	Ribozomu İnaktive Edici Proteinler
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Serbest Radikaller
SCI	Bilim Alıntı Endeksi
SL	Semilunar
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TFG	Trigonella Foenum Graceum
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TRX	Tioredoksin
VCAM-1	Vasküler Hücre Yapışma Modeli
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
α -MMC	α -Momorkarin

ÖZET

SIÇANLARDA İZOPROTERENOL İLE İNDÜKLENEN MİYOKARD ENFARKTÜSÜ MODELİNDE *Momordica charantia*'NİN KARDİYOPROTEKTİF ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Burçin USTA

Düzce Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇIÇEK

Ocak 2024, 111 sayfa

Miyokardiyal enfarktüs (MI), kalbin bir kısmına kan akışı engellendiğinde ortaya çıkan ve geri dönüşü olmayan kalp dokusu hasarına neden olan akut miyokard nekrozu durumudur. Kalbe kan sağlayan koroner arterlerden biri, dengesiz plak, lökosit, kolesterol ve yağ birikimi nedeniyle bir tıkanıklık geliştirir. Dünyada temel halk sağlığı problemleri arasında yer almaktadır. MI ile ilişkili biyokanıtlar arasında aşırı sitozolik kalsiyum yüklenmesi, süperoksit anyonlarda, serbest radikallerde (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) artış yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinen *Momordica charantia* (MC)'nin sıçanlarda ISO ile oluşturulmuş akut MI üzerindeki kardiyoprotektif etkilerini, serum kardiyak enzim seviyelerini ve miyokardiyal antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirmektir. Çalışmaya 49 adet Wistar erkek sıçanlar dahil edildi. Bu sıçanlar; kontrol (K), Gliserin (GLCN), izoprenalin (ISO), 500 mg/kg MC (MC500), izoprenalin +100 mg/kg MC (ISO+MC100), izoprenalin +250 mg/kg MC (ISO+MC250), izoprenalin +500 mg/kg MC (ISO+MC500) olmak üzere 7 alt gruba ayrıldı. Gruplara 30 gün süresince madde uygulandı. Çalışmanın son iki gününde (29 ve 30. günlerde) subkütan enjeksiyon yoluyla izoprenalin (65 mg/kg/gün) uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlar, 1.25 gr/kg ürethan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince Elektrokardiyografik (EKG) kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Çalışmada TNF- α , IL-6, IL-10, Nrf2, HO-1, CK-MB, cTn-I ve CRP düzeyleri ELİZA yöntemi ile belirlendi. ISO+MC500 grubunda IL-6 ve CRP düzeyleri ISO grubundakilere kıyasla anlamlı derecede daha düşük; TNF- α , HO-1, CK-MB ve cTn-I seviyesi değerleri MC ile tedavi edilen gruplarda ISO grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu; IL-10 düzeyi ISO+MC100 ve ISO+MC500 gruplarında ISO grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu; Nrf2 düzeyi MC ile tedavi edilen gruplarda ISO grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Elektrokardiyografik değerlendirmede R dalga genliği ortalaması ve kalp atım hızı MC ile tedavi edilen gruplarda ISO grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu; ST segment ve T dalga genliği ortalaması MC ile tedavi edilen gruplarda ISO grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi. Sonuç olarak EKG değerlendirmesi ve kardiyak biyobelirteç seviyesi değerlerine göre MC'nin kardiyoprotektif özelliği olabileceği görülmüştür. MC'nin alternatif bir tedavi seçeneği olarak sunulabilmesi için daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan aktivite, Kardiyoprotektif Etki, İzoprenalin, Miyokardiyal Enfarktüs, *Momordica charantia*,

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF *Momordica charantia* IN THE ISOPROTERENOL-INDUCED MYOCARDIAL INFARCTION MODEL IN RATS

Burçin USTA

Düzce University
Graduate School, Department of Physiology
Master of Science Thesis

Advisor: Assist. Prof.Dr. Özge BEYAZÇIÇEK

Ocak 2024, 111 pages

Myocardial infarction (MI), MI is a condition of acute myocardial necrosis that occurs when blood flow to part of the heart is blocked, causing irreversible heart tissue damage. One of the coronary arteries that supply blood to the heart develops a blockage due to unbalanced accumulation of plaque, leukocytes, cholesterol and fat is among the main public health problems in the world. Bioevidence associated with MI include excessive cytosolic calcium overload, increase in superoxide anions and free radicals (ROS), and increase in reactive nitrogen species (RNS). The aim of this study is to evaluate the cardioprotective effects, serum cardiac enzyme levels and myocardial antioxidant enzyme activities of *Momordica charantia* (MC), which has known anti-inflammatory and antioxidant effects, on ISO-induced acute MI in rats. 49 Wistar male rats was included in the study. These rats; control (K), glycerine (GLCN) isoprenaline (ISO), 500 mg/kg MC (MC500), isoprenaline +100 mg/kg MC (ISO+MC100), isoprenaline +250 mg/kg MC (ISO+MC250), isoprenaline +500 mg/ It was divided into 7 subgroups as kg MC (ISO+MC500). The substance was applied to the groups for 30 days. Isoprenaline (65 mg/kg/day) was administered by subcutaneous injection in the last two days of the employee (on the 29th and 30th days). 24 hours after the last administration, the rats was anesthetized with 1.25 g/kg of urethane. ECG recording was taken for 2 minutes after the anesthesia procedure. After the ECG procedure, blood collection will be performed by cardiac puncture method. In the study, TNF- α , IL-6, IL-10, Nrf2, HO-1, CK-MB, cTn-I and CRP levels was determined by ELISA method. IL-6 and CRP levels were significantly lower in the ISO+MC500 group compared to the ISO group; TNF- α , HO-1, CK-MB and cTn-I level values were significantly lower in the MC-treated groups compared to the ISO group; IL-10 level was significantly higher in the ISO+MC100 and ISO+MC500 groups than in the ISO group; It was observed that Nrf2 levels were significantly higher in the MC-treated groups compared to the ISO group. In electrocardiographic evaluation, the mean R wave amplitude and heart rate were statistically higher in the MC-treated groups than in the ISO group; The mean ST segment and T wave amplitudes were determined to be statistically lower in the MC-treated groups than in the ISO group. As a result, it was observed that MC may have cardioprotective properties according to ECG evaluation and cardiac biomarker level values. More and comprehensive studies are needed to present MC as an alternative treatment option.

Keywords: Antioxidant activity, Cardioprotective Effect, Isoprenaline, *Momordica charantia*, Myocardial Infarction,

1. GİRİŞ

Dünyada en önemli ölüm nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Bu hastalıklar; derin ven trombozu, pulmoner emboli, periferik arter ve romatizmal kalp hastalıkları, koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar içeren kalp ve kan damarları içinde bir dizi bozukluklardır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri çevresel ve çevresel olmayan faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Çevresel faktörler; sigara içmek, obezite, stres, sağlıksız beslenme ve sedanter yaşamı barındırırken çevresel olmayan faktörler; hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, dislipidemi gibi hastalıklar barındırmaktadır [1].

Miyokard enfarktüsü (MI), iskemik kalp hastalığında kalp yetmezliğinin en sık nedenidir [2]. İnsanların hayatını tehdit eden önemli hastalıklardan biri olan MI'nın ölüm oranı hızla artmaktadır. Ailelere ve topluma ciddi ekonomik yük getirmektedir ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir [3]. MI, kalbin bir kısmına kan akışı engellendiğinde ortaya çıkan ve geri dönüşü olmayan kalp dokusu hasarına neden olan akut miyokard nekrozu durumudur [4].

MI farklı türlere ayrılır bunlar; spontan MI (MI tip 1), iskemik dengesizliğe bağlı sekonder MI (MI tip 2), MI'a bağlı kardiyak ölüm (MI tip 3) ve revaskülarizasyon prosedürleriyle ilişkili MI'dır (MI tip 4 ve 5) [5]. MI'nın ana nedenlerinden biri koroner iskemidir, bu da sürekli iskemiye ve kardiyomiyositlerin hipoksisine yol açarak MI'yı tetikler [6]. MI semptomları, boynun sol koluna veya sol tarafına yayılan göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme, bulantı, kusma, anormal kalp atışı, anksiyete, yorgunluk ve diğer faktörlerdir [7]. MI olan kişilerin yaklaşık %64'ü "sessiz" MI olarak adlandırılan göğüs ağrısı yaşamazlar [8]. Yaşlılık, tütün kullanımı, yüksek tansiyon, yüksek düzeyde düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek kolesterol ve yağ, diyabet, fiziksel aktivite eksikliği, obezite, kronik böbrek hastalığı, aşırı alkol tüketimi, kokain benzeri ilaç kullanımı ve amfetaminlerin tümü MI'a sebep olabilir [7].

Klinik araştırmalarda ve gözlemsel çalışmalarda bir sonuç parametresi olarak kullanılan elektrokardiyogram, serum kardiyak parametrelerinden olan Kreatin Kinaz MB (CK-MB) ve Kardiyak Troponin I (cTn-I), serum inflamatuvar biyomarkerlerinden olan C Reaktif Protein (CRP) ve Tümör Nekroz Faktör α (TNF- α), antioksidan ve lipid peroksidasyonundan sorumlu parametrelerden İnterlökin 6 (IL-6), İnterlökin 10 (IL-10),

Hemoksijenaz 1 (HO-1), Nükleer Faktör Eritroid 2 İle İlişkili Faktör 2 (Nrf2) ve kalp dokularının görüntülenmesindeki değişiklikler genellikle MI için patofizyolojik göstergeler olarak incelenir [9]. MI'da CK-MB, cTn-I, CRP, IL-6, TNF- α , HO-1, parametrelerinde artış görülürken IL-10 ve Nrf2 parametrelerinde azalış görülür. MI'nın acil tedavisi, kanın pıhtılaşmasını önleyen aspirin ve göğüs ağrısını tedavi etmek için nitrogliserin almayı içermektedir. Bir kişinin yüksek MI riski altında olduğu düşünülürse, anjiyoplasti gerekebilir. Diyabetik kişilerde koroner arterlerin birden fazla tıkanması durumunda bypass ameliyatı ile tedavi edilebilir [7].

MI riskini en aza indirmek için çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmiş olsa da MI için etkili bir çare bulunmamaktadır. Bu nedenle, MI'yı iyileştirmek için yeni bir ilaç bulmaya ihtiyaç vardır [10].

Antik çağlardan beri çeşitli bitkiler tüm dünyada gıda ve ilaç olarak kullanılmaktadır. Gıda ve ilaç kullanımının birleşimi *Momordica charantia*'yı (Momordica türleri) binlerce yıldır popüler hale getirmiştir. Değerli bir bitki olan *Momordica charantia* (*M. charantia*), Cucurbitaceae familyasına aittir; genellikle acı kabak, balsam armut, acı kavun, kugua veya karela olarak bilinmektedir [11].

"Momordica" jenerik adı, ısırılmış gibi görünen tırtıklı kenarlara sahip, yaprağına atıfta bulunan "ısırmak" anlamına gelen Latince'den gelir [12]. Momordica türlerinin meyveleri ve yaprakları fitokimyasallar açısından zengindir ve besleyici, nutrasötik bileşenler sunarak sağlığı geliştirici birçok etkiye sahip olabilir [13]. Bitkinin bütün bölümleri çok acı meyve tadı içerdiği için, yaygın olarak "acı kavun" veya "acı kabak" olarak isimlendirilir. *M. charantia*, Hindistan, Malaya, Çin, Tayland, Japonya, Singapur, Vietnam, Amazon, Doğu Afrika, Brezilya, Çin, Kolombiya, Küba, Gana, Haiti, Hindistan, Meksika, Malaya, Yeni Zelanda, Nikaragua, Panama, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika gibi dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir [12].

Meyve, olgunlaşma arasındaki her aşamada gıda maddesi olarak kullanılabilir ve dünyanın farklı yerlerinde yaygın olarak sebze olarak kullanılmaktadır. Meyvesinin özel bir acı tadı olmasına rağmen, *M. Charantia*'nın kullanımı dünyada oldukça popülerdir. Bu fenomen sadece özel tadıyla değil, aynı zamanda genel gıdaların sağlamadığı çeşitli biyoaktif etkilerle de açıklanabilir [12]. *M. charantia*'nın meyveler, asmalar, yapraklar ve hatta kökler gibi fraksiyonları, diş ağrısı, ishal ve diyabet gibi hastalıkların tedavisi

için halk ilacı olarak kullanılmaktadır. Bu gıda geleneksel bir bitkisel ilaçtır; antidiyabetik, antelmintik, kontraseptif, antimalaryal ve müshil olmak üzere çeşitli farmakolojik fonksiyonlara sahiptir. Dismenore, egzama, gut, sarılık, cüzzam, basur, pnömoni, sedef hastalığı, romatizma tedavisinde de kullanılmaktadır [14].

Türk halk hekimliğinde *M.charantia*'nın olgun meyvelerinden elde edilen yağ, güneşte ısıtılan zeytinyağında yumuşatılarak ve balla karıştırılarak mide ülserlerinin önlenmesi ve iyileştirilmesinde kullanılmıştır [15].

Bu çalışmanın amacı antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinen *Momordica charantia* (MC)'nin sıçanlarda ISO ile oluşturulmuş akut MI üzerindeki kardiyoprotektif etkileriyle birlikte, serum kardiyak enzim seviyeleri ve miyokardiyal antioksidan enzim aktiviteleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP

Embriyonik dönemde oluşan ilk organ olan kalp, gelişmekte olan embriyoya kan pompalamak gibi temel bir role sahiptir. Ortaya çıkan kan akışı modeli ve sıvı kuvvetleri, kalp kapakçıklarının oluşumu da dahil olmak üzere kalp odalarının gelişimine katkıda bulunmaktadır [16].

Kalp, orta hatta, kapakçıklı, koni şeklinde ve yumruk büyüklüğünde kaslı bir pompadır. Yetişkinlerde ortalama 300 gr ağırlığındadır ve toraksın orta mediasteninde yer alır. Alt (diyafragmatik) yüzey, diyaframın merkezi tendonu üzerinde oturur ve taban arkaya bakar; özofagus ve inen aortanın hemen önünde yer alır. Taban, az miktarda sağ atriyumla birlikte esas olarak sol atriyumu içerir. Sol yüzey (sol ventrikül) ve sağ yüzey (sağ atriyum) her biri yanal olarak bir frenik sinir ve bir akciğer ile ilişkilidir. Kalbin ön yüzeyi sternum ve kostal kıkırdakların arkasında yer alır. Ön ve alt yüzeyleri oluşturan parçalar büyük ölçüde interventriküler septumun pozisyonu tarafından belirlenir. Esasen orta hatta olmasına rağmen, kalbin üçte biri orta hattın sağında ve üçte ikisi solunda yer alır. Sol ventrikülün (10 mm) duvarı sağ ventriküle (3-5 mm) göre çok daha kalın olduğundan interventriküler septum sağa doğru şişer. Aynı zamanda, kalbin ön yüzeyi üçte iki sağ ventrikül ve üçte bir sol ventrikül olacak şekilde, neredeyse koronal düzlemde kalp boyunca eğik olarak uzanır; orantılar alt yüzeyde tersine çevrilir. İnterventriküler septumun daha kalın, kaslı kısmı ventriküler duvarlardan oluşur. Dört odanın ve dört kapağın kasları, merkezi bir lifli gövde ve kapakçıkları çevreleyen uzantılar (fila coronaria) içeren sekiz şekilli bir lifli iskelete bağlanır ve bu iskelet tarafından desteklenir. Bu iskelet kulakçıkları karıncıklardan ayırır hem de elektriksel olarak ayırır. Atriyoventriküler (AV) yastıkların kalıntısıdır ve interventriküler septumun daha ince, membranöz kısmına katkıda bulunur [17].

Perikard kalbi tutar ve korur, odacıkların doldurulması ve boşaltılması için yeterli potansiyel alan sağlar. Dış tabaka, aortun adventisyası, pulmoner gövde, superior vena kava ve diyaframın merkezi tendonu ile karışan sert fibröz perikarddır. Bunun içinde iki kat seröz perikard vardır:

- Kalbi kaplayan iç organ tabakası

- Fibröz perikardın iç yüzeyini kaplayan bir paryetal tabaka.

Bu iki seröz perikard tabakası, kalbin arkasındaki ve üstündeki ana damarları yansıttığı için birbiriyle sürekli. Pulmoner damarlar arasındaki posterior yansıma, perikardın 'eğik sinüsü' olarak adlandırılır. Arkada superior vena kava ve pulmoner venler ile önde aort ve pulmoner gövde arasındaki kalbin katlanmasıyla oluşan düzlem, perikardın "transvers sinüsü" olarak adlandırılır [17].

2.1.1.Kalp Kapakçıkları

Dört kalp kapağı, neredeyse dikey olan bir çizgi boyunca sternum gövdesinin arkasında uzanır. Kapakların yeri yukarıdan aşağıya doğru pulmoner kapak, aort kapağı, mitral kapak ve triküspit kapaktır. Normal kalp sesleri, kapak kapanması sırasında kapakçık uçlarının ani olarak yan yana gelmesinin bir sonucudur ve oskültasyonla kolaylıkla saptanabilir. Dört kapağın her biri, kapanma sesini maksimum yoğunlukta göğüs ön duvarı üzerinde tanımlanmış ve belirgin bir alana yansıtır. Bu belirgin alanlar aşağıdaki gibidir [18]:

- Mitral kapak - kardiyak tepe noktası (genellikle orta klaviküler hatta beşinci sol interkostal boşluk)
- Triküspit kapak - sternumun alt kısmını örten ve beşinci interkostal boşlukta sağ sternal kenar
- Aort kapağı - ikinci interkostal boşlukta sağ sternal kenar
- Pulmoner kapak - üçüncü interkostal boşlukta sol sternal kenar.

Omurgalı kalbin atriyum ve ventrikülleri atriyoventriküler (AV) kapakçıklarla ayrılırken, aortun tabanındaki semilunar (SL) kapakçıklar ve pulmoner arter ventrikülleri çıkış yolundan ayırır. Bu kapakçıklar birlikte kanın kalpten doğru yönde akmasını sağlar. Her iki kapak türü de - AV kapakçıkları ve SL kapakçıkları - kalpteki tek yönlü kan akışını kontrol eder. Sistol sırasında ventriküllerin kasılmasıyla, kan pulmoner ve aortik SL kapaklarından dışarı atılırken, triküspit ve mitral AV kapaklarının kapanması kanın kulakçıklara geri akışını engeller. Aynı şekilde diyastol sırasında, ventriküller dolarken kan triküspit ve mitral kapaklardan geçerken kapalı SL kapakçıkları kanın kalbe geri dönmesini engeller. SL kapakçıklarından farklı olarak, AV kapakçıkları ventriküllere, yaprakçıkları ventriküler papiller kaslara bağlayan ince tendinöz kordonlar olan korda tendinea ile bağlanır [19]. Bu nedenle, olgun kapaklar, her kardiyak döngü sırasında

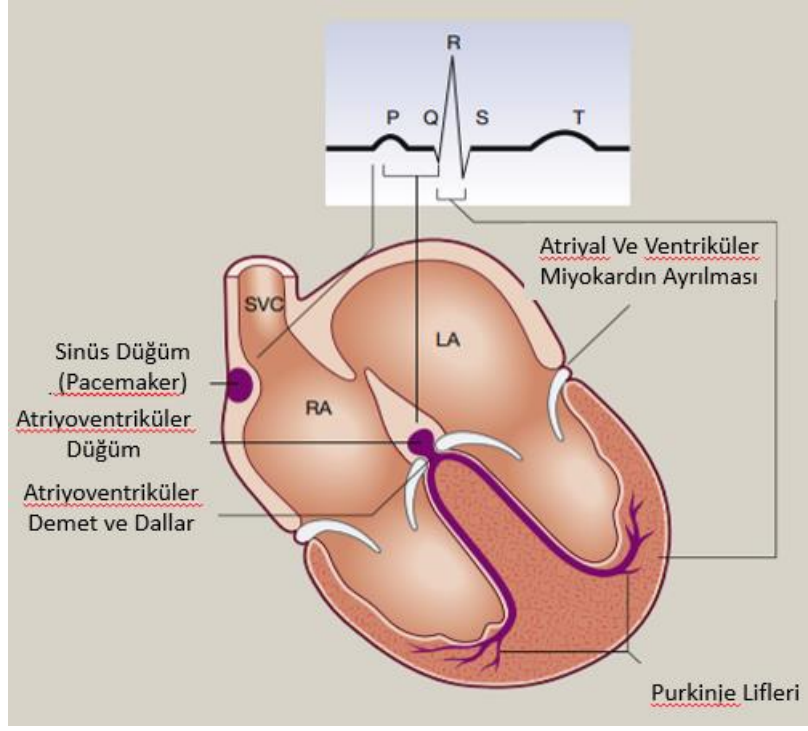
kapalıyken geri basınç, sıvı kayma gerilimi, eğilme gerilimi ve eksenel gerilme dahil olmak üzere çok çeşitli biyomekanik kuvvetlere maruz kalır [20]. Ayrıca kapakçıklar, tipik bir insan ömrü boyunca 3 milyardan fazla açılıp kapanırken yapılarını korumak zorundadırlar [19]. Anormal kapak gelişimi, kapak yaprakçık anatomisi ve işlevindeki kusurlar dahil olmak üzere en yaygın doğuştan kalp malformasyonlarına katkıda bulunur [19, 21]. Ek olarak, doğuştan kusurlu kapaklar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kalp kapağı hastalığına yatkın hale gelir [22]. Kalp kapağı hastalığı, ABD'de genel insidansı ~%2,5 ve ABD ve Avrupa'da 65 yaş üstü bireylerde %10'un üzerinde bir insidans ile artan bir sağlık hizmeti yüküdür [23-25].

2.1.2. Kalbin İletim Sistemi

Kalbin impuls iletme sistemi, kalp odalarının kasılmasını koordine eder ve kanın dört odacıktan düzenli, sıralı ve ritmik olarak dışarı atılmasından sorumludur. Son derece özelleşmiş kardiyak miyositlerden ve iletken liflerden oluşan bir süreklilikten oluşan iletken sistem, aşağıdaki anatomik bileşen dizisini içerir:

- Sinoatriyal düğüm
- Atriyoventriküler düğüm
- His demeti
- Atriyoventriküler demetin sağ ve sol dalları
- Purkinje lifleri [18].

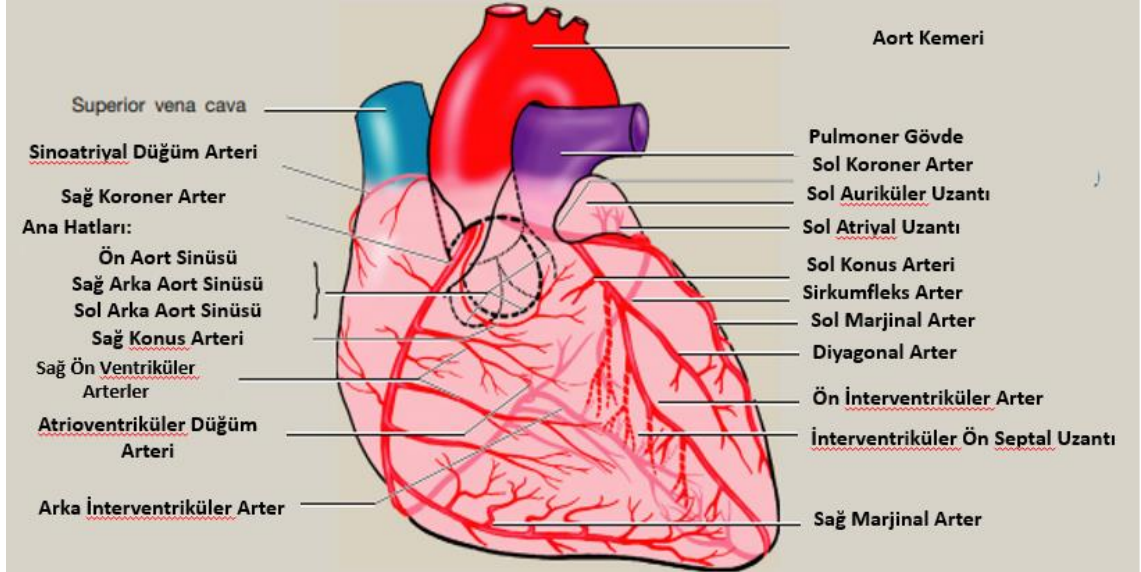
Normal koşullar altında, kalbin kalp pili işlevi sinoatriyal düğümde bulunur. Uyarı sinoatriyal düğümü terk ettikten sonra, atriyoventriküler düğüme ulaşmak için atriyumu geçer. Atriyoventriküler düğümün elektrofizyolojik özellikleri, atriyoventriküler iletimdeki normal gecikmeden sorumlu olan yavaş iletme neden olur (EKG'de PR aralığı olarak ortaya çıkar). His demeti, atriyoventriküler düğümde çıkar ve sağ ve sol demet dallarına ayrıldığı interventriküler septumun üst kısmına girer. Sağ ve sol demet dallarının dallanması, sonunda sağ ve sol ventriküllerin endokardiyumu boyunca uzanan Purkinje liflerine yol açar (Şekil 2.1.). Sinoatriyal düğüm, atriyum ve atriyoventriküler düğüm, kalbi innerve eden vagal ve sempatik lifler aracılığıyla otonomik kontrol altındadır. Vagal, sinoatriyal düğümün iletimini baskılar ve perinodal liflerde ve atriyoventriküler düğümde refrakterliği uzatır. Sempatik etkiler zıt etkiler gösterir [18].



Şekil 2.1. Kardiyak iletim sisteminin temel yapısı ve bunun kalp odacıkları ve bir EKG dalga döngüsü ile ilişkisi [18].

2.1.3. Kalbe Kan İletimi

Kalp, arteriyel beslenmesini aortun en eski dalları olan sağ ve sol koroner arterlerden alır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Koroner arterler ve ana dallar [18].

Aort kökü aort sinüsleri (Valsalva sinüsleri) olarak adlandırılan, aort kapağının her bir tepe noktasının üzerinde birer adet olmak üzere üç doğal genişleme sunar. Bu sinüslerden

ikisi (sağ ve sol aortik sinüsler) sırasıyla sağ ve sol koroner arterleri oluşturur. Tipik olarak, sağ koroner arter soldan daha büyük kalibrelidir [18].

2.1.3.1. Sağ koroner arter

Sağ koroner arter, çıkışından itibaren sağ kulakçık (sağ atriyal apendiks) ile sağ ventrikülün infundibulumu arasında ve daha sonra kalbin ön yüzündeki atriyoventriküler olukta dikey olarak aşağı doğru uzanır. Alt kalp sınırına ulaştığında, kalbin alt (diyafram) yüzeyindeki atriyoventriküler olukta devam etmek için geriye doğru dönerek önce sağ ön AV oluğuna geçer, ardından sağ arka AV oluğuna girer ve burada sol koroner arterin sirkumfleks dalı ile anastomoz yapar. Bireylerin %90'ında kalbin alt yüzeyinde posterior interventriküler oluğa ulaştığı için posterior (inferior) bir interventriküler dal sağlar; bu, oluktaki anterior interventriküler arterin (sol koroner) sonlanmasıyla anastomoz yapar [18].

Kalbin ön tarafında iken sağ koroner arter şunları verir [18]:

- Sağ atriyuma çok sayıda küçük dal
- Sinoatriyal düğüm arter (bireylerin %55-60'ında)
- Sağ ventrikülün infundibulumuna bir dal (sağ konus dalı)
- Sağın ön yüzüne ek dallar
- Sağ (akut) marjinal arter dahil olmak üzere ventrikül
- Atriyoventriküler düğüm arter (bireylerin %90'ında)
- İnterventriküler septumun arka üçte birini, sağ ventrikülün alt yüzeyini ve sol ventrikülün alt yüzeyinin bir kısmını besleyen posterior interventriküler arter (Posterior interventriküler artere yol açan ana arter, baskın arter olarak adlandırılır. Bu nedenle bireylerin %90'ında, sağ koroner arter baskın damardır)[18].

2.1.3.2. Sol koroner arter

Sol koroner arter, sol arka aortik sinüsten çıkar ve sol ön AV olukta uzanmak için sol atriyal apendiks ile pulmoner gövde arasından anterior olarak geçer. Burada ikiye ayrılır:

- İnceltme arteri,
- Ön interventriküler arter.

Sirkumfleks arter önce anterior sonra posterior AV olukta devam eder ve sağ koroner arterin terminal dalları ile anastomoz yapar. Anterior interventriküler arter (sıklıkla 'sol

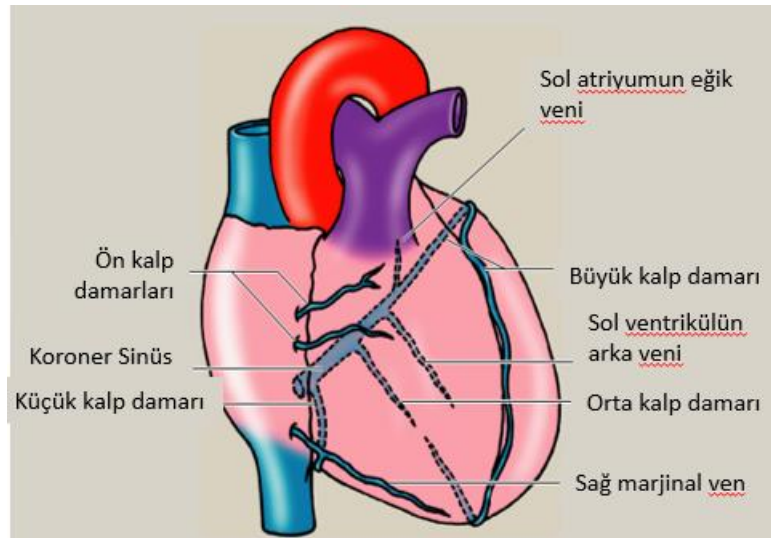
ön inen arter' olarak adlandırılır), kalbin apeksinin etrafındaki aynı adlı oluktan geçer ve posterior (inferior) interventriküler arterin terminal dalları ile anastomoz yapar [17].

2.1.4. Kalbin Venöz Drenajı

Kalpden gelen venöz dönüşün çoğu koroner sinüse (atriyoventriküler sulkusun arka kısmındaki 2-3 cm uzunluğunda bir venöz kese) girer (Şekil 2.3). Koroner sinüs, vena kava inferiorun bitişiğindeki bir delikten sağ atriyumun arka kısmına boşalır. Koroner sinüs sırayla aşağıdaki damarları alır [18]:

- Büyük kardiyak ven (başlangıçta anterior interventriküler artere ve daha sonra sirkumfleks artere eşlik eder)
- Orta kardiyak ven (arka interventriküler artere eşlik eder)
- Küçük kalp damarı (sağ marjinal artere eşlik eder)
- Sol ventrikülün arka damarı
- Sol atriyumun eğik damarı.

Venöz kanın bir kısmı, sağ atriyumun ön tarafında uzanan ve doğrudan ikincisine açılan küçük venöz kanallar olan anterior kardiyak damarlar tarafından döndürülür. Son olarak, ihmal edilebilir miktarda venöz kan, kalbin dört odacığına akan Thebesian damarları tarafından kalbe geri döndürülür [18].



Şekil 2.3. Miyokardiyumun venöz drenajı (önden bakıldığında) [18].

2.2. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

İskemik kalp hastalığı, inme, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve bir dizi başka kardiyak ve vasküler durumu içeren kardiyovasküler hastalıklar (KVH'ler), küresel mortalitenin önde gelen nedenini oluşturur ve yaşam kalitesinin düşmesine önemli bir katkıda bulunur [26, 27]. Kronik kardiyovasküler hastalıklar (KVH'ler) dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir [28-31]. KVH'lere bağlı ölümler başlıca koroner kalp hastalığı (KKH), inme, romatizmal kalp ve miyokard enfarktüsü (MI) nedeniyle ortaya çıkar. Küresel olarak yılda yaklaşık 17,5 milyon kişi çeşitli kalp hastalıklarına yenik düşmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık %80'i düşük ve orta gelirli ailelerde ve yoksul ülkelerde meydana gelmektedir. KVH'ler aynı zamanda kalp hastalarının küresel mortalitesine en büyük katkıyı yapanlardır [32]. Kalp hastalıklarının epidemiyolojisi literatürde birçok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. Kalp hastalıklarının epidemiyolojik çalışmaları için, yetersiz beslenme, düşük gelir, yoksulluk, işsizlik, aşırı alkol tüketimi, tütün kullanımı ve diğer faktörler nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde genç bireylerde ve çocuklarda önemli bir KVH ölüm yüzdesi artmaktadır [33]. Güney Afrika'da yaklaşık %41, Hindistan'da %35, Brezilya'da %28, ABD'de %12 ve Portekiz'de %9'u 35-64 yaşları arasında KVH'dan ölmektedir [34]. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2019 yılında ölüm nedenleri arasında %36,8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin %39,1'ini iskemik kalp hastalığı, %22,2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25,7'sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır [35]. Hipertansiyon, yüksek tansiyon (HBP), yüksek kan kolesterolü, obezite, diyabet, azalmış fiziksel aktivite, psikolojik stres ve diğer faktörler de KVH'lerden sorumludur [36]. KVH'lerle ilgili epidemiyolojik araştırma, özellikle düşük ve orta gelirli ailelerde KVH insidansında artışa katkıda bulunan, yağ, sıvı yağ, sodyum ve şeker açısından yüksek enerji yoğun diyetlerin artan tüketimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir [37].

2.3. MİYOKARDİYAL ENFARKTÜS

Miyokard enfarktüsü, özellikle koroner kalp hastalığının en şiddetli klinik tablosudur ve oksijen ihtiyacı ile oksijen arzındaki uyumsuzluktan kaynaklanan akut veya kronik miyokard iskemisinin sonucudur [38]. Miyokard enfarktüsü (yani kalp krizi) “patolojik olarak uzamış iskemiye bağlı miyokardiyal hücre ölümü” olarak tanımlanır [39]. Miyokard enfarktüsünün klinik belirtileri, genellikle nefes darlığı, mide bulantısı ve

terleme ile birlikte olan şiddetli ve sürekli göğüs ağrısını içerir. Miyokard enfarktüsü, komplikasyon olarak iskemik ataklara, anjinaya, hayatı tehdit eden şiddetli aritmilere ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur. Bu nedenle, klinik miyokard enfarktüsü şüphesi, enfarktüsün ciddiyetine ve tipine bağlı olarak tedaviye ve ayrıca destekleyici bakıma ve ikincil önleme stratejilerinin kullanılmasına yol açar [40].

2.3.1.Epidemiyoloji

Küresel olarak, kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin önde gelen nedenidir ve miyokard enfarktüsü, KVVH'nin temel bileşenidir. Dünya çapında, KVVH 2016'da 17,9 milyon ölüme yol açtı ve bu, toplam küresel ölümlerin %31'ini ifade etmektedir. 2030 yılına kadar KVVH nedeniyle 23.600.000 kişinin hayatını kaybedeceği öngörülmektedir. KVVH ölümlerinin %75'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde ve bu ölümlerinin %82'si düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir [41].

Güney Asya ülkeleri Hindistan, Pakistan, Nepal, Bangladeş ve Srilanka, KVVH insidansının en yüksek olduğu ülkelerdir. Gelişmiş ülkelerde, yaşa özgü miyokard enfarktüsü prevalansı 75 yaş üstü kişilerde 45 yaş altı gençlere göre daha fazla görülürken, bunun zıttı yani Güney Asya ülkelerinde en yüksek Miyokard Enfarktüsü prevalansı 45 yaş altı kişilerde 60 yaş üstü kişilere göre daha fazla görülmektedir [42]. Miyokard enfarktüsünün cinsiyete göre prevalansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık üç kat daha fazladır [43].

2.3.2. Patolojik Özellikler

Miyokard enfarktüsünün patolojik ayırt edici özelliği, kardiyak miyositlerdeki küçük intramural pıhtılaştırıcı nekroz ve perinükleer ödem odaklarının yanı sıra şişmiş mitokondri ve genişlemiş sarkoplazmik retikulumdur. Şiddetli mitokondriyal değişiklikler, interkale diskin ayrılması, lameller dejenerasyon ve granüler dejenerasyon da gözlenmiştir [44]. İnfrakte miyositlerde apoptoz (hücrel ve organellerin büzülmesi) ve onkoz (hücrel ve organellerin şişmesi) yaralanması görülür. Apoptoz esas olarak kaspaz enzim kaskadının aktivasyonu nedeniyle oluşur ve onkoz, ilerleyici miyokardiyal membran disfonksiyonu ve infraksiyondan kaynaklanan hasar nedeniyle oluşur, bu da adenozin trifosfat (ATP) düzeylerinin düşmesine ve böylece enerji tükenmesine neden olur [45].

Miyokard Enfarktüsünün görülen histolojik bulguları Miyokard iskemisi başladıktan 60

saniye sonra miyokard kontraktilitesinde kayıp olur ve 20-40 dakika içinde koroner kan akışının tıkanması nedeniyle canlılık kaybı (geri dönüşümsüz hasar) oluşur. 12 ila 24 saat içinde miyositlerin sitoplazmasında hipereozinofili ve çekirdekte bir miktar kromatin yoğunlaşması, ardından 24 saat içinde sınır bölgelerinde nötrofil infiltrasyonu gözlenir. 24 ila 48 saat arasında infrafte dönem pıhtılaşma nekrozu, bir miktar nükleer piknoz, erken karyoreksis ve karyoliz ile belgelenir. Bu dönemde sarkomerlerde uzama görülür. 3 ila 4 gün içinde enfarktüsün merkezi kısmı, daha küçük enfarktüslerde miyosit çekirdeklerinde kayıp ve çizgilenmeler gösterir. Nötrofillerin infiltrasyonu ve parçalanması infarkt içinde görülür, bunu miyokardın sınır bölgelerinde mast hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar dahil olmak üzere bir enflamatuvar hücre akışı izler. Miyokarda anjina veya elektrokardiyografik değişiklikler başladıktan sonra reperfüzyon gerçekleşirse 4-6 saat içinde miyokardiyal iyileşme gerçekleşir ve miyokard enfarktüsünde transmural yayılım olmadan subendokardiyal görülür [46, 47].

2.3.3. Semptomlar

Miyokard enfarktüsünün klasik semptomu tipik olarak yoğun ve aralıksız prekordiyal göğüs basıncı/ağrısıdır. Şiddetli içgüdüsel göğüs ağrısı retrosternaldir ve sıklıkla omuza, omurgaya, çenelere, ardından sol kola ve sağ kola doğru yayılır. Göğüs ağrısı genellikle ezici bir substernal ağrı/basınç hissi olarak tanımlanır ve ayrıca sıkışma, keskinlik, sızlama veya yanma olarak da gözlenir. Vakaların çoğunda, hastaların iskemik göğüs ağrısını tarif etmek için sternumun üzerinde tuttıkları yumruklarını sıktıkları Levine belirtisi görülebilir [48].

Miyokard enfarktüsünün diğer semptomları arasında anksiyete, bulantı, kusma, baş dönmesi (senkoplu veya senkopsuz), terleme ve palpasyonla göğüs duvarı hassasiyetinin olmaması yer alır. Miyokard enfarktüsüne daha çok hışıltılı solunum eşlik eder, esas olarak sol ventriküle dolaşımın azalması nedeniyle nefes darlığı oluşur, bu da sol ventrikül yetmezliğine neden olur ve sonuç olarak pulmoner ödeme yol açar. Doğrulanmış miyokard enfarktüsü olan hastalarda, kadınlarda paroksizmal dispne, asit reflü hissi ile epigastrik ağrı veya konjestif kalp yetmezliği gibi atipik klinik belirtiler daha yüksek oranlarda görülmüştür [7].

2.3.4. Sınıflandırma

Miyokard enfarktüsünün üçüncü evrensel tanımı, miyokard hasarı ve enfarktüsünün sınıflandırılmasında uluslararası bir fikir birliği sağlamıştır [5]. Miyokard enfarktüsünün

üçüncü evrensel tanımı tarafından önerilen sınıflandırma:

- i. Tip 1 Miyokard Enfarktüs: Plak erozyonu ve/veya rüptür, fissür veya diseksiyon gibi birincil bir koroner olaya bağlı iskemi ile ilişkili spontan miyokard enfarktüsü.
- ii. Tip 2 Miyokard Enfarktüs: Oksijen ihtiyacının artması veya azalması nedeniyle iskemik sekonder miyokard enfarktüsü.
- iii. Tip 3 Miyokard Enfarktüs: Genellikle miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla birlikte ani beklenmedik kardiyak ölüm.
- iv. Tip 4 Miyokard Enfarktüs: Perkütan koroner girişim veya stent trombozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü.
- v. Tip 5 Miyokard Enfarktüs: Kalp cerrahisi ile ilişkili miyokard enfarktüsü.

Miyokard enfarktüsünün teşhisi, akut miyokard iskemisi ile tutarlı bir klinik ortamda miyokard nekrozunun kanıtlanmasını gerektirir. Bu kriterler, kardiyak biyobelirteç düzeylerinde (tercihen kardiyak troponin) 99. persentil üst referans sınırının üzerinde en az bir değer ile aşağıdakilerden en az biri ile birlikte bir artış ve/veya düşüşün saptanmasını gerektirir [38]:

- a. Miyokardiyal iskemi semptomları,
- b. Yeni veya yeni olduğu varsayılan önemli ST segmenti T dalgası değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu,
- c. Elektrokardiyogramda patolojik Q dalgalarının gelişimi,
- d. Canlı miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme kanıtı
- e. Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün tanımlanması.

Sınıflandırma, bir aterosklerotik plak trombozuna bağlı tip 1 Miyokard Enfarktüsü ile başka bir akut hastalık bağlamında miyokardiyal oksijen arzı talep dengesizliğine bağlı tip 2 Miyokard Enfarktüsü arasında ayrım yapar [5]. Ani ölüm (tip 3) veya perkütan koroner girişim (tip 4) ve koroner arter baypas greftleme (tip 5) sonrası ortaya çıkan Miyokard Enfarktüsü de tanımlanmıştır. Akut miyokardiyal hasar, troponin konsantrasyonlarının belirgin miyokardiyal iskemi yokluğunda dinamik değişim kanıtı ile yükseldiği, kronik miyokard hasarında troponin konsantrasyonlarının seri testlerde

değişmediği durumlarda sınıflandırılır. Akut ve kronik miyokard hasarının altında yatan patolojik mekanizmalar farklı olduğundan, bu önemli bir ayrımdır [38].

EKG denetimli sınıflandırma tekniğine dayalı olarak, Miyokardiyal Enfarktüs iki türe ayrılır [49]:

1. NSTEMI: ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü, kan damarında eksik veya sporadik tıkanıklığı ortaya koymaktadır.
2. STEMI: ST segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü veya kalp krizi, genellikle kan damarında kapsamlı ve devam eden tıkanıklık nedeniyle oluşur.

2.3.5. Etiyoloji

Miyokard enfarktüsü, kardiyak ve kardiyak olmayan rahatsızlıklara bağlı olarak meydana gelebilir ve bu da oksijen arzı ve talebinin uyumsuzluğuna yol açabilir [50]. Etiyolojiye göre sıralanan miyokard enfarktüsünün veya iskeminin nedenleri arasında aşağıdakiler yer alır [51]:

1. Primer miyokardiyal iskemi
 - Miyokardiyal arter diseksiyonu
 - Distal mikroembolizasyon
 - İntroluminal miyokardiyal trombüs
 - Aterosklerotik plak yabancılaşması
2. Oksijen rezervi veya kardiyak iskemi arasındaki dengesizlik
 - Septik şok
 - Hipovolemik şok
 - Kardiyojenik şok
 - Solunum felaketi
 - Miyokardiyal emboli
 - Taşı-aritmiler
 - aort kapak sendromu
 - Hipertrofik kardiyomiyopati

- Miyokardın endotel disfonksiyonu
- Brady-aritmi
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Artan kan basıncı
- Miyokardiyal arter vazospazmı
- Aort diseksiyonu

3. Kardiyak iskemi ile ilişkili olmayan hasar

- Miyokardiyal kontüzyon
- Miyokardiyal operasyon
- Ablasyon
- Kardiyotoksik ilaçlar
- Kardiyoversiyon
- Sitokin aracılı yaralanma
- Kalp kası iltihabı
- İlerleme hızı
- Rabdomiyoliz

4. Çok faktörlü veya belirsiz etiyoloji

- Akut kalp yetmezliği ve Kronik kalp yetmezliği
- Yanıklar
- Kritik hastalık
- İnfiltratif hastalıklar (Amiloidoz ve Sarkoidoz)
- Pulmoner emboli ve Pulmoner hipertansiyon
- Akut böbrek hasarı ve Kronik böbrek hastalığı
- Yorucu egzersiz
- Felç

- Subaraknoid hemoraji

Miyokard enfarktüsünün gelişmesinden sorumlu ana etiyolojik faktör aterosklerozdur. Miyokard enfarktüsü vakalarının% 90'ında, aterosklerotik plağın yırtılması ve aşınması nedeniyle koroner arterin tıkanması koroner tromboz gelişimine yol açar. Farklı mekanizmalarla bu koroner tromboz, trombositlerin aktivasyonuna ve agregasyonuna neden olur, bu da pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve böylece endotelin vazokonstriksiyonuna yol açarak koroner oklüzyona yol açar, bu da miyokard enfarktüsüne yol açarak miyokardiyal dokuya oksijen tedarikini azaltır [51].

Ateroskleroz için değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri ve miyokard enfarktüsünün aterosklerotik olmayan nedenleri Tablo 2.1. 'de sıralanmıştır. Bunların dışında pulmoner bozukluklardan kaynaklanan hipoksi veya karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle Miyokard Enfarktüsü oluşabilir. Ek olarak, çocukluk çağı MI, sol miyokardiyal arterin karakteristik olmayan kaynağı veya koroner damarların iltihaplanması nedeniyle ortaya çıkar. Koroner arter darlığı ile ilişkili olarak intrauterin MI meydana gelebilir. [51]

Çizelge 2. 1. Miyokart enfarktüsün etiyolojisi[51].

Aterosklerotik Nedenler		Aterosklerotik Olmayan Nedenler
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri	Vaskülite sekonder koroner oklüzyon
Yaş	Sigara veya diğer tütün kullanımı	Ventriküler hipertrofi
Cinsiyet	Hiperkolesterolemi	Koroner arter embolileri
Ailede Erken Koroner Kalp Hastalığı Öyküsü	Hipertrigliseridemi	Primer koroner vazospazm
Erkek Tipi Kellik	Dislipidemi	İlaç kullanımı (Örn. Kokain, Amfetamin...)
	Diyabet	Arteritler
	Hipertansiyon	Koroner arter anevrizmaları dahil olmak üzere koroner anomaliler
	Obezite	Hipertrodizm, ateş, ağır efor gibi yüksek oksijen gerektiren faktörler
	Psikososyal stres	Şiddetli anemi hipoksisi gibi oksijen iletimini azaltan faktörler
	Hareketsiz yaşam	Aort diseksiyonu
	Egzersiz eksikliği	Solunum yolu enfeksiyonları, özellikle grip
	Kötü ağız hijyeni	
	Yüksek homosistein seviyeleri	

2.3.6. Teşhis

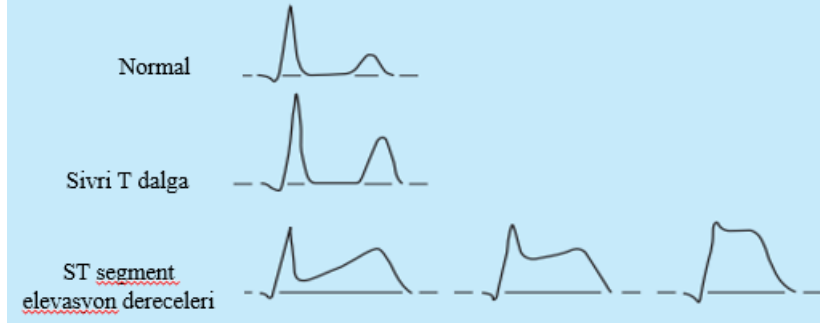
Miyokard Enfarktüsünün teşhisi, mevcut hastalığın öyküsünün elektrokardiyogram izleri, kardiyak biyobelirteçler ve anjiyografi ile fizik muayene yoluyla yapılır. MI'nın dördüncü evrensel tanımına göre, kardiyak troponin (cTn-T) değerlerinin minimum bir indükleyici ile yüzde doksan dokuzuncu daha yüksek persentil sınırının üzerine çıkması ana tanı kriteridir. Klinik olarak MI, elektrokardiyogramın yanı sıra en çok kişinin geçmişinden anlaşılır. Biyobelirteçlerin tahmini ve EKG izleme veya görüntüleme için ana nedenler şunlara yöneliktir [51]:

- Diferansiyel analizin yanı sıra analizi amaçlayan Miyokard enfarktüsünde varlığı ve yokluğu çözümlenmek.
- Miyokard enfarktüsünün doğasını ve tipini ayırt etmek.
- Enfarkt boyutunun kapsamını bilmek.
- Miyokard enfarktüsünün yerini karakterize etmek.
- Miyokard enfarktüsünü veya tekrarlayan iskemiye ayırt etmek.
- Miyokard enfarktüsünün erken ve geç komplikasyonlarını belirlemek.
- Hastanın prognozunu belirlemek.

Miyokard Enfarktüsü için fizik muayene sonuçları yaşanan semptomlara göre değişiklik gösterebilir; bazı hastalar sakin ve rahatken, diğerleri sıkıntılı ve şiddetli ağrılar içinde olabilir [52]. Ancak miyokard enfarktüslü hastaların çoğu genellikle solgun ve terli bir görünümle sessizce yatar [51].

2.3.7. Elektrokardiyogram

EKG, miyokard enfarktüsünden şüphelenilen hastaların ön değerlendirmesi ve triyajı için ilk araçtır. STEMI'de, ağrının başlamasından dakikalar ile saatler sonra ve ilk birkaç gün içinde T dalgalarının inversiyonunda kaydedilebilen EKG'nin ST segmentinde işlevsel olarak bitişik iki derivasyonda bir milimetreyi aşan belirgin bir yükseklik gözlenir ve bu EKG izlemede Q dalgalarının gelişmesiyle takip edilir (Şekil 2.3.) [53].



Şekil 2.4. EKG Görüntüsü [54]

2.3.8. Kardiyak Biyobelirteçler

Akut miyokardiyal enfarktüs hastasının değerlendirilmesi ve teşhisi için farklı kardiyak biyobelirteçler veya kardiyak enzimler geleneksel olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Kardiyak biyobelirteçler, hasarlı miyokard hücrelerinden, hasarlı hücre zarları yoluyla dolaşıma salınan proteinlerdir. 1980'lere kadar aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz enzimlerinin yükselmesi miyokard hasarını değerlendirmek için kullanılmıştır [52]. Kreatin kinaz, kreatin kinazın kas/beyin izoenzimi, miyokardiyal spesifik troponinler I ve T ve miyoglobinin yükselmesi miyokard enfarktüsü ve nekrozu olan tüm hastalarda görülür. Kalp yetmezliği için bir biyobelirteç olan B-tipi natriüretik peptid, esas olarak ventriküler miyokard tarafından ventriküler duvar stresine karşılık olarak üretilir ve şuan hem akut bir koroner olayın hemen yanında ciddi miyokard enfarktüsü geçiren bireylerin tahmin edilmesinde hem de tehlike tanımlamasında kullanılmaktadır. Miyokardiyal iskemik ataktan 1 ila 3 saat sonra yükselen glikojen fosforilaz izoenzimi BB, akut koroner olayın zamanında teşhisini iyileştirdiği düşünülen yeni bir kardiyak biyobelirteçtir [55]. İskemiye saptamak için başka bir biyobelirteç, dolaşımdaki serum albümini iskemik kalp kası ile etkileşime girdiğinde üretilen İskemi modifiye albümindir. Bir lökosit enzimi miyeloperoksidaz, oksijen tarafından üretilen serbest radikallerden üretilen yeni bir kardiyak belirteçtir ve nitroz oksidin indirgenmesiyle ilişkilendirilerek vazokonstriksiyona, lipidle gömülü yumuşak plak oluşumlarının oluşumuna ve aterosklerotik plakların dengesizliğine neden olur. Miyeloperoksidaz seviyeleri, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler sonuçlarla ilgili antagonistik olaylarla ilişkilendirilmiştir. Makrofajlar ve T hücreleri tarafından salgılanan spesifik olmayan bir enflamasyon belirteci; Kreatif protein, miyokardiyal aterosklerotik plak oluşumu ile ilişkili prognostik gösterge görevi görür. CRP aktivitesinin artması, birincil veya ikincil yönetim aşamalarında meydana gelebilecek olumsuz kardiyovasküler

sonuçları tahmin edebilir. Spesifik olmayan bir göstergedir ancak B-tipi natriüretik peptit, kardiyak troponin ile birlikte kullanıldığında, acil serviste akut koroner olaylar için kardiyak biyobelirteç olarak tanısal değere sahip olabilir [51].

Biyobelirteçlerin yanı sıra tam kan hücreleri sayımı (Trombolitik ajanlar uygulanmadan önce, oksijen kaynağında azalmaya neden olan anemi ve protrombin zamanı, kısmi tromboplastin zamanı ve uluslararası normalleştirilmiş oran kontrol edilmelidir), kapsamlı metabolik panel (ACE İnhibitörlerini başlatmadan önce, potasyum ve magnezyum değerlendirilmelidir) ve lipid ve lipid profili, miyokard enfarktüsünün doğru teşhisi için yardımcı olabilir. Kan oksijenasyonu test edilmeli ve bazı tıbbi görüşler hipoksemi öneriyorsa sürekli olarak ayarlanmalıdır. Bu hipoksemi, atelektazi, aspirasyon blokajı veya miyokard enfarktüsünün aksamalarına yardımcı solunum hasarı veya şiddetli sedasyon veya analjezik ilaçlardan kaynaklanabilir [51].

2.3.9. Kullanılan Görüntüleme Teknikleri

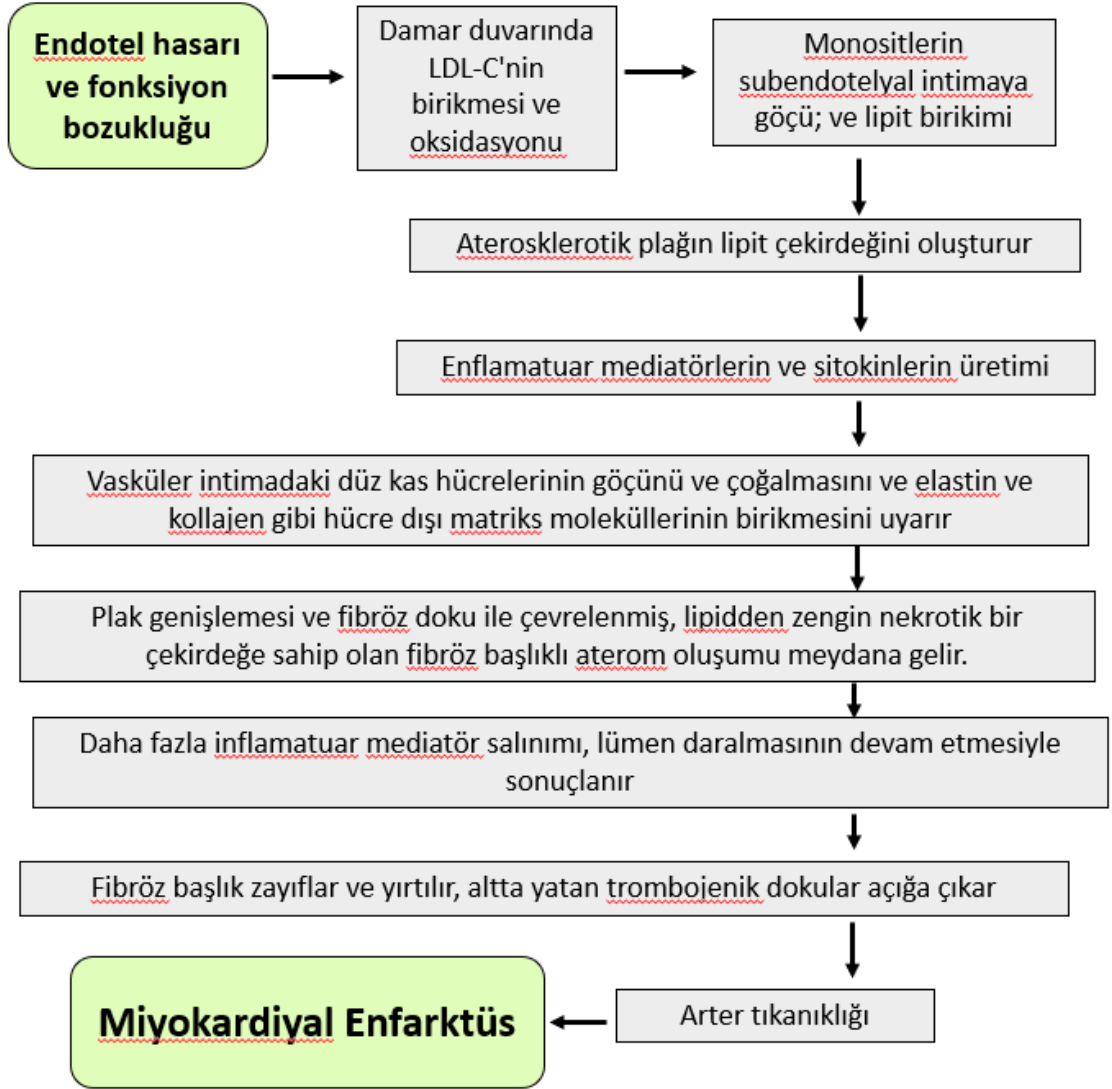
Miyokard enfarktüsünün teşhisi için farklı türde görüntüleme tekniklerinin kullanımı kapsamlı olmaya devam etmektedir, ancak bunlar ağırlıklı olarak herhangi bir koroner arter hastalığını onaylamak veya önlemek için benimsenmiştir. Ek olarak, görüntüleme miyokardiyal perfüzyon anormalliklerinin çerçevesini ve derecesini ifade etmeye yardımcı olabilir. Kullanılan teknikler; Göğüs radyografisi (tanısal ve tedavi sonrası boşluklardan kaynaklanan klinik kayda değer zamansal tutarsızlıkların boyutunu bilmek için), Pozitron emisyon tomografisi (dolaşımın kantitatif değerlendirmesi ve bölgesel miyokardiyal perfüzyon ve miyokardiyal oksidatif metabolizma hasarın miktarı için), Bilgisayarlı Tomografi (odacık boyutlarının ve duvar kalınlığının değerlendirilmesi ve intrakardiyak trombüslerin varlığı veya yokluğunun değerlendirilmesi için), Manyetik Rezonans Görüntüleme (endokardiyal, epikardiyal ve perikardiyal sınırların istisnai tanımıyla kardiyak dokunun düz olarak görüntülenmesi için), Ultrasonografi (hastalar reperfüzyon yaptığında kardiyak olayları tahmin etmeye yardımcı olmak için), Nükleer Görüntüleme (kollateral akışı, enfarktüs boyutunu ve tehlike altındaki miyokardiyumu ölçmek ve enfarktüsü olan kişilerin prognozunu doğrulamak için) ve Anjiyografi (bypass greft açıklığının, Kawasaki hastalığının ve anormal koroner arterlerin değerlendirilmesi için) 'dir [56, 57].

2.3.10. Patofizyoloji

Miyokard enfarktüsünün son ortak yolu, koroner arterin tıkanmasını, inflamatuvar

proapoptotik sitokinlerin salınmasına yol açan miyokardiyal iskemi (hipoksi ile sonuçlanan) ve nihayetinde miyokard dokusunun nekrozunu içerir [58]. Miyokard enfarktüsünün ana patofizyolojisi, sırasıyla Şekil 2.4. ve Şekil 2.5.'de gösterilen plak oluşumuna bağlı endotel hasarı ve işlev bozukluğunu ve kalp dokusunda iskemik hasara neden olan miyokardiyal hasarı içerir. Akut transmural miyokard enfarktüsünde, hasarlı intima, trombosit agregatları ve spazm arasındaki dinamik etkileşimin tromboz başlangıcı olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır [51].



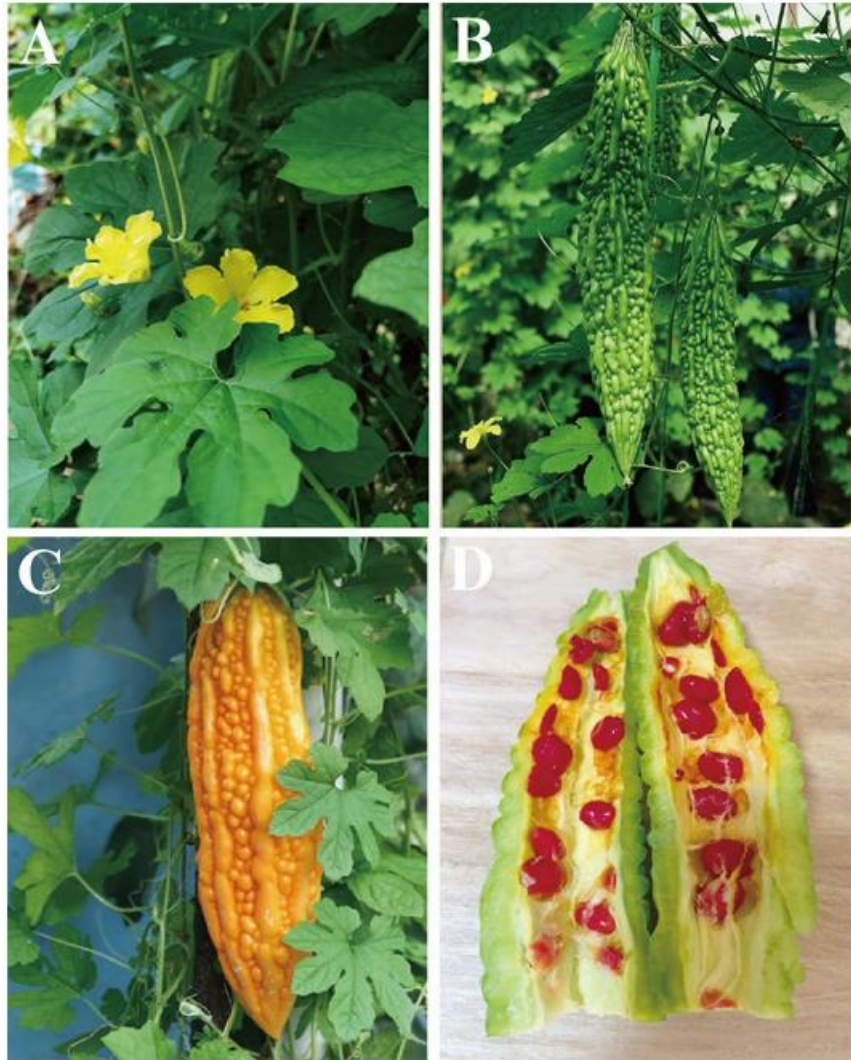


Şekil 2.6. Plak oluşumuna bağlı endotel hasarı ve disfonksiyonu hakkında patofizyolojisinin şematik görünümü[51].

2.4. *Momordica charantia*

Antik çağlardan beri, çeşitli bitkiler dünya çapında ilaç ve gıda olarak kullanılmıştır. İlaç ve gıda kullanımının birleşimi, *Momordica charantia*'yı (*Momordica* türleri) binlerce yıldır popüler hale getirmiştir. Değerli bir bitki olan *Momordica charantia* (*M. charantia*), Cucurbitaceae familyasına aittir; yaygın olarak acı kabak, pelesenk armudu, acı kavun, kugua veya karela olarak bilinir [59]. “*Momordica*” jenerik adı, ısırılmış gibi görünen tırtıklı kenarları olan yaprağını ifade eden “ısırmak” anlamına gelen Latince'den gelmektedir [60]. Bitki, meyve de dahil olmak üzere bitkinin tüm kısımlarının çok acı tadı olduğundan, ortak adı "acı kavun" veya "acı kabak" olarak da ifade edilmektedir [60], [61]. *M. charantia*, Hindistan, Malaya, Çin, Tayland, Japonya, Singapur, Vietnam,

Amazon, Doğu Afrika, Brezilya, Çin, Kolombiya, Küba, Gana, Haiti, Hindistan, Meksika, Malaya, Yeni Zelanda, Nikaragua, Panama, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika gibi dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir [62-64]. *M. charantia*'nın meyvesi dikdörtgen veya iğ şeklinindedir ve yüzeyinde sivilceler vardır ve küçük bir salatalığı andırır (Şekil 2.6.); genç meyve zümrüt yeşili olup olgunlaştığında turuncuya döner, olgunlaştıktan sonra meyvenin içi beyazdan kırmızıya döner [64, 65].

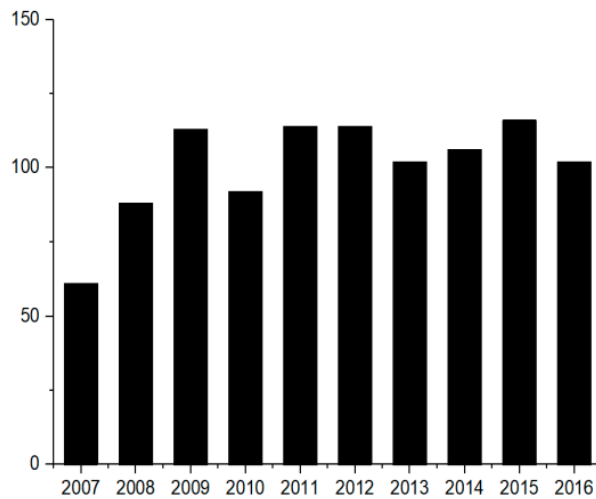


Şekil 2.7. Yukarıdaki dört resim *Momordica charantia*'yı tanımlamaktadır. (a) yaprak ve çiçekler (b) olgunlaşmamış meyve, (c) olgunlaşmış meyve, (d) çekirdekler [66].

Meyve, olgunlaşma arasındaki her aşamada gıda maddesi olarak kullanılabilmekte ve dünyanın farklı yerlerinde yaygın olarak sebze olarak kullanılmaktadır [12].

M. charantia meyvesinin özel bir acı tadı olmasına rağmen, dünyada oldukça popülerdir. Bu fenomen sadece özel tadıyla değil, genel sebzelerin sağlamadığı çeşitli biyoaktif etkilerle de açıklanabilir. Birçok ülke ve bölgede *M. charantia* bitkisel ilaç olarak da kullanılmaktadır. Bitkinin tamamı, özellikle tohumları ve meyveleri önemli farmakolojik etkilere sahiptir; örneğin, eski zamanlardan beri diyabet tedavisinde kullanılmaktadır ve gelişmekte olan birçok ülkede diyabetin önlenmesinde ve iyileştirilmesinde hala önemli bir rol oynamaktadır [67, 68].

M. charantia'nın meyveleri, asmaları, yaprakları ve hatta kökleri gibi fraksiyonları dış ağrısı, ishal, çiban ve diyabet gibi hastalıkların tedavisi için halk ilacı olarak kullanılmaktadır. *M. charantia*'nın ilgili ürünleri artık oldukça popüler; örneğin kurutulmuş dilimlerden yapılan gohyah veya bitki çayı olarak bilinen acı kabak çayı, esas olarak tıbbi amaçlar için uygulanır. SCI web sitesinde her yıl yayınlanan ilgili makalelerin sayısı (Şekil 2.7.), anahtar kelime olarak *M. charantia* ile her yıl üretilen araştırma makalelerinin sayısındaki istikrarlı ve artan eğilimi göstermektedir. Bu bitki geleneksel bir bitkisel ilaçtır, antidiyabetik, düşük önleyici, antelmintik, kontraseptif, antimalarial ve müshil gibi çeşitli farmakolojik işlevlere sahiptir. Dismenore, egzama, gut, sarılık, cüzzam, basur, zatürre, sedef, romatizma ve uyuz tedavisinde kullanılır [14, 67].



Şekil 2.8. Web of Science'ta son on yılda anahtar kelime olarak *M. charantia* ile yayınlanan makaleler [69].

2.4.1. Kimyasal Bileşimi

Literatürde *M. charantia* meyvesinin çeşitli biyoaktif bileşikleri kaydedilmiştir. *M. charantia*; karbonhidratlar, proteinler, lipitler, triterpenoidler, saponinler, polipeptidler, flavonoidler, alkaloidler, steroller içerir ve daha fazlası olarak sınıflandırılırlar [70-72].

MC'nin başlıca kimyasal bileşenleri şu şekilde sınıflandırılır [73]:

- i. Esas olarak galaktoz, glukoz, arabinoz, ramnoz ve mannozdan oluşan heteropolisakaritler;
- ii. Ribozomu inaktive eden proteinler ailesine (RIP'ler) ait momordinler, momorkarinler, MAP30 ve MC lektin gibi proteinler ve peptitler,
- iii. Kukurbitanlar ve kukurbitasinler gibi terpenoidler ve saponinler;
- iv. Flavonoidler ve fenolik bileşikler;
- v. Uçucu yağlar, yağ asitleri, amino asitler ve steroller gibi diğer bileşikler

Momordica charantia'nın meyve kısmında bulunan farklı kimyasal bileşenler, indirgen şekerler, reçineler, glikozitler, saponinler, alkaloidler, fenolik bileşenler, sabit yağ ve serbest asitlerdir. Bitkinin yaprakları da doğada faydalıdır. Magnezyum (%4), kalsiyum (%1), demir (%3), fosfor (%5), potasyum (%7) gibi çeşitli kimyasal bileşenler içerir. Meyveler B vitaminleri açısından zengindir: tiamin (%4), riboflavin (%4), niasin (%2), piridoksin (%3), folat (%13). *Momordica charantia*, antioksidan aktivite kullanan askorbik asit, kinik asit, gallik asit, kateşin, vanilik asit, o-kumarik asit, 4-kumarik asit, sinnamik asit, p-metoksi-benzoik asit gibi fenolik asit ve flavonoidler içerir [74].

Yapraklarda tanımlanan çeşitli bileşenler arasında, *M. charantia*'nın özelliği olarak momordisin I, II ve III'ü vurgulayabiliriz. Momordisin I ve II'nin yapıları sırasıyla 3 β , 7 β , 23] trihidroksikukurbita-5, 24-dien-19-al ve bunun 23-O- β - glukopiranozidi olarak açıklanmaktadır. Momordisin III; 3 β , 7 β , 23]- trihidroksi-24-oxo-cucurbita-5,25 dien19-al'in 23-O β glukopiranosit'in asetatı olarak izole edilmiştir. Bu üç bileşenin karışımına curcubitacin denilmiştir [75].

2.4.2. Polisakkaritler

Polisakkaritler, *M. charantia*'nın önemli biyoaktif bileşenleri arasındadır. *M. charantia* meyvelerinden elde edilen polisakkaritlerin, antioksidan, antidiyabetik, bağışıklık artırıcı, nöroprotektif, antitümör ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir [76-78].

Ham polisakkaritlerin *M. charantia*'dan ayrılması için geleneksel sıcak su, asit ve alkali ekstraksiyonlarının yanı sıra mikrodalga, ultrasonik ve enzimatik destekli ekstraksiyonlar ve ardından etanol çökelme gibi ekstraksiyon yöntemleri uygulanmıştır. Polisakkaritler,

M. Charantia tozunun yaklaşık %6'sını oluşturur, heteropolisakkarit olarak sınıflandırılır ve galaktoz (Gal), glikoz (Glu), arabinoz (Ara), ramnoz (Rha) ve mannozdan (Man) oluşur [79].

Deng ve ark, polisakkarit içeriklerinin farklı koşullardan etkilenebileceğini göstermiştir; Kültüre alınan 13 çeşitteki polisakkarit içerikleri, kuru tozun %5,91 ila %10,62'si arasında değişmektedir. Ayrıca polisakkaritler iki ana fraksiyona ayrılır; bunlardan birinin ortalama molekül ağırlığı (Mw) 1558,88 3048,56 kDa aralığında, diğer grup ise 33,1–58,74 kDa aralığındadır [12].

2.4.3. Proteinler ve Peptitler

Proteinler ve peptidler ayrıca *M. charantia*'nın meyve ve tohumlarındaki ana fonksiyonel bileşenlerdir. Ribozom inaktive edici proteinler (RIP'ler), bir adenin-riboz glikosidik bağı parçalayan bir tür RNA glikosilazdır; ribozomları etkisiz hale getirerek protein sentezi sürecini engelleyebilen bir tür alkali proteindir. Ayrıca üç sınıfa ayrılır; yalnızca bir RIP zincirine sahip RIP'ler tip I olarak sınıflandırılır ve tip II RIP'lerin yapısı genellikle disülfid bağları ile birbirine bağlanan A ve B olmak üzere iki zincire sahiptir [71]. B zincirinin yapısı ise oligosakkarit zinciri üzerindeki galaktoz kalıntıları ile bağlanmalarına izin verir. Tip III RIP olarak sınıflandırılan (yapılarına göre) atipik tip I RIP'ler de vardır [80].

M. charantia lektin (Tip II RIP) ve α -momorkarin (α -MMC), *M. charantia* tohumlarından izole edilmiştir; insan nazofaringeal kanser hücrelerini ve ksenograft tümörlerini in vitro olarak önemli ölçüde inhibe edebildiği gözlemlenmiştir [81]. *M. charantia* lektin (MCL), özellikle toksik olduğu bilinen bir tip II RIP'dir ve bir anti-tümör ajanı olarak kullanılmıştır [82]. Momordicin ayrıca diğer faktörlerle birlikte *M. charantia*'dan başarılı bir şekilde izole edilmiş bir tip II (tek sarmallı) RIP'dir.

MAP30, adını 30 kD'lik moleküler kütesinden alan tek zincirli bir RIP'dir; MCL'ye benzer güçlü bir anti-tümör potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur [83, 84]. Protein proliferasyonu önemli ölçüde inhibe eder ve prostat, meme, akciğer, hepatoselüler ve beyin glioblastomundan kanser hücrelerinin bir panelinde apoptoza neden olur [83]. MAP30 proteini 286 amino asitten oluşur ve olgun protein, bir N-glikosilasyon bölgesi ve uzama faktörlerinin bağlanmasına yardımcı olan bir glikosilaz içerir [83].

MAP30 gibi, hem α -MMC hem de β -MMC, yalnızca bir enzimatik zincir içeren tip I RIP'lerdir [80]. α -MMC ayrıca 30-kDa'lık bir glikoproteindir. β -MMC biraz daha küçük (29-kD) glikoproteindir. Her ikisi de ayrı ayrı anti-tümör aktiviteye sahiptir.

Hipoglisemik bir peptit olan Polipeptit-P, bitki hücreleri tarafından salgılanan bir tür karbonhidrat bağlayıcı proteindir; hücre tanıma ve adezyon reaksiyonlarında önemli rol oynar. Yaklaşık 11 kD'lik bir moleküler ağırlığı ile *M. charantia*'nın meyvelerinden, tohumlarından ve dokularından izole edilir; 166 amino asit kalıntısı içerir ve moleküler ağırlığı 3.4 kD olan başka bir polipeptit de *M.charantia*'dan izole edilmiştir [85].

2.4.4. Saponinler ve Terpenoidler

Saponinler, aglikonun bir triterpenoid veya bir spiro-steroid bileşiği olduğu bir glikozit sınıfıdır. Tüm bileşimler şeker ve aglikondur ve aralarındaki fark aglikonların yapısındanır. Saponinler, *M. charantia*'nın köklerinde, gövdelerinde, yapraklarında ve meyvelerinde bulunur. Araştırmalar; başlıca kimyasal bileşenlerin tetrasiklik triterpenoidler ve bunların çoğu kabakgiller olarak adlandırılan, acılıkları ve toksisiteleriyle iyi bilinen glikozitleri olduğunu göstermiştir. *M. charantia* tozundaki toplam saponin içeriği yaklaşık %0.0432'dir [86].

Saponin maddeleri, triterpenoidal saponinler (örneğin, cucurbitacin alkil tipi, oleanan tipi, ursane tipi) ve steroidal saponinler içeren çeşitli bitkilerde yaygın olarak dağıtılan birçok ilacın aktif bileşenleridir [87]. Cucurbitacinler, cucurbitane iskeletinden türetilen, acı tat veren, yüksek oranda oksijen içeren, esas olarak tetrasiklik, triterpenik bitki maddeleri grubudur. Birçok farmakolojik çalışma ayrıca, *M. charantia*'dan elde edilen kabakgillerin anti-diyabetik ve hipoglisemik aktivitelerinden sorumlu olduğunu göstermiştir [88].

Triterpenler, resmi olarak beş karbonlu izopren birimlerinden türetilen ilgili doğal ürünlerin bir sınıfıdır. Veritabanları taranarak *M. charantia*'nın farklı bölümlerinden 98 triterpen elde edilmiştir. Bunlardan doksan altı tanesi kabakgil tipidir ve sadece iki tanesi oleanan tipine aittir. Kimyasal yapılarına göre *M. charantia* türevi kabakgil tipi triterpenler 5, 19-hemiasetal- olmak üzere üç alt tipe sınıflandırılabilir. Cucurbitane alt tipi, Normal cucurbitane alt tipi ve Nor-cucurbitane alt tipi [89].

a, b, c, d, e, f, g ve h goyaglikozidler gibi cucurbitane tipi bileşikler; goyasaponinler I, II ve III; ve momordikositler A, C, F1, I ve K, *M. charantia* meyvelerinin metanolik ekstraktından izole edilmiştir [90].

2.4.5. Flavonoidler ve Fenolik Bileşikler

Flavonoidler ve fenolik bileşikler, *M. charantia*'nın önemli bileşenleridir [63, 91]. Bunlar arasında gallik asit, protokatekuik asit, gentistik asit, kateşin, vanillik asit, şırına asidi,

(flatin)-epikateşin, p-kumarik asit, benzoik asit, sinapinik asit, o-kumarik asit, klorojenik asit, t- sinamik asit ve t-ferulik asit bulunmaktadır [92]. Fenolik asit bileşenleri, her bir fenolik asit için çeşitli dokular veya doku parçaları arasında çeşitli miktarlarda dağılmıştır [93].

Kateşin ve epikateşin bitkilerde en yaygın iki flavonoiddir. Budrat ve Shotipruk, subkritik su ekstraksiyonu ile elde edilen ekstraktlardan kateşinin *M. Charantia*'da (46.16 mg/g kuru ağırlık, toplam fenolik içeriğin %72-86'sı) bulunan en yüksek fenolik asit olduğunu ve bunu sırasıyla getisik asit (%4-12), gallik asit (%0.25-0.87) ve klorojenik asidin (%0-0.26) izlediğini ortaya koymuştur [94]. Ekstraktlardaki ana fenolik bileşenler kateşin, gallik asit, gentisik asit, klorojenik asit ve epikateşindir.

Kafeik asit, bir fenilpropanoid olarak sınıflandırılır; *M. Charantia*'nın kafeik asit konsantrasyonunun metanolik fraksiyonda 3,55 mg/L olduğu bulunmuştur [95]. P-kumarik asit, tanik asit, benzoik asit, ferulik asit, gallik asit, kafeik asit ve kateşin de *M. charantia*'nın sulu ekstrakt fraksiyonlarında bulunmuştur [12].

2.4.6. *M. Charantia*'nın Biyolojik Aktiviteleri

M. charantia'nın hipoglisemik, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-tümör, immünomodülasyon, anti-oksidan, anti-diyabet, antelmintik, antitumöjenik, antilipolitik, antifertilite, hepatoprotektif, anti inflamatuvar, anti-ülserojenik, anti-oksidatif ve immün modülatör aktiviteleri içeren çeşitli tıbbi özellikleri üzerinde çalışılmıştır [96-98]. In vitro çalışmalar, *M. charantia* proteinlerinin (-momorcharin) insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) karşı inhibitör etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır. Ekstresi, enfeksiyonlarla savaşmak için geniş spektrumlu bir antibakteriyel madde olarak da kullanılabilir [99]. Bu faydalı etkiler, antik çağlardan beri çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılan fito bileşenlerin önemli kaynakları olan *M. charantia*'nın çeşitli biyoaktif bileşenlerine atfedilmektedir [100, 101].

2.4.6.1. *M. Charantia*'nın antidiyabetik aktivitesi

Diyabet, insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki kusurların neden olduğu hiperglisemi ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalık olarak tanımlanır [102]. Diyabetin bir diğer hiperglisemisi ise başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere çeşitli organların uzun süreli hasarı, işlev bozukluğu ve yetmezliği ile ilişkilidir [103, 104]. Bu hastalık tüm dünyada yaygındır ve bu patolojiye sahip kişilerin tedavilerini tamamlamak için *M. charantia* ve diğer şifalı bitkilerle alternatif

tedavi aradıkları bildirilmektedir [105].

M. charantia ekstresinin sıçanlarda kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir [106]. Bu sonuçlar, *M. charantia* ekstraktlarının α -amilaz ve α -glukosidaz aktivitesini inhibe ederek kan glukoz seviyelerini düşürdüğünü gösteren bir çalışma ile ilgili olabilir [107]. Bu sonuçlar, São Caetano kavununun antidiyabetik aktivitesini bildiren diğer çok sayıda çalışma ile desteklenebilir [76, 108-113]. Bu nedenle, bu şifalı bitki potansiyel olarak diyabet tedavisinde kullanılabilir. Başka bir bilimsel raporda *M. charantia*'nın diyabetik farelerde insülin direnci üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, ekstraktın fosfo-NF- κ B ve fosfo-c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yollarının modülasyonu yoluyla insülin direnci üzerindeki önleyici etkilerini gösterdiğini göstermektedir [114].

Bu sonuçlara rağmen *M. charantia*'nın tip 2 diabetes mellitus üzerinde yeterli etkisinin olmadığına dair yayınlar mevcuttur [115]. Bir çalışma, *M. charantia* ekstraktının hipoglisemik etkilere sahip olduğunu göstermiştir ve tip 2 diyabetli sıçanlarda β -hücre disfonksiyonuna karşı koruma yerine insülin duyarlılığını artırma potansiyeline sahip olduğunu öne sürmüştür [116].

2.4.6.2. *M. Charantia* 'nın nöroprotektif aktivitesi

Serebral iskemi genellikle beyindeki arterlerin tıkanması yoluyla oluşur. Beyin dokularına kan akışını yeniden sağlamaya yönelik tedaviler etkili olsa da, iskemik beyindeki reperfüzyon bir dizi patofizyolojik değişikliğe yol açar ve anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [117, 118]. Bağışıklık tepkisi, inme patolojisine büyük katkı sağlar ve beyindeki periferik lökositlerin ve yerleşik bağışıklık hücrelerinin katılımı nedeniyle iltihaplanma meydana gelir [119].

Yapılan bir çalışma, *M. charantia*'nın intraserebral kanama nedeniyle hasar gören bölgede bulunan reaktif oksijen türlerini (ROS) etkisiz hale getirebileceğini ve birincil hipokampal nöronlarda trombin kaynaklı nöronal ölümü önemli ölçüde azaltabileceğini gösterdi [120]. Ek olarak *M. charantia*, intraserebral kanamanın neden olduğu c-Jun N-terminal kinaz 3'ün aktivasyonunu inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, *M. charantia*'yı iskemi/reperfüzyon hasarı sırasında c-Jun Nterminal kinaz sinyalinin etkilerini inhibe ederek nöroprotektif aktiviteye sahip bir bitki olarak sınıflandırmıştır. *M. charantia*'nın nöroprotektif aktivitesine ilişkin bu birkaç bilimsel rapor, bilim camiasında gelecekteki çalışmaları yönlendirmek için çok önemlidir [121].

2.4.6.3. *M. Charantia*'nın obeziteye etkisi

Obezite dünya çapında bir salgın olarak kabul edilir ve doğrudan koroner hastalıklar ve diyabet ile ilişkilidir [122, 123]. Ayrıca yağ dokusunun kronik iltihaplanmasına da neden olabilir [124]. *M. charantia*, vücut ağırlığı artışını azaltma yeteneğiyle de bilinir [125]. Bu nedenle obezite kontrolünde tedaviler için alternatif bir yöntem olabilir.

M. charantia'nın yağ asidi açısından zengin özleri ile beslenen farelerin obezite ve lipid profili üzerindeki etkilerini analiz ettiler [126]. Bu bitkinin antiobezojenik olduğunu ve lipit proliferasyonunu modüle etme, vücut ağırlığı artışını, visseral doku ağırlığını, plazma lipit konsantrasyonlarını ve metabolizmadaki lipit peroksidasyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğunu buldular. Kilo kaybı, sıçanların artan enerjisiyle ilişkili olabilir, bu da *M. charantia* özleri açısından zengin bir diyetin obezite tedavisinde yardımcı olabileceğini göstermektedir [127].

Son klinik deneyler, São Caetano kavun özü de dahil olmak üzere bitki özlerinin, hayvanlarda diyabet ve obeziteye bağlı metabolik işlev bozukluğuna karşı terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir [128, 129]. Bu bitkinin obezite ile ilişkili karaciğer yağının birikmesi sırasında mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkileri, Xu ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [130]. Bu yazarlar, *M. charantia*'nın inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığını, mitokondriyal aktiviteyi modüle ettiğini, apoptoz aktivasyonunu baskıladığını ve karaciğerde yağ gelişimi sırasında lipit birikimini inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir.

Bu bağlamda, çeşitli makaleler, *M. charantia*'nın başta fareler olmak üzere hayvanlarda kilo alımını baskıladığını göstermiştir [126, 131-135]. Bazı sonuçlar, *M. charantia* özlerinin, vücut yağ konsantrasyonunun azalmasında yer alan mekanizmalardan biri olabilecek hepatik triasilgliserol oksidasyonunu iyileştirdiğini göstermektedir [136].

Kumar ve ark. (2010), *Momordica charantia*'nın, hücresele glikoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu kolaylaştıran bir enzim olan adenosin 5 monofosfat kinazın (AMPK) aktivitesini arttırdığını bildirmiştir. *M. Charantia*'daki bileşikler lipit profillerini iyileştirmektedir. Düşük dansiteli "kötü" kolesterolün birincil lipoproteini olan apolipoprotein B'nin (Apo B) karaciğer salgılanmasını azaltırlar, çok düşük yoğunluklu kolesterolde bulunan ve Düşük dansiteli lipoproteine (LDL) dönüşen protein olan apolipoprotein C-III ifadesini azaltırlar ve apolipoprotein A-1 (ApoA1), yüksek dansiteli "iyi" kolesterolün ana protein bileşenini arttırırlar [137].

2.4.6.4.M. *Charantia* 'nın antikanser etkisi

Dünyanın birçok yerinde kanser, büyük bir halk sağlığı sorunudur ve önde gelen ölüm nedenlerinden birini temsil eder. Gelecekte, kanser ölümleri muhtemelen kardiyovasküler hastalıkların neden olduğu ölümleri geçecektir [138]. Ana kanser türleri akciğer, meme ve kolorektal kanserlerdir ve en çok ölüme neden olanlar; akciğer (1,6 milyon ölüm), karaciğer (745.000 ölüm) ve mide (723.000 ölüm) kanserleridir [139]. Ancak kanser erken teşhis edilip tedavi edilirse bu tür ölümlerin önüne geçilebilir.

Kanser tedavisi genellikle zaman alıcıdır ve bu da hastaların psikolojik ve fiziksel sağlığını riske atar [140]. Ek olarak, klinik yönetimde büyük bir engel olan kemodirenç kazanma riski vardır. Bu nedenle *M. charantia* dahil olmak üzere tıbbi bitkilerden elde edilen ilaçların kullanıldığı alternatif tedaviler büyük önem taşımaktadır [141, 142].

M. charantia'nın apoptozu tetikleyerek kanser hücrelerinin büyümesini engellediği bilinmektedir [73]. Örneğin, São Caetano kavun tohumlarında bulunan MAP30 proteini, karaciğer kanseri, insan hepatomu ve sıçan hücrelerinin HepG2 hepatoselüler karsinoma modelleri üzerinde etkiye sahiptir [83]. Araştırmacılar ayrıca tohumların bu kanserin profilaksisi ve tedavisi için nispeten güvenli bir ajan olarak çalışacağını öne sürdüler. Diğer çalışmalar da *M. charantia*'nın antikanser aktivitesini bildirmiştir [143].

Diğer çalışmalarda, São Caetano kavununun antikanser aktivitesi, triterpenoidler gibi diğer kimyasal bileşiklerle bağlantılıydı. Yapraklarının ekstraktından elde edilen *M. charantia*'nın bir bileşeni olan Kuguacin J'nin (Kuj) etkileri değerlendirilmiş ve sonuçlar hasta üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın hücre büyümesinin %63'üne kadar inhibisyonu ile bu sekonder metabolitin PC3 hücre hattında prostat kanserinin büyümesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir [144]. *M. charantia*'da bulunan terpenoidlerin ve sterollerin antikanser aktivitesi başka araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir [145-147]. Literatürler, *M. charantia*'nın hepatoselüler karsinom akciğer, mesane, kolon ve meme dahil olmak üzere birçok kanser türünü inhibe ettiğini göstermektedir [135, 148-151]. Biyoaktif bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmaları, diğer proteinleri (kaspaz) ve mitokondriyi parçalayabilen bir sistein kalıntısı ile enzimlerin düzenlenmesi yoluyla apoptoz ile ilişkili olabilir [152-154].

Semiz ve arkadaşları sulu ekstraktın insan lösemi lenfositlerini doza bağımlı bir şekilde öldürdüğünü açıklamıştır. *M.charantia* ve ekstraktları kanseri ve tümörü engeller. Hem viral hem de konakçı hücre RNA'sı ve protein sentezi üzerinde inhibe edici bir etkisi

gözlemlenmiştir. Bir klinik araştırma, acı kavunun kanserli kişilerde bağışıklık hücresi işlevini iyileştirebileceğine dair çok sınırlı kanıt bulmuştur, ancak bunun başka araştırmalarda doğrulanması ve güçlendirilmesi gerekmektedir. Deneysel çalışmalar, su ekstraktının sıçan prostat karsinomunun büyümesini bloke ettiğini ve tüm bitkinin sıcak su ekstraktının sıçanlarda meme tümörlerinin gelişimini inhibe ettiğini bildirmiştir [155].

2.4.6.5. *M. Charantia*'nın antioksidan aktivitesi

İnsan sağlığı üzerindeki potansiyel yararlı etkileri nedeniyle doğal kaynaklı antioksidanlara ilgi artmaktadır [156]. Doğal antioksidanlar, yaşam kalitesini korumak için çok önemlidir, çünkü insan vücudu karbonhidratlar, nükleik asitler, lipitler ve proteinler gibi hücrel yapılar zarar verebilen ve işlevlerini değiştirebilen ROS'u üretir [157, 158].

Oksidatif stres ve metabolik bozuklukların neden olduğu hastalıkların tedavisi için terapötik maddeler iyi bilinmektedir. Momordica türleri, antioksidan aktiviteleri açısından iyi sonuçlar göstermiştir ve oksidatif stresi önleyebilmektedir [159] [160]. Bu şekilde kalp koruyucu aktivite de gösterebilirler [161]. Rammal ve ark. (2012), *M. charantia*'nın ROS'u ortadan kaldırma kapasitesine sahip olduğunu bulmuştur; 100 g meyve tüketiminin $145 \pm 1,16$ mg'a kadar C vitamini eşdeğeri bir bileşik sağlayabileceği sonucuna varmışlardır [162]. Diğerleri, *M. charantia* özlerinin DPPH+ radikali üzerindeki etkilerini analiz ettiler ve 0,46 mg/mL'a kadar bir IC₅₀ değeri bulmuşlardır [63]. *M. charantia* ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri, biyoaktif bileşikleri elde etmek için kullanılan ekstraksiyon yöntemiyle doğrudan ilişkili olabilmektedir. Örneğin, fenolik bileşikler açısından zengin özütlerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu farklı analitik yöntemlerde gösterilmiştir: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH+); 2,2'-Azino-bis (3etilbenziazolin-6-sülfonik asit) (ABTS•+) ve potansiyel demir indirgeyici (FRAP) [92, 163-168]. Yukarıda belirtilen fenolik bileşiklere ek olarak, *M. charantia*'da bulunan bazı polisakkaritler antioksidan aktivite gösterir [169].

2.4.6.6. *M. Charantia*'nın antiinflamatuar aktivitesi

Çok sayıda şifalı bitki, anti-enflamatuar etkilere dair bilimsel kanıtlar sunar [170-172]. İltihaplı hastalıkların kontrolü için geleneksel olarak kullanılan bitki türleri arasında *M. charantia* vurgulanabilmektedir. *M. charantia*'nın sepsisli sıçanlarda enflamasyona karşı biyolojik tepkileri iyileştirdiği bulunmuştur [173]. Diğer yazarlar da bu bitkinin anti-enflamatuar aktivitesini bildirmektedir [159, 174].

Başka bir rapor, *M. charantia*'nın yağ dokusu hücreleri üzerinde antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [125]. Bu nedenle, bu bitkiden antiinflamatuvar aktiviteye sahip aktif molekülleri araştıran yeni çalışmalara büyük ilgi vardır.

2.4.6.7. *M. Charantia*'nın antimikrobiyal aktivitesi

M. charantia ekstresinin *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivitesi değerlendirilmiştir. 100 mg/ml konsantrasyondaki ekstraktlar, farklı duyarlılık dereceleriyle tüm bakterilerin büyümesini engellemede etkili olmuştur [175]. Diğer çalışmalar, bu şifalı bitkinin iyi antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğunu doğrulamaktadır [176-179].

Sıtma, Afrika'daki en ölümcül hastalıklardan biridir [180]. Enfeksiyona *Plasmodium falciparum* neden olur. Ancak sağlık profesyonellerinin karşılaştığı en büyük sorunlardan biri parazitlerin sıtma ilaçlarına karşı direncidir. Bu dirençten kaçınmanın bir yolu, potansiyel yeni bir antimalarial ilaç kaynağı olan *M. charantia* gibi tıbbi bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşikler kullanmaktır [181]. Pereira ve ark. (2016), *M. charantia*'nın antiprotozoal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [182]. *M. charantia*'nın metanolik ekstraktı, 200 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda sıtma önleyici bir etkiye sahiptir [183]. Diğer çalışmalar da bu bitkinin sıtma önleyici aktivitesini bildirmektedir [184, 185]. Bu çalışmalar tropikal ülkeler için büyük önem taşımaktadır çünkü *P. falciparum* gibi parazitlerin neden olduğu hastalıkları kontrol etmenin alternatif yöntemleri hakkındaki bilginin yayılmasına katkıda bulunmaktadır. *M. charantia*'nın antimalarial aktivitesi, ekstraktlarda bulunan alkaloid, flavonoid, saponin, tanen, kinon, steroid, triterpenoid ve kumarin gibi kimyasal olarak aktif metabolitlerin sinerjistik ve antagonistik etkileri ile ilişkili olabilmektedir [186].

2.5. DENEYSEL MİYOKARD ENFARKTÜS MODELLERİ

Hayvan modelleri, MI için kardiyo-koruyucu tedavilerin test edilmesine yönelik özel gereksinimleri karşılamalıdır. Altta yatan patofizyolojiyi ve iskeminin miyokard enfarktüsüne ilerlemesini anlamak için hayvan modeli, klinik çalışmaların engelini ortadan kaldırmak için büyük ilgi görmektedir. Klinik öncesi çalışmalar, MI'nın tanısı, önlenmesi ve tedavisinde ve klinik ortamlara aktarılmasında yeni stratejilerin hipotezlenmesine yardımcı olur [187]. Küçük hayvanlarda koroner aterosklerozun indüksiyonu ve gelişimi oldukça zordur. Ancak gelişen bilim ve teknoloji çağında,

girişimsel farmakolojide yeni teknolojilerin geliştirilmesine yardımcı olan çeşitli transgenik ve daha yeni hayvan modelleri mevcuttur. Fareler, sıçanlar ve tavşanlar dahil küçük hayvanlar, küçük boyutları, nispeten ucuz olmaları, kullanım ve bakım kolaylığı nedeniyle kardiyovasküler araştırmalar için sıklıkla kullanılan laboratuvar hayvanlarıdır [188].

2.5.1. MI'nın Ex Vivo Modelleri

Ex vivo modeller, yeni farmakolojik ajanların moleküler mekanizmasını, elektrofizyolojisini, mekanik aktivitesini ve hedef bölgelerini anlamak için basit ve güvenilirdir. Ex vivo çalışmalar cinsiyet, yaş ve farmakokinetik değişkenler gibi biyolojik engellerden muafır [189].

2.5.1.1. Langendorff Kalp Modeli:

Hem küçük hem de büyük hayvanlar izole langendorff kalp modeli için uygundur [190]. Langendorff kalp aparatı, adını öncelikle kalbin mekanik aktivitesini incelemek için izole edilmiş perfüze kalp üzerinde yaptığı deneylerle tanınan Alman fizyolog Skar Langendorff'tan almıştır. İzole kalp modeli, akut ve kronik miyokard iskemisinin sonuçlarını anlamak için mükemmel bir model olarak kabul edilir. Bu yöntemin in vivo MI modellerine göre patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasının kolay olması, çevre koşullarının iyi kontrol edilmesi ve hemodinamik ve nörohumoral engellerin ortadan kaldırılması gibi bazı avantajları vardır [191].

Langendorff kalp düzeneği, harici bir pompa yoluyla hayvan kalbinin oksijenli perfüzyonu için bağımsız, termostatik olarak kontrol edilen bir ünedir. Langendorff ve çalışma modu olmak üzere iki çalışma moduna sahip perfüzyon sistemi Lagendroff düzeneğine dayanmaktadır. Langendroff modunda harici bir pompa, çalışan kalpteyken koroner damarlara akışı belirler; akış kalbin kasılmasına/performansına bağlıdır. Çalışma modu, in vivo perfüzyon simülasyonu nedeniyle fizyolojik perfüzyon olarak da adlandırılır [189].

2.5.1.2. İn vitro modelleri - İzole Kardiyak Hücreler:

İN vitro modellerde hücre dışı ortam gibi tüm vücut veya sistemik etkiler ortadan kaldırılır. Daha az karmaşık sistemler, hastalık patolojisini daha iyi anlamak için ileri moleküler biyolojik teknikleri kullanarak hastalık mekanizmalarını manipüle etme ve yeniden üretme yeteneği sağlamak da dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunar. Ayrıca

in vitro bulgular, in vivo çalışmalarla daha da doğrulanabilecek veriler sağlar; bu, deney tasarımının iyileştirilmesine ve dolayısıyla hayvan kullanımının azaltılmasına yardımcı olabilir. Biyoteknolojideki gelişmelerle birlikte izole kardiyak miyositlerin biyokimyasal ve elektrofizyolojik çalışmalarda kullanımı ortaya çıkmaktadır [190], [192, 193] .

Bu modeller basitlik, hayvan sayısını azaltma, yüksek sayıda kopya kullanma, hızlı/yüksek verim ve tekrarlanabilir veriler üretme gibi avantajlar sunarak insan hastalıklarının daha kolay tahmin edilmesine olanak tanır. Çoğu doku türü için mevcut hücre modelleri, hücre çizgileri tekrarlanabilirliği destekler ve laboratuvarlar arası karşılaştırmayı kolaylaştırır [189].

2.5.2. MI'ın İn Vivo Modelleri:

İN vivo modeller, ilaçların canlı bir denek üzerindeki genel etkisini anlamak için daha uygundur. İn vivo modeller, in vitro modeller kullanılarak tam olarak yeniden üretilmeyen veya insan çalışmalarında izin verilmeyen ve/veya mümkün olmayan bir hastalık sürecinin anlaşılmasına yönelik bir sistem yaklaşımı sağlar. Son on yılda, insanlarla benzerlikleri nedeniyle miyokardiyal iskemi çalışmalarında hayvan modelleri giderek daha fazla kullanılmaktadır [189].

2.5.2.1. Cerrahi Ligasyon Modeli:

Sol ön inen koroner arter ligasyonu, akut miyokard enfarktüsünde en yaygın kullanılan cerrahi yöntemdir. Enfarktüs, koroner arterin farklı bölgelerinin bağlanmasıyla indüklenebilir. Bu yöntem ilk olarak 1954'te Johns ve Olson ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır ve birkaç modifikasyonla artık hem küçük hem de büyük hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır [187, 194, 195]. Fareler ve sıçanlar, büyük hayvanlara göre çeşitli avantajlar sundukları için cerrahi ligasyon için yaygın olarak kullanılan laboratuvar hayvanlarıdır [196, 197]. Cerrahi prosedür birkaç adımdan oluşur; kısaca hayvanlara anestezi uygulanır ve sırtüstü pozisyonda sabitlenir. Sternumun sol tarafı üçüncü ve dördüncü kaburga arası kaslarla birlikte yanal olarak kesilir. Üçüncü ve dördüncü kaburgalar retraktörle ayrılır; kalp sıkılarak açığa çıkarılır ve sol ön inen koroner arteri sterilize dikişle bağlanır. Süreci doğrulamak için elektrokardiyografi (EKG) yapılır; ST segment yükselmesi ve sol ventrikül ön duvarının beyazımsı renklenmesi MI indüksiyonunu göstermektedir. Bu modelin ana sınırlamaları yüksek ölüm oranı, ameliyat sonrası enfeksiyon ve enfarktüs boyutunun %4-59 arasında değişmesi, uzman ellere ve yapay ventilatöre ihtiyaç duymasındır [197-200].

2.5.2.2. Genetiği Değiştirilmiş Fareler:

Genetiği değiştirilmiş farelerin geliştirilmesiyle, hastalık mekanizmaları ve süreçlerine ilişkin bilimsel anlayış, bu alanda büyük ilerleme kaydetmiştir. Ateroskleroz, iskemik kalp hastalıklarının ilerlemesinden sorumlu olan anahtar faktördür. Yabani tip farelerde aterosklerotik modelin indüksiyonu ve geliştirilmesi oldukça iddialıdır. Bu sınırlama, nakavt ve transgenik fare modellerinin mevcudiyeti ile aşılmaktadır. Bu hayvan modelleri, aterosklerozun biyolojisinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkıda bulunur ve miyokard enfarktüsünün mevcut tedavisini iyileştirmek için yeni cihaz ve farmakolojik araştırmalara olanak sağlamaktadır [201, 202].

2.5.2.3. Kimyasal Yöntem: İzoproterenol Kaynaklı MI Modeli:

İzoproterenol veya izoprenalin kaynaklı akut miyokard enfarktüsü, sıçanlarda iyi geliştirilmiş, cerrahi olmayan bir hayvan modelidir [203, 204]. Kimyasal olarak ISO, bir katekol çekirdeğine sahip L- β - (3, 4 dihidroksifenil) α İzopropil amino etanol hidroklorürdür. Bu model, düşük ölüm oranı, basitlik, cerrahi olmayan teknik ve dolayısıyla ameliyat sonrası enfeksiyon şansının olmaması gibi cerrahi modele göre çeşitli avantajlar sunar. Bu model için genellikle sıçanlar tercih edilir, ancak fare ve tavşan gibi diğer bazı türlerin de bu modeli kullandığı rapor edilmiştir [205-207]. Takip eden iki günde 85-150 mg/kg vücut ağırlığı dozunda tek bir deri altı ISO uygulaması, insandaki metabolik, biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin benzer modelini sergilemektedir [208, 209]. ISO, membran geçirgenliğini değiştiren, kardiyak spesifik enzimlerin seviyesini, düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL), kolesterolü artıran ve endojen antioksidan enzim seviyelerini azaltan reaktif oksijen türlerine (ROS) oksitlenir [210, 211]. Oksidatif stres, iskemi, hücre içi kalsiyum yüklenmesi, metabolik değişiklikler ve elektrolit konsantrasyonundaki değişiklik, ISO kaynaklı MI'nın olası mekanizması olarak kabul edilmektedir [212]. ISO kaynaklı MI, doğal ve sentetik bileşiklerin kardiyo koruyucu aktivitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir hayvan modelidir [213-216].

Adrenerjik aşırı aktivasyon, kardiyak hipertrofi gelişimini teşvik etmiştir. Kalp üzerindeki pozitif inotropik ve kronotropik etkiye rağmen, ISO uygulaması periferik direnci azaltır ve birçok damar yatağında vazodilatasyon oluşturarak diyastolik ve sistolik kan basıncının düşmesine neden olur [217-219]. Strand ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma kardiyak hipertrofi gelişiminin sistolik kan basıncından bağımsız olduğunu

göstermiştir [220-222]. Bu nedenle, sürekli adrenerjik reseptör aktivasyonunun kardiyak hipertrofi ile ilişkili önemli rolü olduğu öne sürülmektedir. Akut ISO uygulaması, artan miyokardiyal oksijen talebi ile azalan koroner kan temini arasındaki dengesizliğe bağlı olarak göreceli iskemi ile ilişkili taşikardi üretmektedir. Kalbe yüklenen artan talepler, art yük veya doğrudan β -adrenerjik reseptör stimülasyonunun bir sonucu olarak kalp/vücut ağırlığı oranının artmasına neden olur [217, 218, 223].

β -adrenerjik reseptörlerin ISO tarafından 3 günden fazla uyarılması, kalp ağırlığının vücut ağırlığına oranının artması olarak gösterilen kardiyak hipertrofiye neden olmaktadır [224-226]. Yedi gün süren ISO tedavisi (2 mg/kg) sol ventrikülün hipertrofisini indüklemiştir [227]. Nagano ve arkadaşları, 7 gün boyunca ISO uygulamasının hem sol hem de sağ ventrikül ağırlığını arttırdığını bildirmiştir [228]. Krenek ve ark. (2009), ISO'nun düşük dozda (5 mg/kg, 7 gün) uygulanmasının ardından hem odacıkların hem de kulakçıkların ağırlığında bir artış bulmuşlardır [229]. Leeenen ve arkadaşları (2001) tarafından bildirilen benzer sonuçlar, sağ ve sol ventriküllerin ağırlığında ve kalınlığında önemli bir artışa ve septumun kalınlığında tipik bir artışa işaret etmektedir [230]. Günlük deri altı enjeksiyonu veya sürekli ISO infüzyonu süren iki hafta arasındaki karşılaştırma, farelerde benzer derecede kardiyak hipertrofi ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, günlük enjeksiyon, bir β -adrenerjik reseptör agonistine sürekli maruz kalmaya kıyasla daha ciddi ventriküler sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu ve miyokardiyal fibrozis geliştirmiştir [231]. Sıçanlarda, düşük doz ISO stimülasyonunun uzatılması, insanlarda miyokard enfarktüsünü andıran enfarktüs benzeri nekrotik bölgelerin ortaya çıkmasına ve konjestif kalp yetmezliğine neden olmuştur [232-238].

Deney hayvanlarına uygulanan farklı tek veya tekrarlanan ISO dozları, miyokardiyumda yalnızca farklı derecelerde apoptotik, gerileyici veya dejeneratif süreçleri indüklemekle kalmamıştır, aynı zamanda ISO hasarlı miyokardda kardiyak fonksiyonun iyileşmesine yol açan onarıcı süreçlerin araştırılmasına da izin vermiştir [239, 240].

Mevcut literatüre dayanarak kalpte ISO kaynaklı etkiler, ISO uygulamasının dozuna ve süresine bağlı olarak 3 gruba ayrılabilir [241]:

- 1-3 hafta boyunca akut olarak veya tekrar tekrar uygulanan düşük doz izoproterenol (0,3-6 mg/kg vücut ağırlığı)
- Tek bir dozda uygulanan orta doz izoproterenol (10-85 mg/kg vücut ağırlığı)
- Tek bir dozda veya iki ardışık dozda uygulanan yüksek doz izoproterenol (150-300

mg/kg vücut ağırlığı).

ISO'nun neden olduğu miyokard hasarı, tüm vücutta olduğu kadar izole kalp miyokardiyum elektrokardiyogramlarında ve kardiyomiyositlerin işlevinde ve ince yapısında da açıkça kendini gösterir. Gözlenen makroskobik ve mikroskobik doku heterojeniteleri, miyokardiyumun elektrofizyolojik ve kontraktıl özelliklerindeki patolojik değişikliklere katkıda bulunur. Açıklanan değişiklikler, ISO uygulamasının dozu ve süresi ile orantılı olarak gelişir ve hafif hipertrofidan konjestif kalp yetmezliğine kadar gerekli patoloji derecesini indüklemek için ayarlanabilmektedir [241].

2.6. MC'NİN ANTIOKSİDATİF BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

İnsan vücudundaki ana antioksidan savunma sistemi enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki bileşen sınıfına ayrılabilir. Enzimatik sistemdeki antioksidanlar ağırlıklı olarak hücre içi işlev görmektedir; bu enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), Hemoksijenaz-1 (HO-1), tioredoksin (TRX), peroksiredoksin (PRX) ve glutatyon S-transferaz (GST) bulunmaktadır. Enzimatik antioksidanlara ek olarak, enzimatik olmayan antioksidanlar da önemli bileşenlerdir. Enzimatik olmayan antioksidanlar; hem proteinleri hem de askorbik asit (AA), a-tokoferol (E vitamini), ürik asit ve glutatyon (GSH) metal bağlayıcı proteinler (MBP'ler) gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşikleri içermektedir [242]. Nrf2, ROS'un uzaklaştırılmasını iyileştirerek hücre sel savunmada önemli rol oynayan GST, HO-1 ve GPx gibi faz II detoksifiye edici enzimleri ve antioksidan enzimleri kodlayan genleri aktive etmektedir [243].

2.6.1. Hemoksijenaz-1 (HO-1) ve MC ile İlişkisi

Üç izoforma sahip hem oksijenazları (HO) ailesi: HO-1, HO-2 ve HO-3, hem katabolizmasında önemli enzimlerdir ve işlevleri hem'i serbest demir, karbon monoksit ve biliverdine indirgemektir. HO-2 ve HO-3 hücrelerde ve dokularda eksprese edilir. HO-1 uyarılabilir ve Hem-1 bozulmasından sorumludur. HO-1, heme, biliverdin ve CO üretimindeki rolü nedeniyle sitoprotektif bir enzim olarak kabul edilir. Oksidatif strese, apoptoza ve nihai hücre ölümüne karşı aktivitesinden dolayı hücre kültürlerinin ve in vivo modellerin korunduğu gösterilmiştir [244-248].

HO-1'in aynı zamanda antioksidan ve sitoprotektif özelliklere de sahip olduğu rapor

edilmiştir [249]. HO-1, inflamatuvar sitokinlerin aşağı regülasyonu sayesinde hücreleri inflamatuvar hasara karşı korur [250].

Yapılan bir çalışmada diyabetik sıçanlarda MC'nin hemoksijenaz-1 (HO) 'in aktivitesini veya ekspresyonunu düzenlediği belirlenmiştir [251].

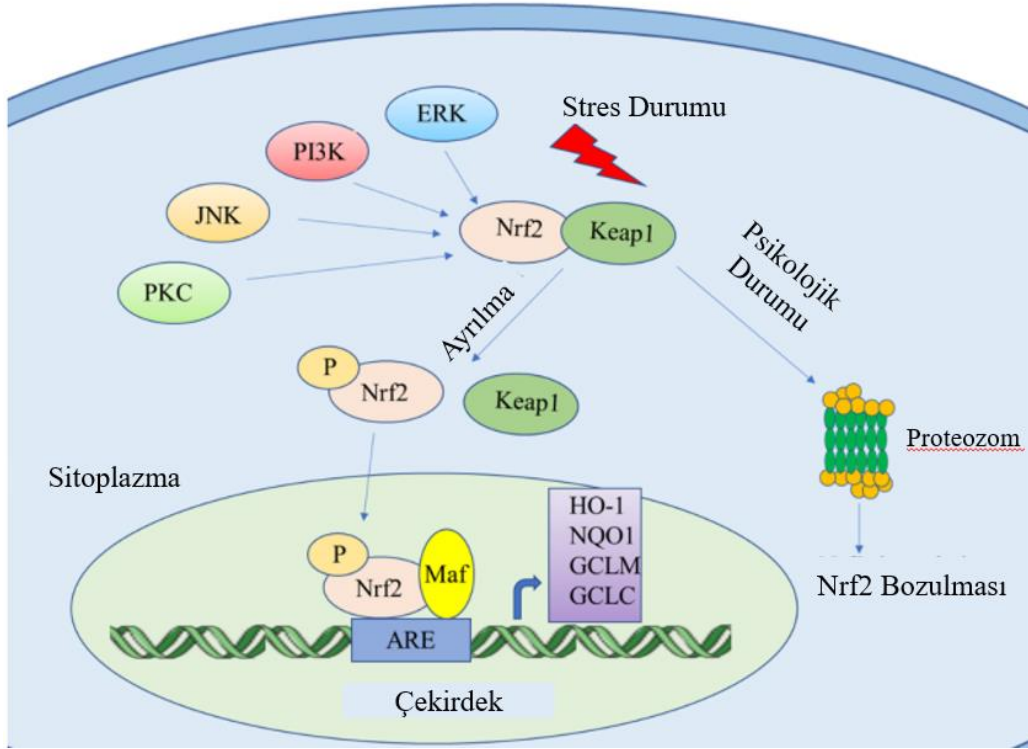
2.6.2. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (Nrf2) ve MC İle İlişkisi

Nrf2, antioksidan ve antiinflamatuvar yanıtlarda önemli bir rol oynar. Oksidatif stres hasarı meydana geldiğinde, Nrf2 çekirdeğe girer ve antioksidan yanıt elemanlarına (ARE'ler) bağlanarak hem oksijenaz 1 (HO-1) gibi aşağı yöndeki hedef moleküllerin ekspresyonunu aktive eder, böylece antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler ortaya koyar [252-254]. Bu nedenle, Nrf2'nin ateroskleroz, miyokardiyal hipertrofi, diyabetik kardiyomiyopati ve iskemi-reperfüzyon modellerinde doku hasarına ve miyokardiyal yeniden yapılanmaya direnç göstererek kardiyak koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir [255]. Nrf2, faz II detoksifikasyonun (glutatyon S-transferazlar) veya antioksidan enzimlerin (hem oksijenaz-1) indüksiyonunu düzenleyerek oksidatif stresin neden olduğu sitotoksositeye karşı birincil hücrel savunma olarak kabul edilir. Nrf2, stres tepki mekanizmasının önemli bir düzenleyicisidir [256].

Nrf2, detoksifikasyon ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükler ve Cullin 3 bazlı E3 ubiquitin ligazının adaptör alt birimi olan Keap1 (Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1), Nrf2 aktivitesini düzenler. Keap1 ayrıca oksidatif ve elektrofilik stresler için bir sensör görevi görür. Keap1, çeşitli stres uyaranlarını tespit eden çok sayıda sensör sistein kalıntısını korur [257].

Nrf2/ARE sinyal yolu, hücre içi redoks dengesi için birincil yoldur. Normal bir fizyolojik durumda, Nrf2 sitoplazmada bulunur ve Neh2 bölgesi aracılığıyla sitoplazmik Keap1'e bağlanır [258]. Oksidatif veya elektrofilik stres koşulu altında Nrf2, Keap1'den salınır ve çekirdeğe doğru yer değiştirir; burada küçük muskuloaponevrotik fibrosarkom proteinleri ile bir heterodimer oluşturur ve sitoprotektif genlerin promotör bölgesindeki antioksidan yanıt elemanlarına bağlanarak Nrf2 hedef genlerinin transkripsiyonunu tetikler (Şekil 2.8.) [259, 260]. Keap1'e bağlı düzenlemeye ek olarak, Nrf2, Neh6 alanı yoluyla glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) tarafından fosforile edilebilir, bu da onun β -transdüsün tekrarı içeren protein (β -TrCP) ile her yerde bulunmasına ve ardından proteozom bozulmasına neden olur [261]. Nrf2'nin redoks dengesi, ksenograft reaksiyonu, metabolizma ve hücre sağkalımında rol oynayan 500'den fazla hedef gene sahip olduğu rapor edilmiştir [262],

[263]. Hedef genler faz I ve II detoksifikasyon enzimlerini, büyüme faktörlerini, taşıyıcıları ve diğer transkripsiyon faktörlerini içerir [263]. Aşağı yöndeki genler NQO1, HO-1 ve GCLC antioksidan etkiler gösterir. Ek olarak, aşağı yöndeki hedef ler TGF- β ve NF- κ B inflamasyonla ilişkilidir [264].



Şekil 2.9. Nrf2/ARE Sinyal Yolu [265].

Ayrıca Nrf2'nin aşağı yöndeki genleri, insan hastalıklarındaki apoptoz, otofaji, anjiyogenez, metastaz, ilaç direnci, farklılaşma ve iltihaplanma gibi diğer biyolojik süreçleri de düzenler [266]. Bu nedenle, Nrf2 indükleyicileri çeşitli sitoprotektif enzimleri ve proteinleri düzenleyerek antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler gösterir [265]. Nrf2, uyumsuz yeniden yapılanmaya ve azalmış kalp fonksiyonuna karşı koruduğu için kardiyoprotektif bir aktiviteye sahiptir [267].

Yapılan bir çalışmada MC ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda antioksidan enzimleri önemli ölçüde artış olduğu ayrıca diyabetik tedavi uygulanmayan sıçanlarla karşılaştırıldığında Nrf2'nin ekspresyonunda önemli bir artış gözlemlenmiştir [268].

2.7. MC'NİN PROİNFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Günümüzde interlekin (IL) adı verilen 18 sitokin bulunmaktadır. Tümör nekroz faktörü (TNF), gibi diğer sitokinler orijinal biyolojik tanımlarını korumuştur. Bazı sitokinlere

bakmanın başka bir yolu da enfeksiyon ve/veya iltihaplanmadaki rolleridir. Bazı sitokinler açıkça enflamasyonu teşvik eder ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırken, diğer sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini bastırır ve anti-inflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır. Örneğin IL 4, IL-10 ve IL-13, B lenfositlerinin güçlü aktivatörleridir. Ancak IL-4, IL-10 ve IL-13 de güçlü antiinflamatuvar ajanlardır. Bunlar, IL-1, TNF ve kemokinler gibi proinflamatuvar sitokinlere yönelik genleri baskılama yetenekleri nedeniyle anti-inflamatuvar sitokinlerdir [269].

2.7.1. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve MC ile İlişkisi

TNF- α vücutta hemen her yerde mevcut olan bir sitokindir. Monosit makrofajlar, lenfositler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri ve osteoblastlar da dahil olmak üzere birçok hücre, bunu üretme ve salma yeteneğine sahiptir. TNF- α mRNA ayrıca fizyolojik koşullar altında akciğerde, karaciğerde, dalakta, timusta ve böbrekte de eksprese edilir. Bakteri ve virüslerin istilası gibi inflamatuvar faktörler, kalbi, pankreası ve diğer organları hızla TNF- α 'yı sentezlemeye ve eksprese etmeye teşvik edebilir. Kalp üzerine yapılan birçok çalışma, MI, miyokardiyal iskemi, reperfüzyon, kardiyak bypass cerrahisi ve kronik kalp yetmezliği (HF) gibi çeşitli yaralanmaların ve inflamatuvar durumların, kardiyomiyositler tarafından TNF- α üretimini teşvik edebildiğini göstermiştir [270]. Rais ve arkadaşları MC'nin miyeloperoksidaz (MPO), TNF- α ve IL-6'nın azaltılması yoluyla gastrik inflamasyonu baskıladığını; glutasyon ve katalaz aktivitesini arttırmasıyla birlikte lipid peroksidlerin inhibisyonu yoluyla gastrik oksidatif stresi önlediği sonucunu çıkarmışlardır [271].

2.7.2. İnterlökin-6 (IL-6) ve MC ile İlişkisi

IL (interlökin)-6, aterosklerotik plakların gelişimi ve dengesizleşmesiyle bağlantılı olan inflamatuvar biyobelirteçlerden biridir [272, 273]. Mendel randomizasyon çalışmaları, IL-6'nın KVVH'lerle nedensel olarak ilişkili olduğunu göstermiştir [274-278]. Ek olarak, klinik öncesi ve klinik çalışmalar, IL-6'nın hedeflenmesinin aterokortizasyon sağladığını ortaya çıkarmıştır [279-284]. Bununla birlikte, IL-6, hem proinflamatuvar hem de rejeneratif işlevlere sahip bir pleotropik sitokindir. IL-6'nın proinflamatuvar etkileri esas olarak, IL-6'nın bir sIL-6R'ye (çözünür IL-6 reseptörü) bağlandığı ve hedef hücreler üzerindeki gp130 (glikoprotein 130) sinyal transdüksiyon reseptörüne bağlandığı trans-sinyalleme yoluyla aracılık eder [285]. Rais ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda izoproterenol (ISP) kullanılarak miyokard enfarktüsü oluşturulmuştur. 25 gün

boyunca M. charantia polisakkaritleri (MCP; 150 veya 300 mg/kg) ile yapılan ön tedavi, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6), inflamatuvar belirteçlerin (nitrik oksit, miyeloperoksidaz ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunu azaltmıştır [161].

2.7.3. İnterlökin-10 (IL-10) ve MC ile İlişkisi

MI sonrası dönemde antiinflamatuvar dengede önemli rol oynadığı düşünülen sitokinlerden biri IL-10'dur [286]. Güçlü bir antiinflamatuvar sitokinin yanı sıra insanlarda sitokin sentez inhibitörüdür [287]. MI sonrası dönemde IL-10; TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi lipopolisakkarit kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder [288, 289]. IL-10 aynı zamanda bir antioksidan görevi de görür. Kardiyak miyositlerde TNF- α tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe eder [290]. IL-10 eksikliği olan farelerde yapılan deneysel çalışmalar, nötrofil infiltrasyonundaki artışın miyokard enfarktüsü boyutunu arttırdığını doğrulamıştır [291].

Ji ve arkadaşları MC'nin IBS'de TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini düşürmek için IL-10 ekspresyonunu arttırdığını ortaya çıkarmıştır [292].

2.7.4. C Reaktif Protein (CRP) ve MC ile İlişkisi

CRP biyolojik özellikleri nedeniyle klasik akut faz proteinlerinden biri olarak sınıflandırılır. Vücuttan enfeksiyon, travma veya doku hasarı gibi inflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği sinyalleri başlattıktan sonra karaciğer tarafından sentezlenir ve kana salgılanır. Yapı itibarıyla CRP, pentraksin protein ailesine aittir ve bir model tanıma molekülü olarak önemli bir rol oynadığı çözünebilir doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır [293].

C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin başlangıç konsantrasyonundaki küçük bir artış olan düşük dereceli inflamasyon, günümüzde pek çok yaygın hastalığın altında yatan önemli bir durum olarak kabul edilmektedir. 10 mg/l'nin altındaki CRP konsantrasyonlarına düşük dereceli inflamasyon adı verilir ve bunun üzerindeki değerler, klinik olarak anlamlı inflamatuvar durumlar olarak kabul edilir. Epidemiyolojik çalışmalar CRP konsantrasyonuyla ilişkili demografik ve sosyoekonomik faktörleri ortaya çıkarmıştır; bunlar yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, etnik köken, sosyoekonomik durum, vücut kitle indeksi (BMI), lif tüketimi, alkol alımı ve diyetteki yağ asitlerini içerir [294].

Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP düzeyi, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hepatik iskemi model kontrol grubunda CRP düzeyinde önemli bir

artış ortaya çıkarırken; MC (200 mg/kg) ile tedavi, hepatik iskemi model kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeyindeki bu değişiklikleri tersine çevirmiştir. Böylece MC'nin antioksidan aktivitesine atfedilebilecek iskemik reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [295].

2.8. MC'NİN KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Akut miyokardiyal enfarktüs hastasının değerlendirilmesi ve teşhisi için farklı kardiyak biyobelirteçler veya kardiyak enzimler geleneksel olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Kardiyak biyobelirteçler, hasarlı miyokard hücrelerinden, hasarlı hücre zarları yoluyla dolaşıma salınan proteinlerdir. 1980'lere kadar aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz enzimlerinin yükselmesi miyokard hasarını değerlendirmek için kullanılmıştır [51]. Kreatin kinaz, kreatin kinazın kas/beyin izoenzimi, miyokardiyal spesifik troponinler I ve T ve miyoglobinin yükselmesi miyokard enfarktüsü ve nekrozu olan tüm hastalarda görülür. Kalp yetmezliği için bir biyobelirteç olan B-tipi natriüretik peptid, esas olarak ventriküler miyokard tarafından ventriküler duvar stresine karşılık olarak üretilir ve şuan hem akut bir koroner olayın hemen yanında ciddi miyokard enfarktüsü geçiren bireylerin tahmin edilmesinde hem de tehlike tanımlamasında kullanılmaktadır. Miyokardiyal iskemik ataktan 1 ila 3 saat sonra yükselen glikojen fosforilaz izoenzimi BB, akut koroner olayın zamanında teşhisini iyileştirdiği düşünülen yeni bir kardiyak biyobelirteçtir [53].

2.8.1. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) ve MC ile İlişkisi

Kreatin kinazın (CK) üç tür dokuda bulunan üç sitoplazmik izozimi vardır: CK-MB (kalp), CK-MM (kas) ve CK-BB (beyin) [296]. Klinik tıpta CK-MB, akut miyokard enfarktüsü (AMI) dahil olmak üzere koroner sendromların tanısında bir biyobelirteç olarak önemli bir rol oynar [297, 298]. AMI'de göğüs ağrısının başlangıcından sonra, CK-MB konsantrasyonu yaklaşık 4-6 saat içinde artmaya başlar, 17 saat sonra zirve yapar, plazmada 11 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir ve 48 saatte azalmaya başlayarak 48~72 saat seviyesinde normale ulaşır [299-303]. Ayrıca reinfarktüs tanısında kardiyak troponinlerden daha iyidir [303, 304]. CK-MB, kardiyak troponinler gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte, klinik tıpta kardiyovasküler hastalıkların tanısında potansiyel bir yardımcı test olarak kullanılmaktadır [305]. Cui ve arkadaşları radyasyon sonrası kalp hasarını izlemek için cTn-T ve CK-MB miyokard hasarının biyobelirteçlerini test

etmiştir. Işınlanmayan ve MC ile tedavi edilen farelerle karşılaştırıldığında ışınlanmış farelerde cTn-T ve CK-MB ekspresyon seviyelerinin arttığı, yalnızca CK-MB seviyelerinde değişikliklerin istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlenmiştir [306].

2.8.2. Kardiyak Troponin -I (cTn-I) ve MC ile İlişkisi

Kardiyak troponinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağımlı etkileşimini düzenler ve miyokardiyal kasılmada rol oynar. cTn'nin 3 alt formu vardır: cTn-T, cTn-I ve cTn-C [307]. cTn'ler arasındaki yapısal farklılıklara baktığımızda cTn-I'nin amino terminal ucunda 2 adet serin amino asit bulunmaktadır. Bu amino asitler siklik adenosin monofosfata (cAMP) bağımlı fosforilasyonu indükler. Bu durum cTn-C'nin kalsiyuma afinitesini azaltır. cTn-C'nin kardiyak özgülüğünün düşük olmasının nedeni iskelet kasında bulunan izoformuna benzer yapısıdır. Ancak cTn-T ve cTn-I'nin kardiyak özgülüğü oldukça yüksektir. Bunun nedeni iskelet kasındaki izoformlarını kodlayan genlerden farklı genler tarafından kodlanmalarıdır [307].

Kardiyak troponinler miyokardiyal hücre nekrozunun hassas ve spesifik biyokimyasal belirteçleridir. Troponin ölçümleri ile miyokarddaki küçük hasarlar bile yüksek hassasiyetle tespit edilebilmektedir [308]. Kardiyak troponinler, miyokard nekrozuna bağlı kalp damar hastalıklarının tanısında ve prognozun kötüleşme olasılığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [307].

Literatürde MC'nin cTn-I ile bir verisi olmadığından dolayı MC ile cTn-I karşılaştırılmamıştır.

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. HAYVANLAR

Çalışmaya dahil edilecek deney hayvanları, 12 saatlik aydınlık / karanlık döngüsünde sabit sıcaklık (22° C) ortamında *ad libitum* olarak beslenen 2-3 aylık 230 ±30 g ağırlığındaki Wistar cinsi erkek sıçanlar tercih edildi. Her biri yedi hayvandan oluşan 7 grup olacak şekilde deney tasarımı gerçekleştirildi (Tablo 3.1). MI modeli oluşturmak için izoprenalin (65 mg/kg/gün) kimyasalı subkütan enjeksiyon yöntemi kullanılarak verildi. MI üzerine MC'nin etkilerini değerlendirmek için ise günün 08.00-10.00 saatleri arasında MC uygulaması oral gavaj ile deney hayvanlarına verilerek yapıldı. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 27.07.2022 tarihinde gerçekleştirilen toplantı Karar No:2022/07/02 ile etik onay doğrultusunda gerçekleştirildi.

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI

Sıçanlarla oluşturulan gruplar ve yapılan uygulamalar Çizelge 3.1'de açıklanmıştır.

Çizelge 3. 1. Gruplar, dozlar ve uygulama şekilleri

Grup No	Grup Adı	Madde	Doz	Miktar	Uygulama Şekli	Hayvan Sayısı
1	Kontrol (K)	Saline	-	1 ml	Oral Gavaj	7
2	Gliserin (GLCN)	Gliserin	-	1 ml	Oral Gavaj	7
3	İzoprenalin (ISO)	ISO	65 mg/kg	0,5 ml	Subkütan	7
4	500 mg/kg MC (MC500)	<i>Momordica charantia</i>	500 mg/kg	1 ml	Oral Gavaj	7
5	İzoprenalin+ 100 mg/kg MC (ISO+MC100)	ISO+ <i>Momordica charantia</i>	65 mg/kg + 100 mg/kg	0,5 ml+ 1 ml	Subkütan+ Oral Gavaj	7
6	İzoprenalin+ 250 mg/kg MC (ISO+MC250)	ISO+ <i>Momordica charantia</i>	65 mg/kg + 250 mg/kg	0,5 ml+ 1 ml	Subkütan+ Oral Gavaj	7
7	İzoprenalin+ 500 mg/kg MC (ISO+MC500)	ISO+ <i>Momordica charantia</i>	65 mg/kg + 500 mg/kg	0,5 ml+ 1 ml	Subkütan+ Oral Gavaj	7

3.2.DENEYSEL MİYOKART İNFARKTÜS MODELİ OLUŞTURMA

Bu çalışmada MI modellerinden ve insanlardaki MI'ı en iyi şekilde temsil eden modellerden biri olan ISO maddesi ile MI modeli oluşturulmuştur. Kullanılan izoprenalin (Sigma-Aldrich, Inc. St. Louis, MO, ABD) ticari olarak elde edildi. İzoprenalin (65 mg/kg) çözücüsü olarak salin tercih edilmiş olup ve deneye dahil olan tüm sıçanların ağırlıkları, kalp atım hızları kaydedildikten sonra deneyde kullanılacak hayvanlar rastgele her biri 7 sıçandan oluşacak şekilde 7 gruba ayrıldı. Her bir gruba ISO verilmedi. ISO verilen gruplara 29. ve 30. gün ISO verildi [309, 310]. MC (ticari olarak temin edildi) uygulaması ise gavaj olarak doz gruplarına uygun olarak hayvanlara verildi.

Deney sonrası elde edilen doku örneklerinde kimyasal parametrelerinin çalışılması amacıyla kanlar sarı kapaklı, jelli düz tüplere alınarak 4°C'de 5000 rpm/10 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorflara ayrılarak analiz yapıncaya kadar -80°C'de saklandı. Bahsi geçen parametrelerin seviyelerini belirlemek için ticari olarak temin edilen ELISA kitleri kullanılarak önerilen protokoller uygulanarak belirlendi.

3.3.DENEY PROSEDÜRLERİ

3.3.1.Kontrol Grubu

Deneyin 0. gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca her gün 1 ml salin uygulaması yapıldı. 30 günün sonunda sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serumlar analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.2.Gliserin Grubu

Deneyin 0. gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca her gün 0,5 ml gliserin uygulaması yapıldı. 30 günün sonunda sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serumlar analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.3. ISO Grubu

Deneyin 0. gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca her gün 1 ml salin

uygulaması yapıldı. Çalışmanın son iki gününde (29 ve 30. günlerde) subkütan injeksiyon yoluyla 0,5 ml izoprenalin uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serum analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.4. MC500 Grubu

Bu grubun temel amacı, kullanılacak en yüksek doz olan 500 mg/kg MC'nin miyokard infarktüs gelişimine herhangi bir etkisinin olup olmadığını test etmek amacıyla oluşturulmuştur. Deneyin 0. gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca MC (500 mg/kg/gün) her gün 1 ml olacak şekilde günlük uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serum analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.5. ISO+MC100 Grubu

Deneyin 0.gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca MC (100 mg/kg/gün) her gün 1 ml olacak şekilde günlük uygulaması yapıldı. Çalışmanın son iki gününde (29 ve 30. günlerde) subkütan injeksiyon yoluyla 0,5 ml izoprenalin uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serum analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.6. ISO+MC250 Grubu

Deneyin 0.gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca MC (250 mg/kg/gün) her gün 1 ml olacak şekilde günlük uygulaması yapıldı. Çalışmanın son iki gününde (29 ve 30. günlerde) subkütan injeksiyon yoluyla 0,5 ml izoprenalin uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serum analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.3.7. ISO+MC500 Grubu

Deneyin 0.gününden itibaren oral gavaj yoluyla 30 gün boyunca MC (500 mg/kg/gün) her gün 1 ml olacak şekilde günlük uygulaması yapıldı. Çalışmanın son iki gününde (29 ve 30. günlerde) subkütan injeksiyon yoluyla 0,5 ml izoprenalin uygulaması yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra sıçanlara, 1.25 gr/kg üretan ile anestezi altına alındı. Anestezi işleminden sonra 2 dakika süresince EKG kaydı alındı. EKG işleminden sonra, kardiyak punktur yöntemi ile kan alma işlemi yapıldı. Kan örnekleri toplanarak santrifüj işlemi sonrası serum analiz edilinceye kadar - 80°C muhafaza edildi.

3.4. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada MI'nın spesifik biyobelirteçleri arasında kalp hücrelerinin nekrozu, cTn-I, CRP, TNF- α miyokardiyal hasar için CK-MB proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerinden olan IL-6, IL-10, Nrf-2 ve HO-1 seviyelerine bakıldı. Elisa Kitleri SunRed (Shanghai SunRed Biological Technology, China)'dan tedarik edildi.

3.5. ELEKTROKARDİYOGRAFIK PARAMETRELER

Sıçanlar anestezi altına alındıktan sonra sırtüstü pozisyona getirildi ve iki dakika boyunca EKG derivasyon II ile kaydedilmiştir. İğne elektrotlar her bir sıçana deri altından yerleştirilmiştir (negatif elektrot sağ kola ve pozitif elektrot sol bacağına bağlanmıştır). EKG'den R dalga genliği, T dalga genliği, ST segment değişiklikleri ve kalp hızı ölçülmüştür.

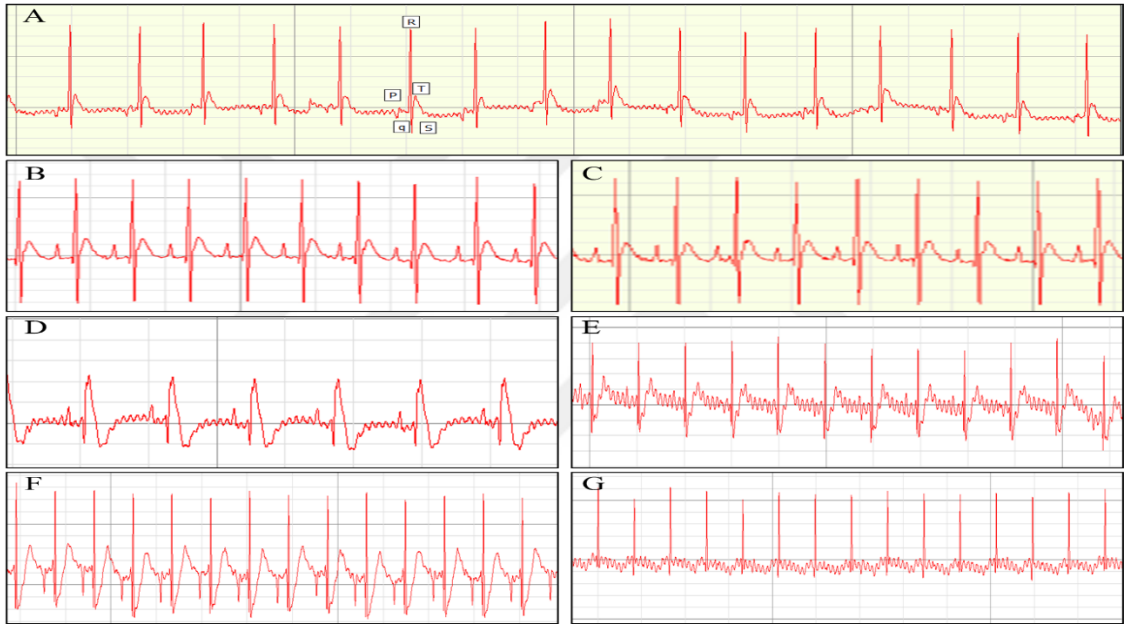
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Serum cTn-1, CK-MB, TNF- α , CRP, IL-6, IL-10, Nrf-2, HO-1, glukoz değerleri, EKG verileri, kalp ağırlıkları ve vücut ağırlığı/kalp ağırlığı indeksi bakımından grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Tukey-Kramer Çoklu Karşılaştırma Testi kullanıldı. Vücut ağırlıklarının karşılaştırılmasında İki Faktörlü Varyans Analizi (Two-Way ANOVA) ve farklı olan grupların belirlenmesinde Šídák's Çoklu Karşılaştırma Testi ile analiz edildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0.05$ kabul edilmiştir. Analizlerde Prism 9 programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.*Momordica charantia* EKSTRAKTININ ELEKTROKARDİYOGRAFİK DEĞERLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sıçanlar anestezi altına alındıktan sonra sırt üstü yatırıldı. Daha sonra 2 dakika süreyle EKG kaydı alındı. Derivasyon II ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi için kalp atım hızı, R dalga genliği ve T dalga genliğine ek olarak ST segment ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden elde edilen temsili kayıtlar **Şekil 4.1**'de verilmiştir.



Şekil 10.1. EKG'den elde edilen derivasyon II kayıtları: (A) Kont grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (B) GLCN grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (C) MC500 grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG; (D) ISO grubu, yükselmiş T dalgası ve azalmış R dalgası amplitüdü gösteren anormal EKG; (E) ISO+MC100 grubu, tanımlanmış P, QRS ve T dalgaları; (F) ISO+MC250 grubu, tanımlanmış P, QRS ve T dalgaları normal EKG; (G) ISO+MC500 grubu, tanımlanmış P, R ve T dalgaları ile düzenli EKG.

4.4.1. *Momordica charantia* Ekstraktının Kalp Atım Hızı Üzerine Etkileri

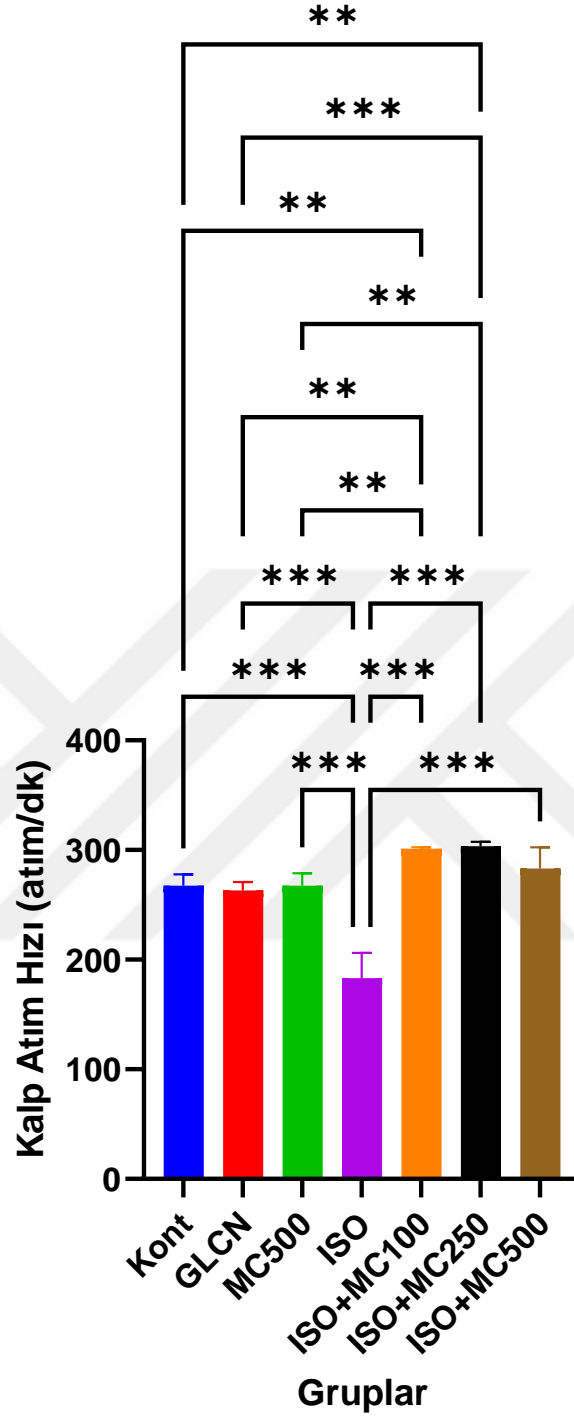
Gruplar kalp atım hızı bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (**Çizelge 4.1** ve **Şekil 4.2**).

Çizelge 4.1. *Momordica charantia* ekstraktının kalp atım hızı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
HRT	Kont	7	267,4* [#] ^Δ	10,4	253	278	<0,001
	GLCN	7	263,0* [#] ^Δ	8,0	258	277	
	MC500	7	267,6* [#] ^Δ	11,3	254	282	
	ISO	7	183,0	23,1	145	206	
	ISO+MC100	7	301,2*	1,3	299	302	
	ISO+MC250	7	303,4*	4,0	300	309	
	ISO+MC500	7	283,2*	19,1	260	301	

(*ISO grubuna göre anlamlı, [#]ISO+MC100 grubuna göre anlamlı, ^ΔISO+MC250 grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde ISO grubunun kalp atım hızı Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0,001$) (Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2). ISO+MC100 grubunun kalp atım hızı Kont, GLCN ve MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p = 0,006$, $p = 0,001$ ve $p = 0,006$). ISO+MC250 grubunun kalp atım hızı Kont, GLCN ve MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p = 0,003$, $p < 0,001$ ve $p = 0,003$). Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p > 0,05$).



Şekil 11.2. *Momordica charantia* ekstraktının kalp atım hızı üzerindeki etkileri

(**p<0,01 ve ***p<0,001).

4.1.2. *Momordica charantia* Ekstraktının R Dalga Genliği Üzerine Etkileri

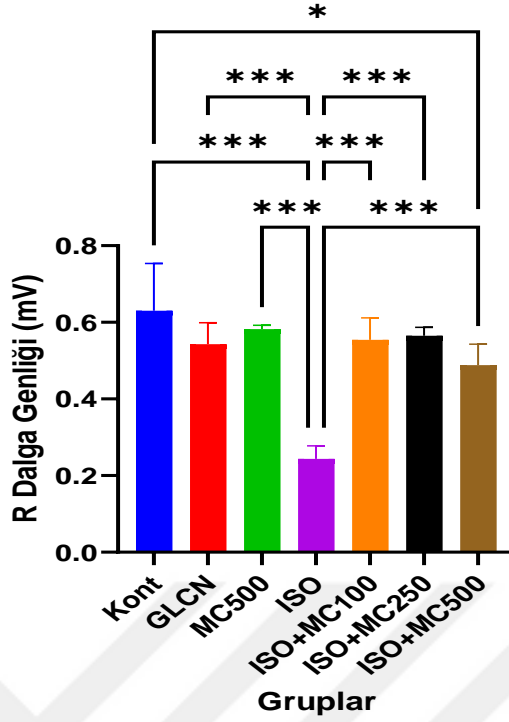
Gruplar R dalga genliği bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.3).

Çizelge 4.2. *Momordica charantia* ekstraktının R dalga genliği üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri.

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
R Dalga Genliği (mV)	Kont	7	0,63 [#]	0,12	0,47	0,79	<0,001
	GLCN	7	0,54 [#]	0,06	0,46	0,60	
	MC500	7	0,58 [#]	0,01	0,57	0,59	
	ISO	7	0,24	0,03	0,21	0,29	
	ISO+MC100	7	0,55 [#]	0,06	0,47	0,60	
	ISO+MC250	7	0,57 [#]	0,02	0,54	0,59	
	ISO+MC500	7	0,49* [#]	0,05	0,43	0,58	

(*Kont grubuna göre anlamlı, [#]ISO grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde ISO grubunun R dalga genliği ortalaması Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p < 0,001$) (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.3). Benzer şekilde, ISO+MC500 grubunun R dalga genliği ortalaması Kont gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p = 0,020$). Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p > 0,05$).



Şekil 12.3. *Momordica charantia* ekstraktının R dalga genliği üzerindeki etkileri (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$).

4.1.3. *Momordica charantia* Ekstraktının T Dalga Genliği Üzerine Etkileri

Gruplar T dalga genliği bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Çizelge 4.3 ve Şekil 4.4).

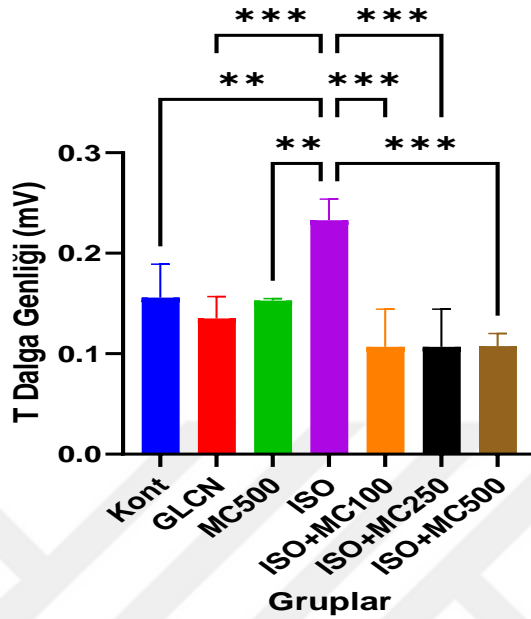
Çizelge 4.3. *Momordica charantia* ekstraktının T dalga genliği üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
T Dalga Genliği (mV)	Kont	7	0,156*	0,033	0,112	0,192	<0,001
	GLCN	7	0,135	0,022	0,112	0,154	
	MC500	7	0,153*	0,002	0,151	0,155	
	ISO	7	0,233	0,021	0,212	0,265	
	ISO+MC100	7	0,107*	0,038	0,064	0,160	
	ISO+MC250	7	0,107*	0,038	0,064	0,160	
	ISO+MC500	7	0,108*	0,013	0,088	0,123	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde ISO grubunun T dalga genliği ortalaması Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel

olarak daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,002, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001 ve p<0,0001) (Çizelge 4.3 ve Şekil 4.4). Diğer gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (p>0,05).



Şekil 4.13. *Momordica charantia* ekstraktının T dalga genliği üzerindeki etkileri (**p<0,01 ve ***p<0,001).

4.1.4. *Momordica charantia* Ekstraktının ST-segmenti Üzerine Etkileri

Gruplar ST-segmenti bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Çizelge 4.4 ve Şekil 4.5).

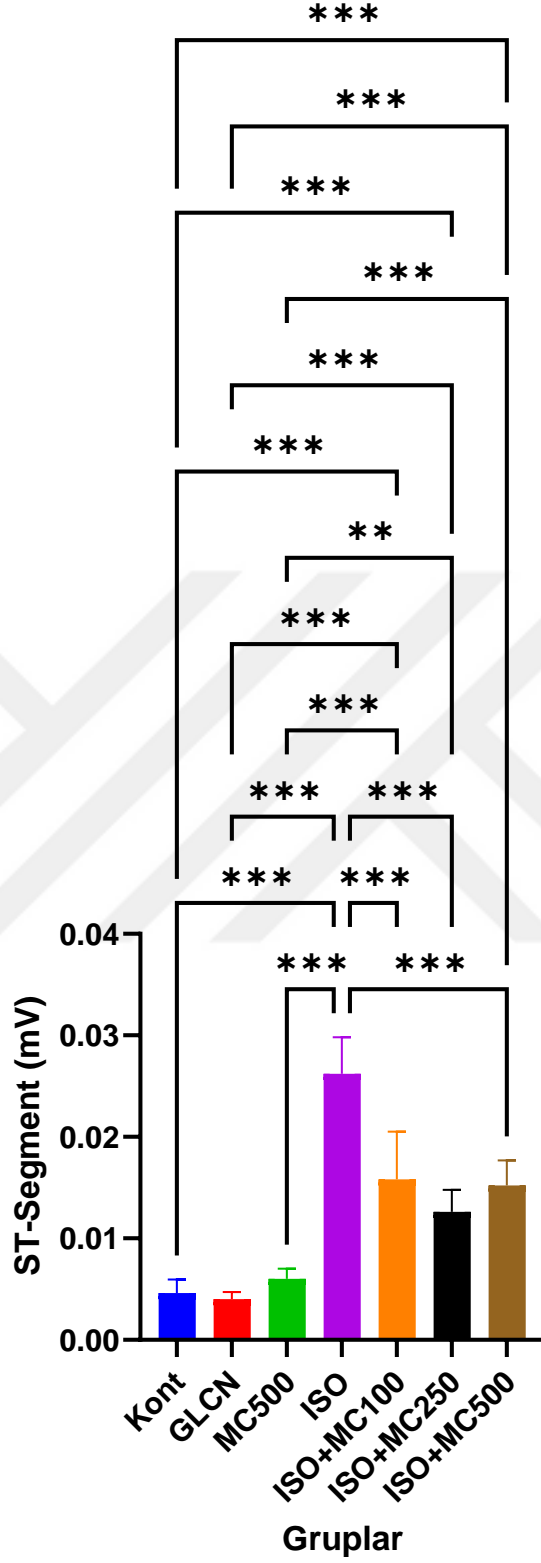
Çizelge 4.4. *Momordica charantia* ekstraktının ST-segmenti üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
ST-Segmenti (mV)	Kont	7	0,005 ^{**#Δ+}	0,001	0,004	0,007	
	GLCN	7	0,004 ^{**#Δ+}	0,001	0,003	0,005	
	MC500	7	0,006 ^{**#Δ+}	0,001	0,005	0,007	
	ISO	7	0,026	0,004	0,020	0,029	<0,001
	ISO+MC100	7	0,016 [*]	0,005	0,012	0,024	
	ISO+MC250	7	0,013 [*]	0,002	0,009	0,014	
	ISO+MC500	7	0,015 [*]	0,002	0,013	0,019	

(*ISO grubuna göre anlamlı, #ISO+MC100 grubuna göre anlamlı, ΔISO+MC250 grubuna göre anlamlı, +ISO+MC500 grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde ISO grubunun ST-segment ortalaması Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). ISO+MC100 grubunun ST-segment ortalaması Kont, GLCN ve MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). ISO+MC250 grubunun ST-segment ortalaması Kont, GLCN ve MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Benzer şekilde ISO+MC500 grubunun ST-segment ortalaması Kont, GLCN ve MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$) (**Çizelge 4.4** ve **Şekil 4.5**).





Şekil 14.5. *Momordica charantia* ekstraktının ST-segmenti üzerindeki etkileri

(**p<0,01 ve ***p<0,001)

4.2. *Momordica charantia* EKSTRAKTININ SERUM KARDİYAK BİYOMARKERLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. *Momordica charantia* ekstraktının serum cTn-I Seviyesi Üzerindeki Etkileri

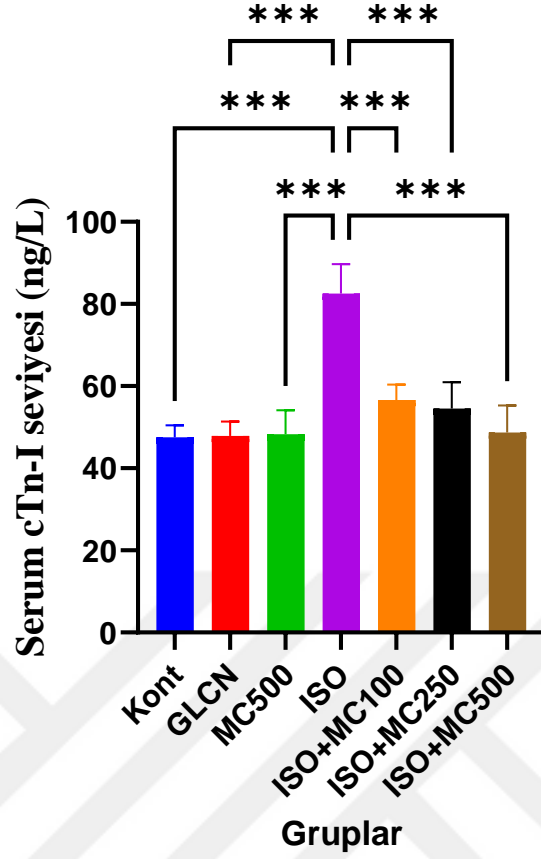
Gruplar cTn-I seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,001$) (Çizelge 4.5, Şekil 4.6). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun cTn-I seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Çizelge 4.5. *Momordica charantia* ekstraktının serum cTn-I seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
cTn-I (ng/L)	Kont	7	47,6*	2,9	42,8	49,9	<0,001
	GLCN	7	47,9*	3,5	43,0	52,1	
	MC500	7	48,3*	5,8	42,6	57,5	
	ISO	7	82,6	7,2	71,3	89,7	
	ISO+MC100	7	56,6*	3,8	52,3	62,3	
	ISO+MC250	7	54,6*	6,4	50,0	65,7	
	ISO+MC500	7	48,7*	6,6	42,8	59,2	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (Çizelge 4.5, Şekil 4.6).



Şekil 15.6. *Momordica charantia* ekstraktının serum cTn-I seviyesi üzerine etkisi
 (***) $p<0,001$)

4.2.2. *Momordica charantia* ekstraktının serum CK-MB Seviyesi Üzerindeki Etkileri

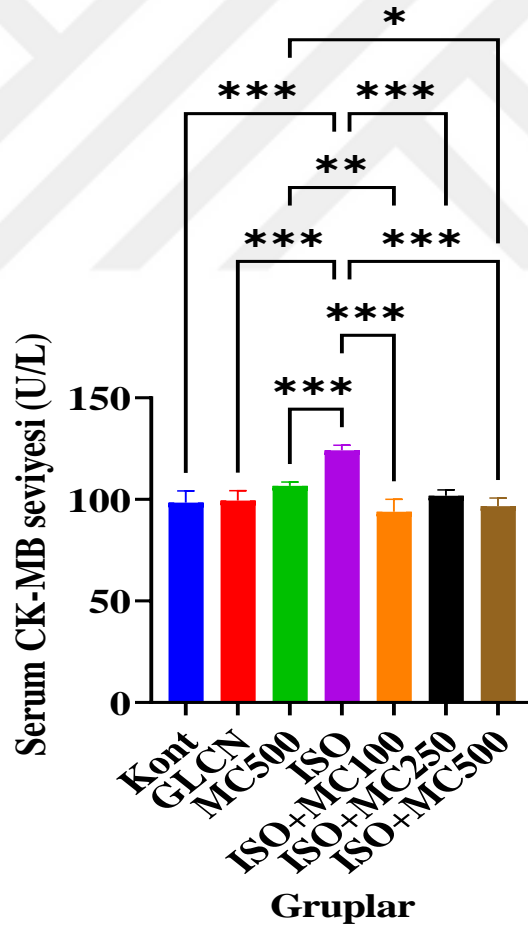
Gruplar serum CK-MB seviyesi bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.6, Şekil 4.7). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun CK-MB seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,0001$). Aynı zamanda MC500 grubunun CK-MB seviyesi değeri ISO+MC100 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,010$).

Çizelge 4.6. *Momordica charantia* ekstraktının serum CK-MB seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
CK-MB (U/L)	Kont	7	98,4*	5,7	91,0	105,3	<0,001
	GLCN	7	99,5*	4,9	92,5	105,1	
	MC500	7	106,7*	1,9	105,3	110,0	
	ISO	7	124,2	2,5	121,8	127,4	
	ISO+MC100	7	93,9*#	6,1	86,3	99,5	
	ISO+MC250	7	101,9*	2,9	97,5	104,7	
	ISO+MC500	7	96,6*#	4,1	91,2	100,9	

(*ISO grubuna göre anlamlı; #MC500 grubuna göre anlamlı)

Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 16.7. *Momordica charantia* ekstraktının serum CK-MB seviyesi üzerine etkisi

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$).

4.3. *Momordica charantia* EKSTRAKTININ SERUM İNFLAMATUVAR BİOMARKERLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.3.1. *Momordica charantia* ekstraktının serum TNF- α Seviyesi Üzerindeki Etkileri

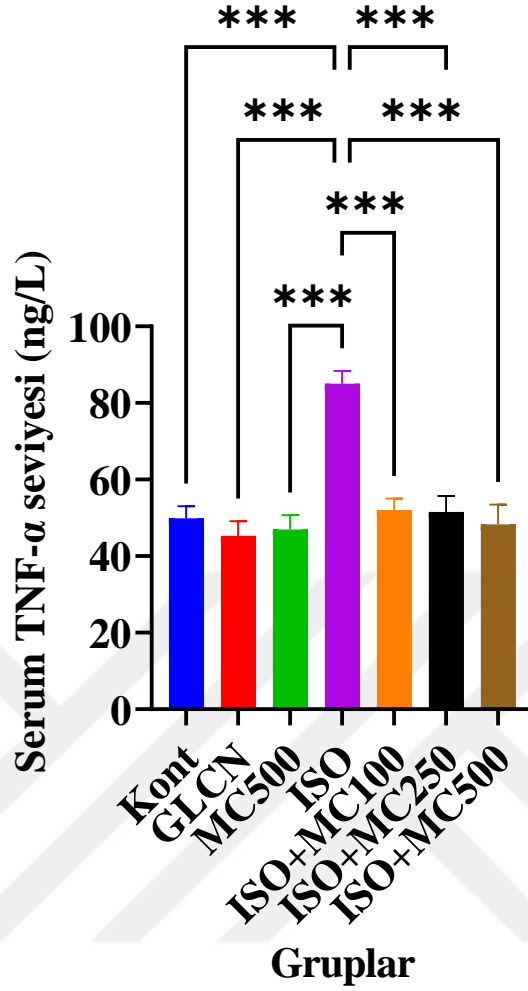
Gruplar serum TNF- α seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,001$) (Çizelge 4.7, Şekil 4.8).

Çizelge 4.7. *Momordica charantia* ekstraktının serum TNF- α seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
TNF- α (ng/L)	Kont	7	49,9*	3,2	47,2	54,6	<0,001
	GLCN	7	45,3*	3,8	42,3	51,9	
	MC500	7	47,0*	3,7	42,4	51,8	
	ISO	7	85,1	3,3	81,4	89,5	
	ISO+MC100	7	52,1*	3,0	47,6	55,9	
	ISO+MC250	7	51,5*	4,2	46,4	55,5	
	ISO+MC500	7	48,3*	5,2	43,1	56,7	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun TNF- α seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Çizelge 4.7, Şekil 4.8).



Şekil 17.8. *Momordica charantia* ekstraktının serum TNF- α seviyesi üzerine etkisi
 (***) $p < 0,0001$)

4.3.2. *Momordica charantia* ekstraktının serum CRP Seviyesi Üzerindeki Etkileri

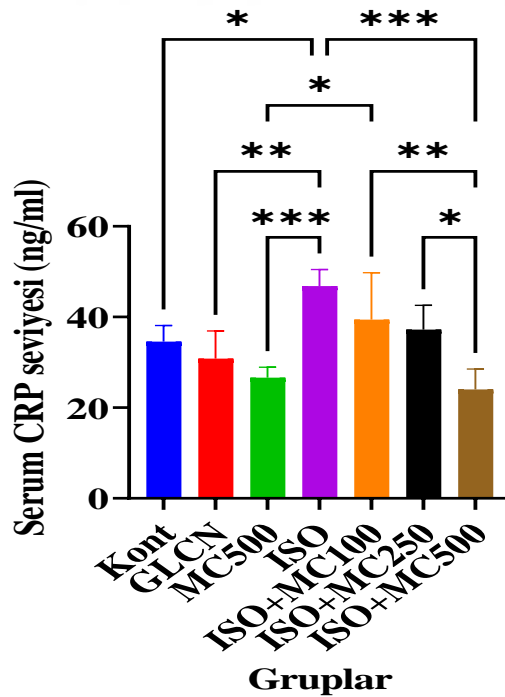
Gruplar CRP seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,001$) (Çizelge 4.8, Şekil 4.9). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun CRP seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla, $p = 0,030$, $p = 0,002$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$).

Çizelge 4.8. *Momordica charantia* ekstraktının serum CRP seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
CRP (ng/mL)	Kont	7	34,6*	3,6	29,8	38,8	<0,001
	GLCN	7	30,8*	6,1	22,9	36,4	
	MC500	7	26,6*#	2,3	25,4	30,7	
	ISO	7	46,8	3,7	42,3	52,1	
	ISO+MC100	7	39,4	10,4	24,9	50,9	
	ISO+MC250	7	37,2	5,4	32,1	46,2	
	ISO+MC500	7	24,0*# Δ	4,5	17,0	29,0	

(*ISO grubuna göre anlamlı; #ISO+MC100 SO grubuna göre anlamlı; Δ ISO+MC250 grubuna göre anlamlı)

MC500 grubunun serum CRP seviyesi ISO+MC100 grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,020$). Buna ek olarak ISO+MC500 grubunun serum CRP seviyesi ISO+MC100 ve ISO+MC250 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,003$ ve $p=0,020$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.8, Şekil 4.9).



Şekil 18.9. *Momordica charantia* ekstraktının serum CRP seviyesi üzerine etkisi

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$).

4.4. *Momordica charantia* EKSTRAKTININ ANTIÖKSİDAN VE LİPİT PEROKSİDASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-6 Seviyesi Üzerindeki Etkileri

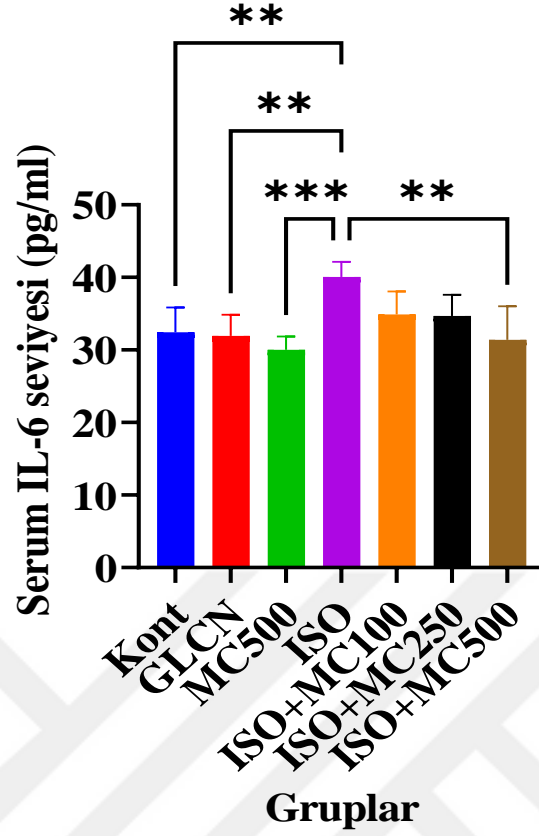
Gruplar IL-6 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P < 0,001$) (Çizelge 4.9, Şekil 4.10).

Çizelge 4.9. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-6 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
IL-6 (pg/mL)	Kont	7	32,5*	3,4	28,0	37,4	<0,001
	GLCN	7	31,9*	2,9	29,3	36,8	
	MC500	7	30,0*	1,9	28,2	32,9	
	ISO	7	40,1	2,1	37,8	42,8	
	ISO+MC100	7	34,9	3,2	30,5	37,8	
	ISO+MC250	7	34,7	2,9	31,2	39,3	
	ISO+MC500	7	31,4*	4,6	25,5	35,8	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun IL-6 seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel daha yüksek olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla, $p=0,010$, $p=0,005$, $p < 0,001$ ve $p=0,003$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Çizelge 4.9, Şekil 4.10).



Şekil 19.10. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-6 seviyesi üzerine etkisi (** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$).

4.4.2. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-10 Seviyesi Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

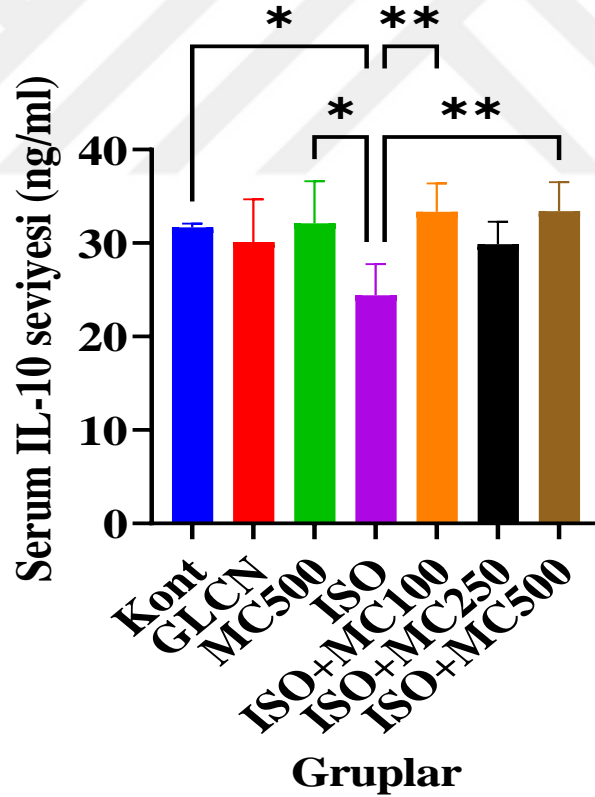
Gruplar IL-10 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P=0,003$) (Çizelge 4.10, Şekil 4.11). Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun IL-10 seviyesi değerleri Kont, MC500, ISO+MC100 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla, $p=0,030$, $p=0,020$, $p=0,0008$, $p=0,004$ ve $p=0,003$).

Çizelge 4.10. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-10 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
IL-10 (pg/mL)	Kont	7	31,7*	0,4	31,2	32,1	0,003
	GLCN	7	30,1	4,5	25,6	35,4	
	MC500	7	32,1*	4,5	25,8	36,8	
	ISO	7	24,4	3,3	21,6	29,3	
	ISO+MC100	7	33,4*	3,0	31,0	38,6	
	ISO+MC250	7	29,9	2,4	26,8	32,6	
	ISO+MC500	7	33,4*	3,1	29,5	36,3	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.10, Şekil 4.11).



Şekil 20.11. *Momordica charantia* ekstraktının serum IL-10 seviyesi üzerine etkisi

(* $p<0,05$ ve ** $p<0,01$).

4.4.3. *Momordica charantia* ekstraktının serum Nrf2 Seviyesi Üzerindeki Etkileri

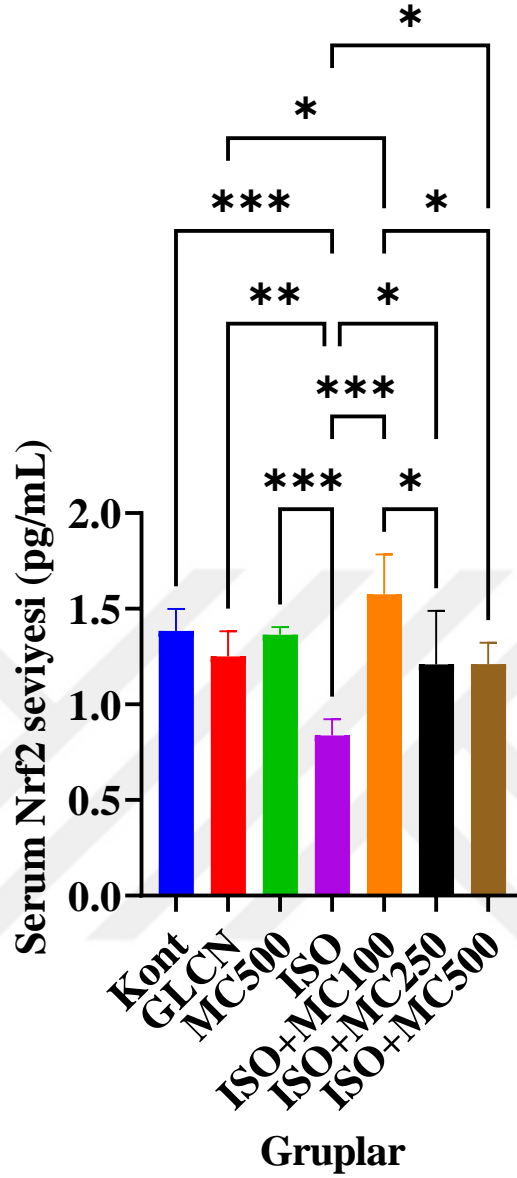
Gruplar Nrf2 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,001$) (Çizelge 4.11, Şekil 4.12).

Çizelge 4.11. *Momordica charantia* ekstraktının serum Nrf2 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Nrf2 (ng/mL)	Kont	7	1,39*	0,1	1,24	1,56	
	GLCN	7	1,25*#	0,1	1,11	1,42	
	MC500	7	1,36*	0,0	1,31	1,42	
	ISO	7	0,84	0,1	0,70	0,90	<0,001
	ISO+MC100	7	1,58*	0,2	1,36	1,83	
	ISO+MC250	7	1,21*#	0,3	0,97	1,69	
	ISO+MC500	7	1,21*#	0,1	1,09	1,38	

(*ISO grubuna göre anlamlı; #ISO+MC100 grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun ortalama serum Nrf2 seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,005$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,010$ ve $p=0,010$). Bunun aksine, ISO+MC100 grubunun Nrf2 seviyesi değerleri GLCN, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla, $p=0,040$, $p=0,020$ ve $p=0,020$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Çizelge 4.11, Şekil 4.12).



Şekil 21.12. *Momordica charantia* ekstraktının serum Nrf2 seviyesi üzerine etkisi

(*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).

4.4.4. *Momordica charantia* ekstraktının serum HO-1 Seviyesi Üzerindeki Etkileri

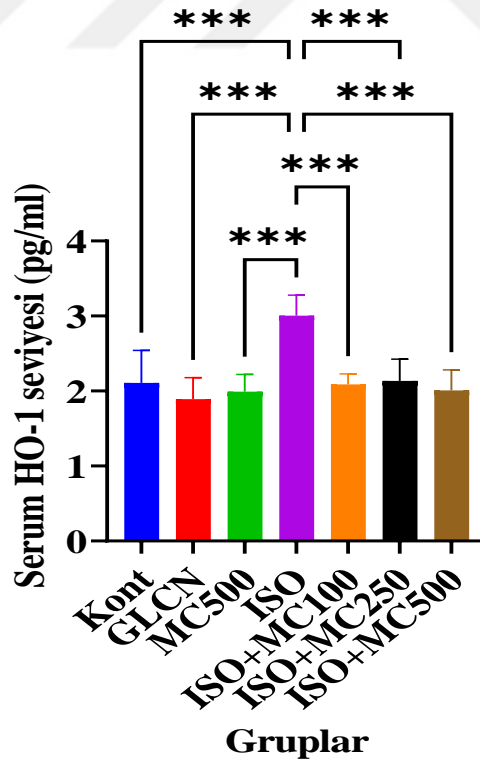
Gruplar HO-1 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi (P<0,001) (Çizelge 4.12, Şekil 4.13).

Çizelge 4.12. *Momordica charantia* ekstraktının serum HO-1 seviyesi üzerine etkisi ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
HO-1 (ng/mL)	Kont	7	2,11*	0,4	1,50	2,47	<0,001
	GLCN	7	1,89*	0,3	1,46	2,25	
	MC500	7	1,99*	0,2	1,75	2,31	
	ISO	7	3,01	0,3	2,74	3,30	
	ISO+MC100	7	2,09*	0,1	1,93	2,28	
	ISO+MC250	7	2,14*	0,3	1,75	2,47	
	ISO+MC500	7	2,01*	0,3	1,60	2,29	

(*ISO grubuna göre anlamlı)

Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, ISO grubunun ortalama serum HO-1 seviyesi değerleri Kont, GLCN, MC500, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Çizelge 4.12, Şekil 4.13).



Şekil 22.13. *Momordica charantia* ekstraktının serum HO-1 seviyesi üzerine etkisi

(*** $p < 0,001$).

4.5. *Momordica charantia* EKSTRAKTININ KAN GLUKOZ SEVİYESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar kan glukoz seviyesi bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($P<0,001$) (Çizelge 4.13, Şekil 4.14).

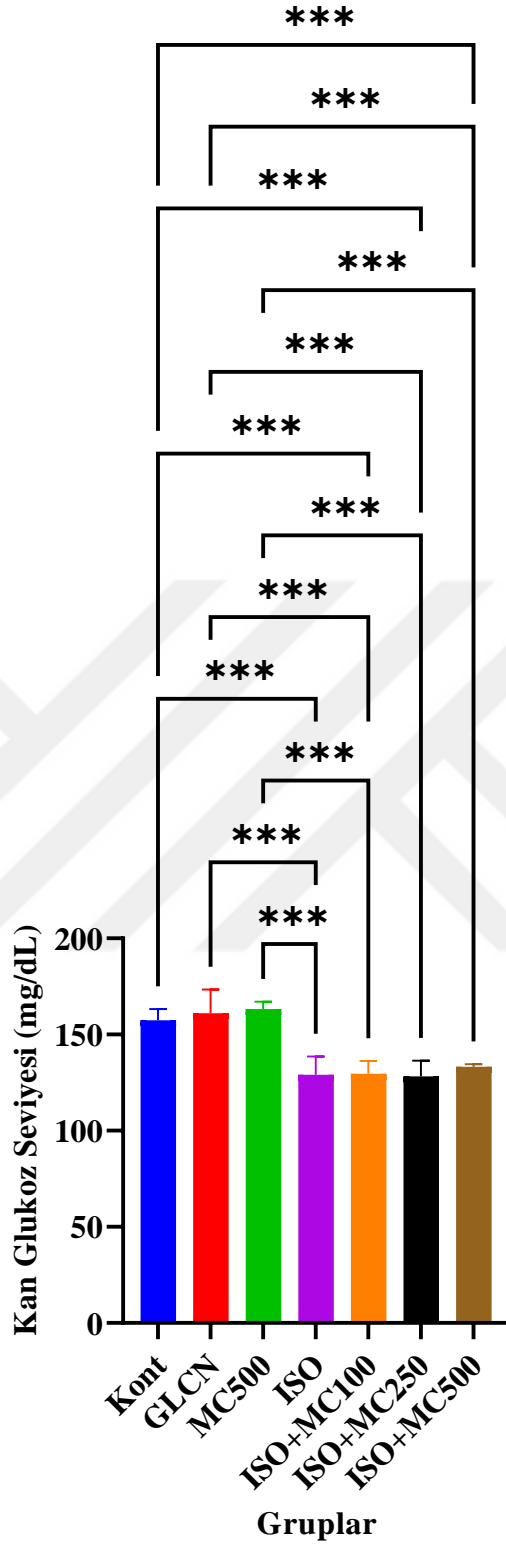
Sonuçlar daha ayrıntılı olarak incelendiğinde, Kont grubunun ortalama kan glukoz seviyesi değerleri ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Çizelge 4.13. *Momordica charantia* ekstraktının kan glukoz seviyesi üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Glukoz (mg/dL)	Kont	7	157,4	5,9	150	166	<0,001
	GLCN	7	161,0	12,4	144	174	
	MC500	7	163,2	3,9	157	167	
	ISO	7	129,0** [#] ^Δ	9,6	121	144	
	ISO+MC100	7	129,6** [#] ^Δ	6,6	122	136	
	ISO+MC250	7	128,2** [#] ^Δ	8,2	118	136	
	ISO+MC500	7	133,2** [#] ^Δ	1,3	132	135	

(*Kont grubuna göre anlamlı, [#]GLCN grubuna göre anlamlı, ^ΔM500 grubuna göre anlamlı)

GLCN grubunun ortalama kan glukoz seviyesi değerleri ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Benzer şekilde, MC500 grubunun ortalama kan glukoz seviyesi değerleri ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 23.14. *Momordica charantia* ekstraktının kan glukoz seviyesi üzerindeki etkileri

(***p<0,001)

4.6. *Momordica charantia* EKSTRAKTININ VÜCUT AĞIRLIĞI, KALP AĞIRLIĞI VE KALP AĞIRLIĞI-VÜCUT AĞIRLIĞI ORANI ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.6.1. *Momordica charantia* Ekstraktının Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

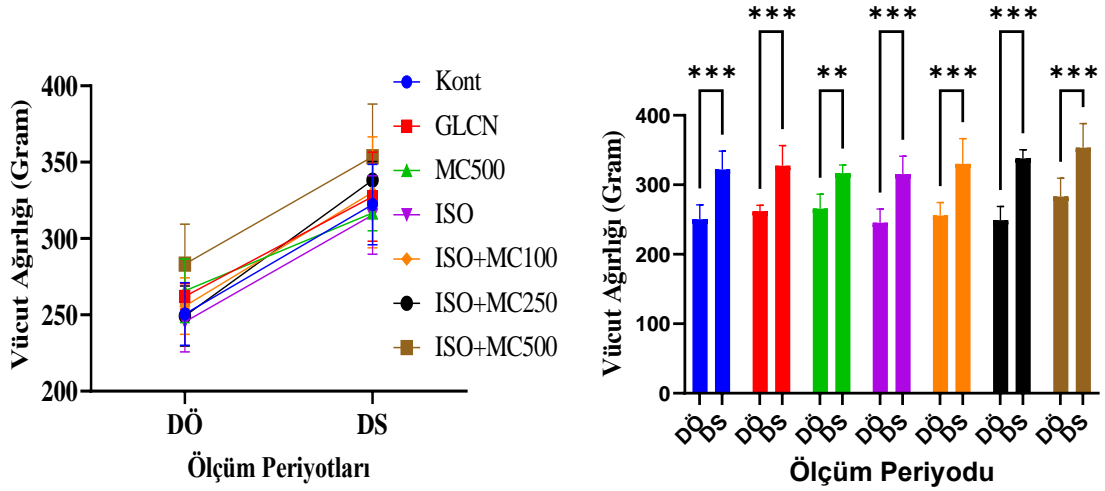
Gruplar kendi içinde deney öncesi ve deney sonrası ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,0001$) (Çizelge 4.14, Şekil 4.15).

Çizelge 4.14. *Momordica charantia* ekstraktının vücut ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Grup	Zaman	Ortalama (g)	SD	Minimum (g)	Maksimum (g)	P
Kont	DÖ	250,6	20,6	219	273	0,001
	DS	322,2	26,4	282	351	
GLCN	DÖ	262,0	8,4	250	270	0,001
	DS	327,4	29,2	300	358	
MC500	DÖ	265,8	20,8	243	282	0,008
	DS	316,8	11,7	304	326	
ISO	DÖ	245,4	19,7	219	266	<0,001
	DS	315,4	25,7	281	342	
ISO+MC100	DÖ	255,8	18,6	224	272	<0,001
	DS	330,2	36,3	282	384	
ISO+MC250	DÖ	249,2	19,7	222	275	<0,001
	DS	338,2	12,2	322	356	
ISO+MC500	DÖ	283,2	26,2	253	310	<0,001
	DS	353,6	34,5	319	393	

(DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde tüm grupların deney sonrası ağırlık ortalamaları deney öncesi ortalama ağırlık değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Çizelge 4.14, Şekil 4.15).



Şekil 24.15. *Momordica charantia* ekstraktının vücut ağırlığı üzerindeki etkileri (DÖ: Deney Öncesi; DS: Deney Sonu; **p<0,01 ve ***p<0,001)

4.6.2. *Momordica charantia* Ekstraktının Kalp Ağırlığı Üzerine Etkileri

Gruplar kalp ağırlıkları bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Çizelge 4.15 ve Şekil 4.16).

Çizelge 4.15. *Momordica charantia* ekstraktının kalp ağırlığı üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

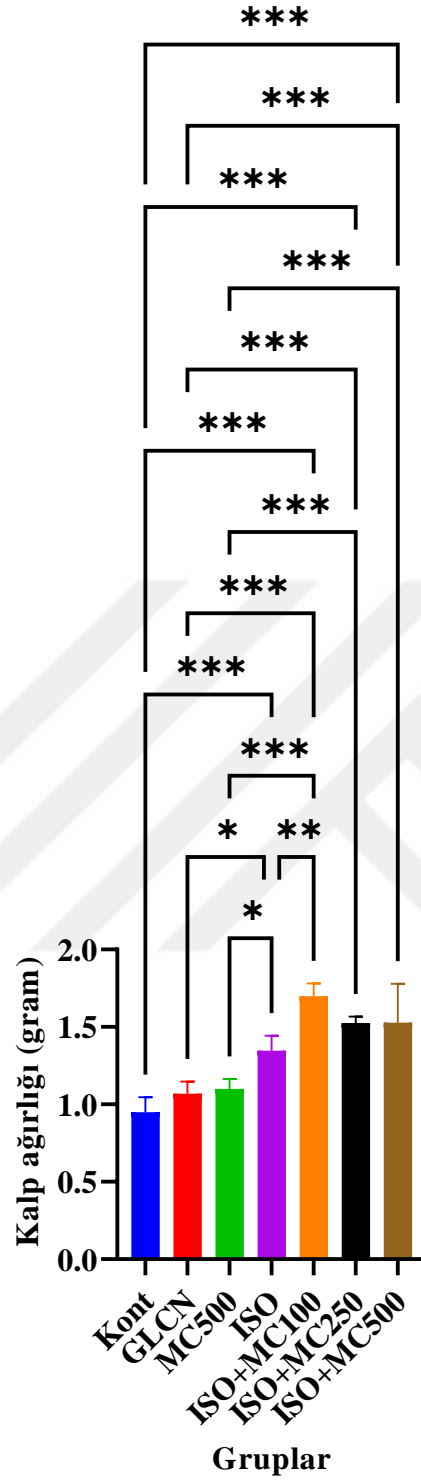
Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Kalp Ağırlığı (g)	Kont	7	0,95* [#] Δ	0,10	0,78	1,01	
	GLCN	7	1,07* [#] Δ	0,08	0,96	1,14	
	MC500	7	1,10* [#] Δ	0,06	0,99	1,15	
	ISO	7	1,35* [#] Δ ⁺	0,10	1,22	1,49	<0,001
	ISO+MC100	7	1,70	0,08	1,61	1,79	
	ISO+MC250	7	1,53	0,04	1,46	1,57	
	ISO+MC500	7	1,53	0,25	1,18	1,83	

(*Kont grubuna göre anlamlı, [#]GLCN grubuna göre anlamlı, ^{Δ} M500 grubuna göre anlamlı; ⁺ISO+MC100 grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Kont grubunun ortalama kalp ağırlığı ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi (p<0,001) (Çizelge 4.14 ve Şekil 4.15). Benzer şekilde, GLCN

grubunun ortalama kalp ağırlığı ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,020$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Buna ek olarak, MC500 grubunun ortalama kalp ağırlığı ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,040$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). ISO grubunun ortalama kalp ağırlığı ISO+MC100 grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($p=0,001$) Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$).





Şekil 25.16. *Momordica charantia* ekstraktının kalp ağırlığı üzerindeki etkileri (*p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).

4.6.3. *Momordica charantia* Ekstraktının Kalp Ağırlığı/Vücut Ağırlığı İndeksi Üzerine Etkileri

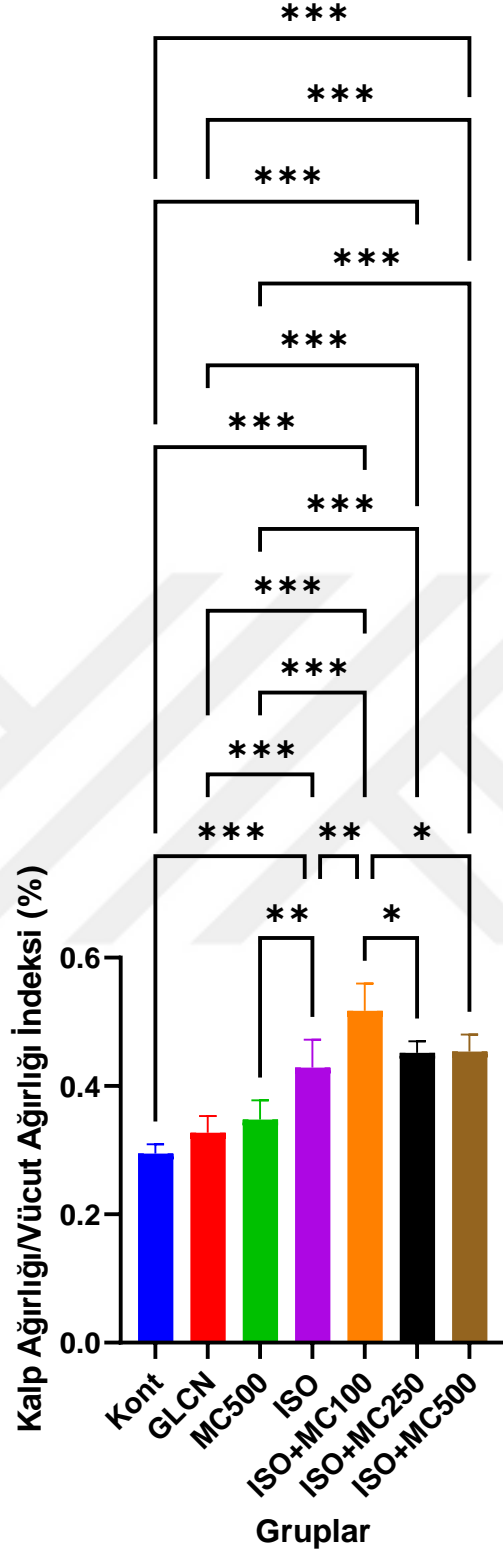
Gruplar kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi bakımından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.17).

Çizelge 4.16. *Momordica charantia* ekstraktının kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi üzerindeki etkileri ve grupların karşılaştırılmasına ait P değeri

Parametre	Gruplar	N	Ort	SD	Min	Maks	P
Kalp Ağırlığı/ Vücut Ağırlığı Oranı (%)	Kont* [#] Δ	7	0,29	0,01	0,28	0,32	
	GLCN* [#] Δ	7	0,33	0,03	0,30	0,37	
	MC500* [#] Δ	7	0,35	0,03	0,30	0,38	
	ISO* [#] Δ ⁺	7	0,43	0,04	0,39	0,50	<0,001
	ISO+MC100	7	0,52	0,04	0,46	0,57	
	ISO+MC250 ⁺	7	0,45	0,02	0,43	0,48	
	ISO+MC500 ⁺	7	0,45	0,03	0,43	0,49	

(*Kont grubuna göre anlamlı, [#]GLCN grubuna göre anlamlı, ^{\Delta}MC500 grubuna göre anlamlı; ⁺ISO+MC100 grubuna göre anlamlı)

Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Kont grubunun kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$) (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.17). Benzer şekilde, GLCN grubunun kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Buna ek olarak, MC500 grubunun kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi ISO, ISO+MC100, ISO+MC250 ve ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). ISO+MC100 grubunun kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi ISO, ISO+MC250, ISO+MC500 gruplarına göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,001$). Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p>0,05$)



Şekil 26.17. *Momordica charantia* ekstraktının kalp ağırlığı/vücut ağırlığı indeksi üzerindeki etkileri (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$)

5.TARTIŞMA

MI genellikle kalp krizi olarak kabul edilmektedir ve koroner arter yoluyla kalbe giden kan akışı engellendiğinde ortaya çıkar ve geri dönüşü olmayan yaralanma veya miyokardiyal hasara neden olur [311]. Sentetik bir katekolamin-adrenerjik agonisti olan ISO'nun, MI benzeri miyokard nekrozuna neden olduğu, lipit peroksidasyonunu arttırdığı ve antioksidanları tükettiği, kalp fonksiyon bozukluklarına ve insan MI'sıyla karşılaştırılabilir olarak tanımlanan miyokardın histolojik değişimine yol açtığı bulunmuştur [312, 313]. Hayvanlarda ISO uygulanmasından kaynaklanan kalp kasındaki çok sayıda patofizyolojik ve histolojik değişikliklerin, insanlardakilerle karşılaştırılabilir olduğu yapılan çalışmalarla açıklanmıştır [313].

Eksojen antioksidanların eklenmesi veya vücudun antioksidan savunmasının güçlendirilmesinin, miyokardiyal yaralanmalardan ve MI'ya neden olabilecek diğer hasarlardan kaynaklanan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve oksidatif stresle mücadelede güçlü yaklaşımlar olduğu düşünülmektedir [314]. Modern ilaçlar MI'nın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilirken, genellikle çeşitli yan etkilere neden olurlar [315]. MI tedavisi için bitkisel kardiyoprotektif ajanların araştırılması halen devam etmektedir. Birkaç rapor, ISO'nun neden olduğu MI'nin, normal hemostaz redoks durumundaki bozukluklar yoluyla meydana geldiğini, bunun da kalp hücrelerine zarar veren peroksitlerde ve serbest radikallerde artışa yol açtığını doğrulamıştır [316], [317], [318]. Serbest radikal temizleyiciler ve antioksidan enzim takviyeleri, enfarktüs boyutunu sınırlayabilir, kardiyak fonksiyon bozukluğunu azaltabilir ve MI'nın ilerlemesini sınırlayabilir [319], [320]. Ayrıca kalp dokuları antioksidan enzimlerin düşük aktivitesi nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır [321].

Cucurbitaceae familyasından *Momordica charantia*, popüler bir bitkidir ve anti-inflamatuvar, anti-tümör, anti-viral, hipolipidemik ve anti diyabetik etkileriyle bilinmektedir [322], [323]. *M. charantia*'nın polisakkarit ekstraktı, anti-ülser, anti-viral, immünomodülatör ve antioksidan aktivite gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, *M. charantia* polisakkaritlerinin (MCP), ISO'nun neden olduğu MI'lı sıçanlarda endotel disfonksiyonu üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Bu yüzden popüler, ulaşılabilirliği kolay olan, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinen *Momordica charantia*'nın sıçanlarda ISO ile oluşturulmuş akut MI ile ilgili çalışmalarının literatürde yeterli düzeyde olmaması deneysel modelimizin oluşturulmasında katkı

sağlamıştır.

ISO uygulanan sıçanlarda kalp ağırlığının vücut ağırlığına oranındaki artışlar, kas içi boşluktaki su içeriğindeki artışlara (yani ödem) bağlanabilir [324]. Su içeriğindeki %1'lik bir artış, kalp fonksiyonunda %10'luk bir azalmaya neden olabilir [325]. ISO kaynaklı MI'lı sıçanlarda kalp ağırlığında ve kalp ağırlığının vücut ağırlığına oranında artışlar görülmüştür; fakat MCP ile ön tedavi bu artışları önemli ölçüde inhibe ettiği gözlemlenmiştir [161]. Bunun aksine çalışmamızda MC uygulanan grupların kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı indeksi ISO grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum muhtemelen MI'ın akut etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan kas kütleindeki azalmanın MC uygulamasıyla bu durumu tersine çevirmesi yani hipertrofi meydana getirmesine bağlı olabilir. Çalışmamızda histolojik değerlendirme yapılmadığı için histolojik bulgularla karşılaştırma yapılamamıştır.

Ofuegbe ve arkadaşları yaptığı çalışmada elektrokardiyografik değerlendirme, alloksanla tetiklenen diyabetik sıçanların kalp hızında kontrol sıçanlarına kıyasla önemli bir azalma olduğunu ortaya çıkarmış; MC ve glibenklamid takviyesi, diyabetik sıçanlara göre kalp hızında (normale yakın değerlere yakın) önemli bir artış üreterek bu etkiyi iyileştirmiştir. Bu da alloksanla tetiklenen diyabetik sıçanlarda kontrol sıçanlarına göre P süresi, PR aralığı, QRS süresi, QT aralığı, düzeltilmiş QT (Bazett) aralığı ve R amplitüdünde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. MC ve glibenklamid takviyesi, diyabetik gruba göre bu elektrokardiyografik parametrelerde (normale yakın değerlere kadar) önemli bir azalmaya neden olarak bu elektrokardiyografik anormallikleri iyileştirmiştir [326]. Literatürde doğrudan MI ile MC arasında çalışma bulunmadığından dolayı benzer çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Yukarıda belirtildiği gibi çalışmamızda da R dalga genliği ortalaması MC ile tedavi edilen gruplarda (ISO+MC100, ISO+MC250, ISO+MC500) model oluşturulan gruba (ISO) kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. MC uygulanan gruplarda R dalga genliğinin ISO uygulanan gruba göre daha yüksek çıkması büyük olasılıkla MC'nin kalp kası hücresi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Buna ek olarak, ISO'nun neden olduğu kalp yetmezliğini kompanse etmek amacıyla MC uygulanan gruplarda kalp frekansında artış gözlemlenmiştir. Mevcut çalışmada ISO uygulamasının neden olduğu T dalga genliği ve ST segment elevasyonundaki artış MC uygulamasıyla normal seviyelere inmiştir. ISO uygulaması subendokarddan başlayıp subepikarda doğru iskemi ve sonrasında lezyona neden olmaktadır. Dolayısıyla T dalgasındaki yükselme iskemiye bağlı olarak ortaya çıkarken ST segmentindeki yükselme lezyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla MC

uygulanan gruplarda büyük olasılıkla iskemik durumu engellemekte ve bunun sonucu olarak lezyonun gelişimini engellemiş olabilir.

Miyokardın yaklaşık %20'sinin MB formunda CK (CK-MB) içermesi, CK-MB ölçümünü AMI tanısına yönelik verileri desteklemek açısından çok faydalı hale getirerek hastaların yaşam kalitesini artırır ve birçok ülkede sağlık harcamalarını azaltır [305]. Prasesti ve arkadaşlarının *Spirulina Platensis*, MC meyveleri ve bunların kombinasyon ekstraktlarının kardiyoprotektif etkilerine ilişkin bulgularına göre, *Spirulina Platensis* ve MC meyvelerinin kombinasyon ekstraktları, izoproterenol kaynaklı MI olan sıçanlarda en büyük kardiyoprotektif etkiyi sağlamıştır. CK ve CK-MB seviyeleri *Spirulina Platensis* ve MC meyve ekstraktlarının kombinasyonu ile düşürülebilir [327]. Cui ve arkadaşları radyasyon sonrası kalp hasarını izlemek için CK-MB miyokard hasarının biyobelirtecini test etmiştir. Işınlanmayan ve MC ile tedavi edilen farelerle karşılaştırıldığında ışınlanmış farelerde CK-MB seviyelerinde değişikliklerin istatistiksel anlamlılık gösterdiği gözlemlenmiştir [306]. Prasesti ve arkadaşları MC meyve ekstraktını, izoproterenol ile indüklenen sıçanlarda CK-MB serumuna karşı değerlendirmiştir. MC meyve ekstraktının, sıçanlarda izoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsünden sonra serumdaki CK-MB artışını düşürdüğünü göstermiştir [328]. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak MC ile tedavi edilen gruplarda (ISO+MC100, ISO+MC250, ISO+500) CK-MB seviyesi değerleri tedavi edilmeyen gruba (ISO) göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

cTn-I değeri ile ilgili literatür incelemesi yapıldığında MC ile çalışmalarına rastlanmaması sebebiyle cTn-T değeri ile karşılaştırma yapılmıştır. Cui ve arkadaşları radyasyon sonrası kalp hasarını izlemek için cTn-T miyokard hasarının biyobelirtecini test etmiştir. Işınlanmayan ve MC ile tedavi edilen farelerle karşılaştırıldığında ışınlanmış farelerde cTn-T ekspresyon seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir [306]. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmaya paralel olarak serum kardiyak biyomarkerı olarak artan cTn-I düzeyleri MC ile tedavi edilen gruplarda (ISO+MC100, ISO+MC250, ISO+500) tedavi edilmeyen gruba (ISO) göre düşük olduğu saptanmıştır.

Akhtar ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MC ile tedavi edilen normal ve alloxan-diyabetik erkek albino tavşanların kan glukoz seviyelerine bakılmıştır. Normal tavşanlarda 0,25 g/kg MC'nin kan glukoz seviyesini anlamlı düzeyde düşürmediği ancak 0,5 g/kg, 1,0 g/kg ve 1,5 g/kg MC'nin kan glukoz seviyelerinde anlamlı düzeyde düşüşe neden olduğu; diyabetik tavşanlarda 0,25 g/kg ve 0,5 g/kg MC'nin kan glukoz seviyelerinde anlamlı bir düşüşe neden olmadığı fakat 1,0 ve 1,5 g/kg MC kan glukoz

seviyelerinde anlamlı düzeyde düşüşler oluşturmuştur [329]. Ali ve arkadaşlarının çalışmasında MC posa suyunun normal sıçanlarda açlık kan glukoz ve tokluk kan glukoz seviyelerini düşürdüğü; Tip 1 Diyabetli model sıçanlarda açlık kan glukoz ve tokluk kan glukoz seviyelerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir [330]. Rohajati ve arkadaşları yaptığı çalışmada MC'nin STZ ile hiperglisemi olan model sıçanlarda kan glukoz düzeyi üzerindeki etkisini incelemiştir. MC ile tedavi olan hiperglisemi grubunun kan glukoz seviyesinde normal kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüş meydana gelmiştir [331]. Literatürde MC'nin kan glukoz seviyesini düşürdüğü belirlenmiştir. Nitekim mevcut çalışmada da belirtilen çalışmalara uyumlu olarak ISO ve MC içeren gruplarda kan glukoz seviyesinin düştüğü ortaya konmuştur. ISO ve MC uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre azalmış kan glukoz seviyesinin nedeni büyük olasılıkla sempatik sistemin aşırı aktivitesine bağlı olarak sindirim sisteminde emilimin azalması sonucu olabilir.

Perera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; MC'den izole edilen bileşiklerin proinflamatuvar IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu azalttığı vurgulanmıştır [332]. Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MC grubunun, aterosklerotik plak alanını ve aterosklerotik plaklardaki kollajen liflerinin içeriğini azalttığı ve aortlarda IL-6 ekspresyonlarını da azalttığı gözlemlenmiştir [333]. Ji ve arkadaşları MC'nin IBS'de TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerini düşürmek için IL-10 ekspresyonunu arttırdığını ortaya çıkarmıştır [292]. Rais ve arkadaşları MC'nin miyeloperoksidaz (MPO), TNF- α ve IL-6'nın azaltılması yoluyla gastrik inflamasyonu baskıladığını; glutatyon ve katalaz aktivitesini arttırmasıyla birlikte lipid peroksidlerin inhibisyonu yoluyla gastrik oksidatif stresi önlediği sonucunu çıkarmışlardır [271]. Wang ve arkadaşları MC'nin ülseratif kolitte antioksidan koruma özelliğini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada MC, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerini önemli ölçüde inhibe ettiğini ve fare serumunda IL-10 seviyesini yükselttiğini gözlemlenmişlerdir. Bu, antioksidan korumanın MC'nin ülseratif kolit üzerinde etkili olması için önemli bir araç olduğunu ve MC'nin çeşitli oksidatif stres kaynaklı hastalıkların tedavisinde uygulanabilecek potansiyel bir ilaç olabileceğini düşündürmüştür [334]. Rais ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda izoproterenol (ISP) kullanılarak miyokard enfarktüsü oluşturulmuştur. 25 gün boyunca M. charantia polisakkaritleri (MCP; 150 veya 300 mg/kg) ile yapılan ön tedavi, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6), inflamatuvar belirteçlerin (nitrik oksit, miyeloperoksidaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunu azaltmıştır [161]. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak antioksidan ve lipid peroksidasyon durumunun bir

göstergesi olarak azalan TNF- α seviyesi değeri MC ile tedavi edilen gruplarda (ISO+MC100, ISO+MC500, ISO+MC250) tedavi edilmeyen model gruba (ISO) kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu, IL-6 seviyesi değerinin ISO+MC500 grubunda ISO grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu ve antioksidan ve lipit peroksidasyon durumunun bir göstergesi olarak artan IL-10 seviyesi değerleri ISO+MC100 ve ISO+MC500 gruplarında ISO grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Mevcut çalışmadaki bu durum MC'nin proinflamatuvar olan IL-6'yı ve TNF- α 'nın seviyesini azaltıp, bir antiinflamatuvar olan IL-10 seviyesini arttırarak miyokardiyal hasara karşı protektif özellik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

C-reaktif protein (CRP), iltihaplanma, enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. Parikh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP düzeyi, normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında model kontrol grubunda CRP düzeyinde önemli bir artış ortaya çıkarırken, MC (200 mg/kg) ile tedavi, model kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeyindeki bu değişiklikleri tersine çevirmiştir. Böylece MC'nin antioksidan aktivitesine atfedilebilecek iskemik reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [295]. Başka bir çalışma, alloksan kaynaklı hayvan modeli kullanarak *Momordica charantia*'nın yaprak ekstraktının kardiyotoksositeye karşı antioksidatif ve kardiyoprotektif yeteneklerini ortaya koymuştur. *Momordica charantia*'nın yaprak ekstraktının iyileştirici etkisi, beş gruba (A-E) bölünmüş 50 sıçanda alloksan kaynaklı kalp hasarında araştırılmıştır; grup A kontrol, grup B toksik madde grubu, grup C glibenklamid tedavisi alan grup, grup D ve E 28 gün boyunca sırasıyla 200 ve 400 mg/kg dozlarında ekstratlar alan gruptur. Histopatolojik değişiklikler, serum kalp hasarı belirteçleri, oksidatif durum, kan basıncı, elektrokardiyogram ve CRP parametreleri ile değerlendirilmiştir. Kalp kesitleri, toksik madde grubuyla karşılaştırıldığında kardiyak mimaride hafif bir bozulma ortaya çıkarırken ekstraktla tedavi edilen gruplarda CRP ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bitki ekstraktı antioksidan ve antiinflamatuvar etkiler sergilemiş ve böylece bitkinin bitkisel nutrasötikler için iyi bir doğal kaynak olduğunu öne süren kardiyo koruyucu özellik ortaya çıkarmıştır [326]. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara paralel olarak inflamatuvar göstergesi olarak artan serum CRP seviyesi değerleri ISO+MC500 grubunda ISO grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Buna ek olarak ISO+MC500 grubunun serum CRP seviyesi ISO+MC100 ve ISO+MC250 gruplarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Oksidatif stres, çeşitli hücre içi antioksidanları, faz II detoksifiye edici enzimleri ve ROS'a karşı koymak ve hücrel homeostaziyi korumak için ksenobiyotikleri detoksifiye eden

proteinleri düzenleyen NRF2 aracılığıyla yönetilir [335], [336]. Rais ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda, diyabetle ilişkili oksidatif strese bağlı olarak HO-1 protein düzeyinin arttığını ifade etmişlerdir. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanların MCP ile tedavisi, Nrf2 ifadesinin aktivasyonu yoluyla HO-1 ifadesini azaltmıştır [335]. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MC'nin, HaCaT keratinositlerindeki HO-1 seviyesini azalttığını bildirmişlerdir [251]. Yapılan başka bir çalışmada MC ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda antioksidan enzimleri önemli ölçüde artış olduğu ayrıca diyabetik tedavi uygulanmayan sıçanlarla karşılaştırıldığında Nrf2'nin ekspresyonunda önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir [268]. Mevcut çalışmada yukarıdaki çalışma ile uyumlu olarak MC uygulamasının antioksidan ve lipid peroksidasyon durumunun bir göstergesi olan Nrf2 seviyesini arttırdığı ve HO-1 seviyesini ise azalttığını göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamız MC'nin proinflamatuvar veya inflamatuvar biyobelirteçleri olan IL-6, TNF- α ve CRP seviyelerini azaltıp, bir antiinflamatuvar olan IL-10 seviyesini arttırarak miyokardiyal hasara karşı protektif özellik gösterdiğini; Nrf2'nin aktivasyonunu arttırıp HO-1 seviyesini düşürmesi lipid peroksidasyona karşı koruyucu bir antioksidan özellik gösterdiğini ortaya koymuştur. MC'nin EKG'de R dalga genliği ortalamasını arttırması büyük olasılıkla kalp kası hücresi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu; T dalga genliği ve ST segment elavasyonundaki artışları normal seviyelere indirmesi büyük olasılıkla iskemik durumu engellemekte ve bunun sonucu olarak lezyonun gelişimini de engellediğini düşündürmektedir. Çalışma sonucunda EKG bulguları, proinflamatuvar, antiinflamatuvar, antioksidatif, kardiyak biyobelirteç seviyesi değerlerine göre MC'nin kardiyoprotektif özelliği olabileceği görülmüştür. *Momordica chrantina*'nın alternatif bir tedavi seçeneği olarak sunulabilmesi için daha fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

- [1]. Aniza, I., Nurmawati, A., Hanizah, Y., & Ahmad Taufik, J., "Modifiable risk factors of cardiovascular disease among adults in rural community of Malaysia: a cross sectional study", *Malaysian Journal of Public Health Medicine*, c. 16, sayı:1, ss. 53-61, 2016.
- [2]. Minicucci, M. F., Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A., "Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment", *Clinical cardiology*, c. 34, sayı. 7, ss. 410-414, 2011.
- [3]. Deckert, A., Winkler, V., Meisinger, C., Heier, M., & Becher, H., "Myocardial infarction incidence and ischemic heart disease mortality: overall and trend results in repatriates, Germany", *The European Journal of Public Health*, c.24, sayı. 1, ss. 127-133, 2014.
- [4]. Hu, J., Zhang, Y. X., Wang, L., Ding, L., Huang, G. Y., Cai, G. W., & Gao, S., "Protective effects of Xinji' erkang on myocardial infarction induced cardiac injury in mice". *BMC complementary and alternative medicine*, c. 17, sayı. 1, ss. 1-12, 2017.
- [5]. Thygesen, K., Alpert, J. S., & Jaffe, A. S., "Third universal definition of myocardial infarction", *Journal of the American College of Cardiology*, c. 60, sayı. 16, ss. 1581-1598, 2012.
- [6]. Hollander, M. R., de Waard, G. A., Konijnenberg, L. S., Meijer-van Putten, R. M., van den Brom, C. E., Paauw, N., ... & Van Royen, N., "Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction", *PLoS One*, c.11, sayı.7, ss. e0157233, 2016.,
- [7]. Lu, L., Liu, M., Sun, R., Zheng, Y., & Zhang, P., "Myocardial infarction: symptoms and treatments", *Cell biochemistry and biophysics*, c.72, ss. 865-867, 2015.
- [8]. Valensi, P., Lorgis, L., & Cottin, Y., "Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature", *Archives of cardiovascular diseases*, c. 104, sayı. 3, ss. 178-188, 2011.
- [9]. Reddy, K., A. Khaliq, & R.J. Henning, "Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction", *World journal of cardiology*, c. 7, sayı. 5, ss. 243, 2015.
- [10]. Saranya, S., Baskaran, R., Poornima, P., & Vijaya Padma, V., "Berbamine ameliorates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats", *Journal of Cellular Biochemistry*, c. 120 sayı.3, ss. 3101-3113, 2019.
- [11]. Habicht, S. D., Kind, V., Rudloff, S., Borsch, C., Mueller, A. S., Pallauf, J., ... & Krawinkel, M. B., "Quantification of antidiabetic extracts and compounds in bitter gourd varieties", *Food chemistry*, c. 126, sayı.1, ss. 172-176, 2011.

- [12]. Jia, S., Shen, M., Zhang, F., & Xie, J., "Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities", *International journal of molecular sciences*, c. 18, sayı.12, ss. 2555, 2017.
- [13]. Polito, L., Bortolotti, M., Maiello, S., Battelli, M. G., & Bolognesi, A., "Plants producing ribosome-inactivating proteins in traditional medicine", *Molecules*, c. 21, sayı.11, ss. 1560, 2016.
- [14]. Dans, A. M. L., Villarruz, M. V. C., Jimeno, C. A., Javelosa, M. A. U., Chua, J., Bautista, R., & Velez, G. G. B., "The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies", *Journal of clinical epidemiology*, c. 60 sayı. 6, ss. 554-559, 2007.
- [15]. Gürdal, B. & Ş. Kültür, "An ethnobotanical study of medicinal plants in Marmaris (Muğla, Turkey)", *Journal of ethnopharmacology*, c. 146 sayı.1, ss. 113-126, 2013.
- [16]. Hove, J. R., Köster, R. W., Forouhar, A. S., Acevedo-Bolton, G., Fraser, S. E., & Gharib, M., "Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis", *Nature*, c. 421, sayı.6919, ss. 172-177, 2003.
- [17]. Whitaker, R.H., "Anatomy of the heart", *Medicine*, c. 38, sayı. 7, ss. 333-335, 2010.
- [18]. Mahadevan, V.J., "Anatomy of the heart", *Medicine*, c. 36, sayı. 2, ss. 43-47, 2018.
- [19]. Schoen, F.J., "Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering", *Circulation*, c.118, sayı. 18, ss. 1864-1880, 2008.
- [20]. Balachandran, K., P. Sucusky, & A.P. Yoganathan, "Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification", *International journal of inflammation*, 2011.
- [21]. Loffredo, C.A., "Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors", *American journal of medical genetics*, c.97, sayı. 4, ss. 319-325, 2000.
- [22]. LaHaye, S., J. Lincoln, & V.J.C.c.r. Garg, "Genetics of valvular heart disease", *Current cardiology reports*, c. 16, ss. 1-9, 2014.
- [23]. Nkomo, V.T., "Burden of valvular heart diseases: a population-based study", *Lancet*, c.368, sayı. 9540, ss. 1005-1011, 2006.
- [24]. Update, A. S., "Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association", *Circulation*, c. 141, sayı. 9, ss. e139-e596, 2020.
- [25]. Alfieri, O. & A.J.C.C. Vahanian, "The year in cardiology 2016: valvular heart disease", *Cardiologia Croatica*, c. 12, sayı. 5-6, ss. 191-199, 2017.
- [26]. Ali, S., Destaw, Z., Misganaw, A., Worku, A., Negash, L., Bekele, A., ... & Mirkuzie, A. H., "The burden of injuries in Ethiopia from 1990-2017: evidence from the global

- burden of disease study", *Injury epidemiology*, c.7, ss. 1-11, 2020.
- [27]. Fernandes, J.C. & G.C. Collaborators, "Erratum: Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study", *The Lancet*, c. 392, sayı. 10160, ss. 2170-2170, 2018.
- [28]. Adeyi, O., O. Smith, & S. Robles, "Public policy and the challenge of chronic noncommunicable diseases", *World Bank Publications*, 2007.
- [29]. Consumption, W.E., "WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption: Second Report", *World Health Organization*, 2007.
- [30]. Organization, W.H., "Mongolian STEPS Survey on the prevalence of noncommunicable disease risk factors 2006", *WHO Regional Office for the Western Pacific*, 2008.
- [31]. Organization, W.H., "Noncommunicable disease and poverty: the need for pro-poor strategies in the Western Pacific Region: a review", 2007.
- [32]. Violence, W.H.O., I. Prevention, & W.H. Organization, "Global status report on road safety: time for action", *World Health Organization*, 2009.
- [33]. Beaglehole, R. & R., Bonita, "Global public health: a scorecard", *The Lancet*, c. 372, sayı. 9654, ss. 1988-1996, 2008.
- [34]. Leeder, S., Raymond, S., Greenberg, H., Liu, H., & Esson, K., "A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies", *Columbia University*, c.19, 2004.
- [35]. Akman, M. & S.J., Civek, "Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi", *The Journal of Turkish Family Physician*, c. 13, sayı. 1, ss. 21-28, 2022.
- [36]. Shopland, D.R., "Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking", *Environmental health perspectives*, c.103, ss 131-142, 1995.
- [37]. Hu, F.B., "Globalization of food patterns and cardiovascular disease risk", *Am Heart Assoc*, ss. 1913-1914, 2008.
- [38]. Chapman, A.R., P.D. Adamson, & N.L. Mills, "Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice", *Heart*, c. 103, sayı. 1, ss. 10-18, 2017.
- [39]. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D., "Executive group on behalf of the joint European society of cardiology (ESC)/American college of cardiology (ACC)/American heart association (AHA)/World heart federation (WHF) task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction",

Circulation, c. 138, sayı. 20, ss. e618-e651, 2018.

- [40]. Van de Werf, F., Ardissino, D., Betriu, A., Cokkinos, D. V., Falk, E., Fox, K. A., ... & Wijns, W., "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation", *European heart journal*, c. 24, sayı. 1, ss. 28-66, 2003.
- [41]. Mendis, S., "Global progress in prevention of cardiovascular disease", *Cardiovascular diagnosis and therapy*, ss. S32, 2017.
- [42]. Jayaraj, J. C., Davatyan, K., Subramanian, S. S., & Priya, J., "Epidemiology of myocardial infarction", *Myocardial Infarction*, c. 10, 2019.
- [43]. Gupta, R., I. Mohan, & J. Narula, "Trends in coronary heart disease epidemiology in India", *Annals of global health*, c. 82, sayı. 2, ss. 307-315, 2016.
- [44]. Balibrea, J. L., Bullon, A., De La Fuente, A., De La Alarcon, A., Fariñas, J., Collantes, P., ... & Sanchez, F., "Myocardial ultrastructural changes during extracorporeal circulation with anoxic cardiac arrest and its prevention by coronary perfusion. Experimental study", *Thorax*, c. 30, sayı. 4, ss. 371-381, 1975.
- [45]. Pasotti, M., F. Prati, & E. Arbustini, "The pathology of myocardial infarction in the pre- and post-interventional era", *Heart*, c. 92, sayı. 11, ss. 1552-1556, 2006.
- [46]. Buja, L.M., "The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria", *Texas Heart Institute Journal*, c. 40, sayı. 3, ss. 221, 2013.
- [47]. Hashmi, S. & S. Al-Salam, "Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison", *International journal of clinical and experimental pathology*, c. 8, sayı. 8, ss. 8786, 2015.
- [48]. Gregoratos, G., "Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients", *The American journal of geriatric cardiology*, c. 10, sayı. 6, ss. 345-347, 2001.
- [49]. Jaffe, A.S. & F.S. Apple, "The third universal definition of myocardial infarction-moving forward", *Clinical chemistry*, c. 58, sayı. 12, ss. 1727, 2012.
- [50]. Cheng, J.W., "Recognition, pathophysiology, and management of acute myocardial infarction", *American journal of health-system pharmacy*, c. 58, sayı. 18, ss. 1709-1718, 2001.
- [51]. Fathima, S.N., "An Update on Myocardial Infarction", *Current Research and Trends in Medical Science and Technology*, c. 1, 2021.
- [52]. Lee, T.H. & L. Goldman, "Evaluation of the patient with acute chest pain", *New England Journal of Medicine*, c. 342, sayı. 16, ss. 1187-1195, 2000.
- [53]. Hwang, C. & J.T. Levis, "ECG diagnosis: ST-elevation myocardial infarction", *The Permanente Journal*, c. 18, sayı. 2, ss. e133, 2014.

- [54]. Morris, F. & W.J. Brady, "ABC of clinical electrocardiography: acute myocardial infarction—part I", *Bmj*, c. 324, say1. 7341, ss. 831-834, 2002.
- [55]. Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., ... & Haaf, P., "Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin", *Internal and emergency medicine*, c. 12, ss. 147-155, 2017.
- [56]. Guttman, M. A., Dick, A. J., Raman, V. K., Arai, A. E., Lederman, R. J., & McVeigh, E. R., "Imaging of myocardial infarction for diagnosis and intervention using real-time interactive MRI without ECG-gating or breath-holding", *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, c. 52, say1. 2, ss. 354-361, 2004.
- [57]. Laissy, J.-P. & J. Garot, "Non-invasive imaging of myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance and multi-slice computed tomography", *Eur. Cardiol. Rev.: Eur. Cardiovasc. Dis.*, c. 2, say1. 2, ss. 40-44, 2006.
- [58]. Alpert, J.S., "The pathophysiology of acute myocardial infarction", *Cardiology*, c. 76, say1. 2, ss. 85-95, 1989.
- [59]. Habicht, S. D., Kind, V., Rudloff, S., Borsch, C., Mueller, A. S., Pallauf, J., ... & Krawinkel, M. B., "Quantification of antidiabetic extracts and compounds in bitter gourd varieties", *Food chemistry*, c. 126, say1. 1, ss. 172-176, 2011.
- [60]. Subratty, A. H., Gurib-Fakim, A., & Mahomoodally, F., "Bitter melon: an exotic vegetable with medicinal values", *Nutrition & Food Science*, c. 35, say1. 3, ss. 143-147, 2005.
- [61]. Aminah, A. & P.J. Anna, "Influence of ripening stages on physicochemical characteristics and antioxidant properties of bitter gourd (*Momordica charantia*)", *International Food Research Journal*, c. 18, say1. 3, 2011.
- [62]. Walters, T.W. & D.S. Decker-Walters, "Balsam-pear (*Momordica charantia*, Cucurbitaceae)", *Economic Botany*, c. 42, say1. 2, ss. 286-288, 1988.
- [63]. Shan, B., Xie, J. H., Zhu, J. H., & Peng, Y., "Ethanol modified supercritical carbon dioxide extraction of flavonoids from *Momordica charantia* L. and its antioxidant activity", *Food and Bioproducts Processing*, c. 90, say1. 3, ss. 579-587, 2012.
- [64]. Grover, J. & S.J. Yadav, "Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review", *Journal of ethnopharmacology*, c. 93, say1. 1, ss. 123-132, 2004.
- [65]. Prasad, V., Jain, V., Girish, D., & Dorle, A. K., "Wound-healing property of *Momordica charantia* L. fruit powder", *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, c. 6, say1. 3-4, ss. 105-115, 2006.
- [66]. Zhan, K., Ji, X., & Luo, L., "Recent progress in research on *Momordica charantia* polysaccharides: extraction, purification, structural characteristics and bioactivities", *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, c. 10, say1. 1, ss. 58, 2023.

- [67]. Raman, A. & C.J. Lau, "Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae)", *Phytomedicine*, c. 2, sayı. 4, ss. 349-362, 1996.
- [68]. Viridi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthar, A. C., Banavalikar, M. M., & Biyani, M. K., "Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*", *Journal of ethnopharmacology*, c.88 , sayı. 1, ss. 107-111, 2003.
- [69]. Jia, S., Shen, M., Zhang, F., & Xie, J., "Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities", *International journal of molecular sciences*, c.18, sayı. 12, ss. 2555, 2017.
- [70]. Liu, J. Q., Chen, J. C., Wang, C. F., & Qiu, M. H., "New cucurbitane triterpenoids and steroidal glycoside from *Momordica charantia*", *Molecules*, c. 14, sayı. 12, ss. 4804-4813, 2009.
- [71]. Ayeni, M. J., Oyeyemi, S. D., Kayode, J., & Peter, G. P., "Phytochemical, proximate and mineral analyses of the leaves of *Gossypium hirsutum* L. and *Momordica charantia* L", *Journal of Natural Sciences Research*, c. 5, sayı. 6, ss. 99-107,2015.
- [72]. Zhao, G.-T., et al., "Cucurbitane-type triterpenoids from the stems and leaves of *Momordica charantia*", *Fitoterapia*, c. 95, ss. 75-82, 2014.
- [73]. Dandawate, P. R., Subramaniam, D., Padhye, S. B., & Anant, S., "Bitter melon: a panacea for inflammation and cancer", *Chinese journal of natural medicines*, c. 14, sayı. 2, ss. 81-100, 2016.
- [74]. Singh, A., Gautam, P., Chib, N., & Gupta, B., et al., "Evaluation of Pharmacological Profile of *Momordica Charantia* Linn: A Review", *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, c. 25, sayı. 7, ss. 417-425, 2021.
- [75]. Yasuda, M., Iwamoto, M., Okabe, H., & Yamauchi, T., "Structures of momordicines I, II and III, the bitter principles in the leaves and vines of *Momordica charantia* L", *Chemical and pharmaceutical bulletin*, c. 32, sayı. 5, ss. 2044-2047, 1984.
- [76]. Xu, X., Shan, B., Liao, C. H., Xie, J. H., Wen, P. W., & Shi, J. Y., "Anti-diabetic properties of *Momordica charantia* L. polysaccharide in alloxan-induced diabetic mice", *International journal of biological macromolecules*, c.81, ss. 538-543, 2015.
- [77]. Zhang, F., L. Lin, & J.J. Xie, "A mini-review of chemical and biological properties of polysaccharides from *Momordica charantia*", *International journal of biological macromolecules*, c.92, ss. 246-253, 2016.
- [78]. Panda, B. C., Mondal, S., Devi, K. S. P., Maiti, T. K., Khatua, S., Acharya, K., & Islam, S. S., "Pectic polysaccharide from the green fruits of *Momordica charantia* (Karela): structural characterization and study of immunoenhancing and antioxidant properties", *Carbohydrate research*, c.401, ss. 24-31, 2015.
- [79]. Xu, B., Dong, Y., Lin, L., & Xu, Z. M., "Determination of *Momordica charantia* L. polysaccharide by improved phenol-sulfuric acid method", *Food Science and Technology*, c.7, ss. 79-82, 2005.

- [80]. F Fang, E. & T.J. B Ng, "Bitter gourd (*Momordica charantia*) is a cornucopia of health: a review of its credited antidiabetic, anti-HIV, and antitumor properties", *Current molecular medicine*, c. 11, sayı. 5, ss. 417-436, 2011.
- [81]. Fang, E. F., Zhang, C. Z. Y., Ng, T. B., Wong, J. H., Pan, W. L., Ye, X. J., ... & Fong, W. P., "Momordica Charantia lectin, a type II ribosome inactivating protein, exhibits antitumor activity toward human nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo", *Cancer Prevention Research*, c. 5, sayı. 1, ss. 109-121, 2012.
- [82]. Wang, H., T.J.B. Ng, & B.R. Communications, "Ribosome inactivating protein and lectin from bitter melon (*Momordica charantia*) seeds: sequence comparison with related proteins", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 253, sayı. 1, ss. 143-146, 1998.
- [83]. Fang, E. F., Zhang, C. Z. Y., Wong, J. H., Shen, J. Y., Li, C. H., & Ng, T. B., "The MAP30 protein from bitter gourd (*Momordica charantia*) seeds promotes apoptosis in liver cancer cells in vitro and in vivo", *Cancer letters*, c. 324, sayı. 1, ss. 66-74, 2012.
- [84]. Peumans, W. J., Hao, Q., & Van Damme, E. J., "Ribosome-inactivating proteins from plants: more than RNA N-glycosidases?", *The FASEB Journal*, c. 15, sayı. 9, ss. 1493-1506, 2001.
- [85]. Yuan, X., Gu, X., & Tang, J., "Purification and characterisation of a hypoglycemic peptide from *Momordica Charantia* L. Var. *abbreviata* Ser", *Food Chemistry*, c. 111, sayı. 2, ss. 415-420, 2008.
- [86]. Xu, B. & Y. Dong, "Determination on total saponins of *Momordica charantia* L. by spectrophotometry", *Food Sci*, c.10, ss. 165-169, 2005.
- [87]. Vincken, J. P., Heng, L., de Groot, A., & Gruppen, H., "Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom", *Phytochemistry*, c. 68, sayı. 3, ss. 275-297, 2007.
- [88]. Chen, J. C., Chiu, M. H., Nie, R. L., Cordell, G. A., & Qiu, S. X., "Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities", *Natural product reports*, c. 22, sayı. 3, ss. 386-399, 2005.
- [89]. Sun, L., Zhang, X., Dong, L., Zhang, C., Guo, P., & Wu, C., "The triterpenoids of the bitter gourd (*Momordica Charantia*) and their pharmacological activities: A review", *Journal of Food Composition and Analysis*, c.96, ss. 103726, 2021.
- [90]. Murakami, T., Emoto, A., Matsuda, H., & Yoshikawa, M., "Medicinal foodstuffs. XXI. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides, goyaglycosides-a,-b,-c,-d,-e,-f,-g, and-h, and new oleanane-type triterpene saponins, goyasaponins I, II, and III, from the fresh fruit of Japanese *Momordica charantia* L", *Chemical and pharmaceutical bulletin*, c. 49, sayı. 1, ss. 54-63, 2001.
- [91]. Tan, S. P., Stathopoulos, C., Parks, S., & Roach, P., "An optimised aqueous extract of phenolic compounds from bitter melon with high antioxidant capacity", *Antioxidants*, c. 3, sayı. 4, ss. 814-829, 2014.

- [92]. Kenny, O., Smyth, T. J., Hewage, C. M., & Brunton, N. P., "Antioxidant properties and quantitative UPLC-MS analysis of phenolic compounds from extracts of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and bitter melon (*Momordica charantia*) fruit", *Food chemistry*, c.141, sayı. 4, ss. 4295-4302, 2013.
- [93]. Horax, R., N. Hettiarachchy, & S.J. Islam, "Total phenolic contents and phenolic acid constituents in 4 varieties of bitter melons (*Momordica charantia*) and antioxidant activities of their extracts", *Journal of food Science*, c. 70, sayı. 4, ss. C275-C280, 2005.
- [94]. Budrat, P. & A. Shotipruk, "Enhanced recovery of phenolic compounds from bitter melon (*Momordica charantia*) by subcritical water extraction", *Separation and Purification Technology*, c. 66, sayı. 1, ss. 125-129, 2009.
- [95]. Horax, R., N. Hettiarachchy, & P. Chen, "Extraction, quantification, and antioxidant activities of phenolics from pericarp and seeds of bitter melons (*Momordica charantia*) harvested at three maturity stages (immature, mature, and ripe)", *Journal of agricultural and food chemistry*, c. 58, sayı. 7, ss. 4428-4433, 2010.
- [96]. Ahmed, I., Adeghate, E., Sharma, A. K., Pallot, D. J., & Singh, J., "Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat", *Diabetes research and clinical practice*, c. 40, sayı. 3, ss. 145-151, 1988.
- [97]. Matsuda, M. & R.A. DeFronzo, "Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp", *Diabetes care*, c. 22, sayı. 9, ss. 1462-1470, 1999.
- [98]. Raza, H., Ahmed, I., John, A., & Sharma, A. K., "Modulation of xenobiotic metabolism and oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rats fed with *Momordica charantia* fruit extract", *Journal of biochemical and molecular toxicology*, c.14, sayı. 3, ss. 131-139, 2000.
- [99]. Saeed, S. & P.J. Tariq, "Antibacterial activities of *Mentha piperita*, *Pisum sativum* and *Momordica charantia*", *Pakistan Journal of Botany*, c. 37, sayı. 4, ss. 997, 2005.
- [100]. Grover, J. K., Yadav, S., & Vats, V., "Hypoglycemic and antihyperglycemic effect of *Brassica juncea* diet and their effect on hepatic glycogen content and the key enzymes of carbohydrate metabolism", *Molecular and cellular biochemistry*, c.241, ss. 95-101, 2002.
- [101]. Teoh, S. L., Latiff, A. A., & Das, S., "The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin", *Clinical and experimental dermatology*, c. 34, sayı. 7, ss. 815-822, 2009.
- [102]. Xu, L., Wang, H. L., Wu, C. Y., Zhou, M. H., & Wang, Y. Y., "Study on optimization of extraction technology for bitter melon seed oil by supercritical CO₂", *Applied Mechanics and Materials*, c. 618, ss. 354-361, 2014.
- [103]. de Oliveira, M. S., da Costa, W. A., Bezerra, F. W. F., Araújo, M. E., Ferreira, G. C.,

- & de Carvalho Junior, R. N., "Phytochemical profile and biological activities of *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae): A review", *African journal of Biotechnology*, c. 17, sayı. 27, ss. 829-846, 2018.
- [104]. Lo, H. Y., Ho, T. Y., Li, C. C., Chen, J. C., Liu, J. J., & Hsiang, C. Y., "A novel insulin receptor-binding protein from *Momordica charantia* enhances glucose uptake and glucose clearance in vitro and in vivo through triggering insulin receptor signaling pathway", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, c. 62, sayı. 36, ss. 8952-8961, 2014.
- [105]. Joseph, B., & Jini, D., "Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency", *Asian pacific journal of tropical disease*, c. 3, sayı. 2, ss. 93-102, 2013.
- [106]. Perumal, V., Khoo, W. C., Abdul-Hamid, A., Ismail, A., Saari, K., Murugesu, S., ... & Khatib, A., "Evaluation of antidiabetic properties of *Momordica charantia* in streptozotocin induced diabetic rats using metabolomics approach", *International Food Research Journal*, c. 22, sayı. 3, 2015.
- [107]. Poovitha, S., & Parani, M., "In vitro and in vivo α -amylase and α -glucosidase inhibiting activities of the protein extracts from two varieties of bitter gourd (*Momordica charantia* L.)", *BMC complementary and alternative medicine*, c. 16, sayı. 1, ss. 1-8, 2016.
- [108]. Blum, A., Loerz, C., Martin, H. J., Staab-Weijnitz, C. A., & Maser, E., "*Momordica charantia* extract, a herbal remedy for type 2 diabetes, contains a specific 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor", *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, c. 128, sayı. 1-2, ss. 51-55, 2012.
- [109]. Chaturvedi, P., "Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects", *Journal of medicinal food*, c. 15, sayı. 2, ss. 101-107, 2012.
- [110]. Hasan, I. & S.J. Khatoon, "Effect of *Momordica charantia* (bitter gourd) tablets in diabetes mellitus: Type 1 and Type 2", *Prime Res Med (PROM)* c. 2, sayı. 2, ss. 72-74, 2012.
- [111]. Mishra, A., Gautam, S., Pal, S. A., Mishra, A. K., Rawat, A. K., Maurya, R., & Srivastava, A. K., "Effect of *Momordica charantia* fruits on streptozotocin-induced diabetes mellitus and its associated complications", *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, c. 7, ss. 356-363, 2015.
- [112]. Tayyab, F. & S.S. Lal, "Comparative study on supplementation effect of *Momordica charantia* Linn. and *Emblica officinalis* Gaertn. on lipid profile of type II diabetic patients in Allahabad, Uttar Pradesh, India", *Ann. Phytomed*, c. 5, ss. 40-42, 2016.
- [113]. Yousaf, S., Hussain, A., Rehman, S., Aslam, M. S., & Abbas, Z., "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Lactobacillus fermentum*, fruit extracts of *Syzygium cumini* and *Momordica charantia* on diabetes induced mice", *Pak J Pharm Sci*, c. 29, sayı. 5, ss. 1535-1540, 2016.
- [114]. Yang, S. J., Choi, J. M., Park, S. E., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., ... & Park, C. Y., "Preventive effects of bitter melon (*Momordica charantia*) against insulin resistance

and diabetes are associated with the inhibition of NF- κ B and JNK pathways in high-fat-fed OLETF rats", *The Journal of Nutritional Biochemistry*, c. 26, sayı. 3, ss. 234-240, 2015.

- [115]. Ooi, C.P., Z. Yassin, & T.A., Hamid, "Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus", *Cochrane database of systematic reviews*, ss. 8, 2012.
- [116]. Wang, H. Y., Kan, W. C., Cheng, T. J., Yu, S. H., Chang, L. H., & Chuu, J. J., "Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin-rich extract of Taiwanese Momordica charantia between type 1 and type 2 diabetic mice", *Food and Chemical Toxicology*, c.69, ss. 347-356, 2014.
- [117]. Hua, F., Tang, H., Wang, J., Prunty, M. C., Hua, X., Sayeed, I., & Stein, D. G., "TAK-242, an antagonist for Toll-like receptor 4, protects against acute cerebral ischemia/reperfusion injury in mice", *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, c. 35 ,sayı. 4, ss. 536-542, 2015.
- [118]. da Costa, L., Fisher, J., Mikulis, D. J., Tymianski, M., & Fierstra, J., "Early identification of brain tissue at risk for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage", *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage: Towards Experimental and Clinical Standardisation*, ss. 105-109, 2015.
- [119]. Benakis, C., Garcia-Bonilla, L., Iadecola, C., & Anrather, J., "The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia", *Frontiers in cellular neuroscience*, c. 8, ss. 461, 2015.
- [120]. Duan, Z. Z., Zhou, X. L., Li, Y. H., Zhang, F., Li, F. Y., & Su-Hua, Q., "Protection of Momordica charantia polysaccharide against intracerebral hemorrhage-induced brain injury through JNK3 signaling pathway", *Journal of Receptors and Signal Transduction*, c. 35, sayı. 6, ss. 523-529, 2015.
- [121]. Gong, J., Sun, F., Li, Y., Zhou, X., Duan, Z., Duan, F., ... & Shen, J., "Momordica charantia polysaccharides could protect against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting oxidative stress mediated c-Jun N-terminal kinase 3 signaling pathway", *Neuropharmacology*, c. 91, ss. 123-134, 2015.
- [122]. Yaghootkar, H., Scott, R. A., White, C. C., Zhang, W., Speliotes, E., Munroe, P. B., ... & Frayling, T. M., "Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes", *Diabetes*, c. 63, sayı. 12, ss. 4369-4377, 2014.
- [123]. Scherer, P.E. & J.A. Hill, "Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: a compendium", *Am Heart Assoc.* ss. 1703-1705, 2016.
- [124]. Blüher, M.J.C.s., "Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance?", *Clinical science*, c. 130, sayı. 18, ss. 1603-1614, 2016.
- [125]. Bao, B., Chen, Y. G., Zhang, L., Na Xu, Y. L., Wang, X., Liu, J., & Qu, W., "Momordica charantia (Bitter Melon) reduces obesity-associated macrophage and mast cell infiltration as well as inflammatory cytokine expression in adipose tissues", *PloS one*,

c. 8, sayı. 12, ss. e84075, 2013.

- [126]. Wang, J., H.K. Ryu, "The effects of *Momordica charantia* on obesity and lipid profiles of mice fed a high-fat diet", *Nutrition research and practice*, c.9, sayı. 5, ss. 489-495, 2015.
- [127]. Bian, H. X., Wu, Z. Y., Bao, B., Cai, J., Wang, X., Jiang, Y., ... & Qu, W., "1H NMR-based metabolic study reveals the improvements of bitter melon (*Momordica charantia*) on energy metabolism in diet-induced obese mouse", *Pharmaceutical Biology*, c.54, sayı. 12, ss. 3103-3112, 2016.
- [128]. Chen, P. H., Chen, G. C., Yang, M. F., Hsieh, C. H., Chuang, S. H., Yang, H. L., ... & Chao, P. M., "Bitter melon seed oil—attenuated body fat accumulation in diet-induced obese mice is associated with cAMP-dependent protein kinase activation and cell death in white adipose tissue", *The Journal of nutrition*, c.142, sayı. 7, ss. 1197-1204, 2012.
- [129]. Alam, M. A., Uddin, R., Subhan, N., Rahman, M. M., Jain, P., & Reza, H. M., "Beneficial role of bitter melon supplementation in obesity and related complications in metabolic syndrome", *Journal of lipids*, 2015.
- [130]. Xu, J., Cao, K., Li, Y., Zou, X., Chen, C., Szeto, I. M. Y., ... & Feng, Z., "Bitter gourd inhibits the development of obesity-associated fatty liver in C57BL/6 mice fed a high-fat diet", *Journal of nutrition*, c.144, sayı. 4, ss. 475-483, 2014.
- [131]. Zeng, K., Wu, X. J., Cao, J. Q., He, Y. N. Z. Y., & Zhao, Y., "Anti-obesity effect of *Momordica charantia* extract on obese rats induced by high-fat diet", *Shenyang Pharm. Univ*, c.11, sayı. 11, 2012.
- [132]. Bin, B.J., "Liu CY guang *Momordica charantia* (Bitter Melon) Improves Glucose and Lipid Metabolism Disturbance through Reducing Obesity-associated Inflammation in Mice", *PloS one*, c.34, sayı. 15, ss. 246-251, 2013.
- [133]. Yu, Y., Zhang, X. H., Ebersole, B., Ribnicky, D., & Wang, Z. Q., "Bitter melon extract attenuating hepatic steatosis may be mediated by FGF21 and AMPK/Sirt1 signaling in mice", *Scientific reports*, c.3, sayı. 1, ss. 3142, 2013.
- [134]. Shih, C. C., Shlau, M. T., Lin, C. H., & Wu, J. B., "*Momordica charantia* ameliorates insulin resistance and dyslipidemia with altered hepatic glucose production and fatty acid synthesis and AMPK phosphorylation in high-fat-fed mice", *Phytotherapy Research*, c.28, sayı. 3, ss. 363-371, 2014.
- [135]. Bai, L. Y., Chiu, C. F., Chu, P. C., Lin, W. Y., Chiu, S. J., & Weng, J. R., "A triterpenoid from wild bitter gourd inhibits breast cancer cells", *Scientific reports*, c.6, sayı. 1, ss. 22419, 2016.
- [136]. Senanayake, G. V., Fukuda, N., Nshizono, S., Wang, Y. M., Nagao, K., Yanagita, T., ... & Ohta, H., "Mechanisms underlying decreased hepatic triacylglycerol and cholesterol by dietary bitter melon extract in the rat", *Lipids*, c. 47, sayı. 5, ss. 495-503, 2012.
- [137]. Kumar, D. S., Sharathnath, K. V., Yogeswaran, P., Harani, A., Sudhakar, K., Sudha, P.,

- & Banji, D., "A medicinal potency of *Momordica charantia*", *Sciences Review and Research*, c.1, say1. 2, ss. 95-100, 2010.
- [138]. Siegel, R.L., K.D. Miller, & A.J. Jemal, "Cancer statistics", c.65, say1. 1, ss. 5-29, 2015.
- [139]. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F., "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *International journal of cancer*, c.136, say1. 5, ss. E359-E386, 2015.
- [140]. Stanton, A.L., J.H. Rowland, & P.A.J.A.P. "Ganz, Life after diagnosis and treatment of cancer in adulthood: contributions from psychosocial oncology research", *International journal of cancer*, c.70, say1. 2, ss. 159, 2015.
- [141]. Comhaire, F.J., "Nutriceutical approach to the metabolic syndrome", *Endocrinol. Metab. Syndr*, c.3, say1. 3, ss. 1-4, 2014.
- [142]. Yung, M. M., Ross, F. A., Hardie, D. G., Leung, T. H., Zhan, J., Ngan, H. Y., & Chan, D. W., "Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits tumorigenicity and overcomes cisplatin-resistance in ovarian cancer cells through targeting AMPK signaling cascade", *Integrative cancer therapies*, c.15, say1. 3, ss. 376-389, 2016.
- [143]. Brennan, V.C., C.-M. Wang, & W.-H.J.J.o.m.f. Yang, "Bitter melon (*Momordica charantia*) extract suppresses adrenocortical cancer cell proliferation through modulation of the apoptotic pathway, steroidogenesis, and insulin-like growth factor type 1 receptor/RAC- α serine/threonine-protein kinase signaling", *Journal of medicinal food*, c.15, say1. 4, ss. 325-334, 2012.
- [144]. Pitchakarn, P., Suzuki, S., Ogawa, K., Pompimon, W., Takahashi, S., Asamoto, M., ... & Shirai, T., "Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3", *Journal of medicinal food*, c.50, say1. 3-4, ss. 840-847, 2012.
- [145]. Wang, X., Sun, W., Cao, J., Qu, H., Bi, X., & Zhao, Y. , "Structures of new triterpenoids and cytotoxicity activities of the isolated major compounds from the fruit of *Momordica charantia* L", *Journal of agricultural and food chemistry*, c.60, say1. 15, ss. 3927-3933, 2012.
- [146]. Zhang, J., Huang, Y., Kikuchi, T., Tokuda, H., Suzuki, N., Inafuku, K. I., ... & Akihisa, T., "Cucurbitane triterpenoids from the leaves of *Momordica charantia*, and their cancer chemopreventive effects and cytotoxicities", *Chemistry & biodiversity*, c.9, say1. 2, ss. 428-440, 2012.
- [147]. Weng, J. R., Bai, L. Y., Chiu, C. F., Hu, J. L., Chiu, S. J., & Wu, C. Y., "Cucurbitane triterpenoid from *Momordica charantia* induces apoptosis and autophagy in breast cancer cells, in part, through peroxisome proliferator-activated receptor γ activation", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- [148]. Zhang, C. Z., Fang, E. F., Zhang, H. T., Liu, L. L., & Yun, J. P., "*Momordica charantia* lectin exhibits antitumor activity towards hepatocellular carcinoma", *Investigational*

new drugs, c.33: ss. 1-11, 2015.

- [149]. Fan, X., He, L., Meng, Y., Li, G., Li, L., & Meng, Y., " α -MMC and MAP30, two ribosome-inactivating proteins extracted from *Momordica charantia*, induce cell cycle arrest and apoptosis in A549 human lung carcinoma cells", *Molecular Medicine Reports*, c.11, sayı. 5, ss. 3553-3558, 2015.
- [150]. Hlin, H., Zhi-Guo, Z., Cong-Hui, H., Yan, Z., Qing, L., Bo, J., ... & Pei-Ying, Z., "Expression of *Momordica charantia* MAP30 and its antitumor effect on bladder cancer cells", *Minerva urologica e nefrologica= The Italian journal of urology and nephrology*, c.68, sayı. 3, ss. 275-281, 2015.
- [151]. Dia, V.P. & H.B.J.S.r. Krishnan, "BG-4, a novel anticancer peptide from bitter gourd (*Momordica charantia*), promotes apoptosis in human colon cancer cells", *Scientific reports*, *Scientific reports*, c.6, sayı. 1, ss. 33532, 2016.
- [152]. Li, C. J., Tsang, S. F., Tsai, C. H., Tsai, H. Y., Chyuan, J. H., & Hsu, H. Y., "*Momordica charantia* extract induces apoptosis in human cancer cells through caspase- and mitochondria-dependent pathways", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- [153]. Manoharan, G., Jaiswal, S. R., & Singh, J., "Effect of α , β momorcharin on viability, caspase activity, cytochrome c release and on cytosolic calcium levels in different cancer cell lines", *Molecular and Cellular Biochemistry*, c.388, ss. 233-240, 2014.
- [154]. Minina, E. A., Coll, N. S., Tuominen, H., & Bozhkov, P. V., "Metacaspases versus caspases in development and cell fate regulation", *Cell Death & Differentiation*, c.24, sayı. 8, ss. 1314-1325, 2017.
- [155]. Semiz, A. & A.J. Sen, "Antioxidant and chemoprotective properties of *Momordica charantia* L.(bitter melon) fruit extract", *African journal of Biotechnology*, c.6, sayı. 3, 2007.
- [156]. Gülcin, I.J., "Antioxidant activity of food constituents: an overview", *Archives of toxicology*, c.86, ss. 345-391, 2012.
- [157]. Shahidi, F. & P.J. Ambigaipalan, "Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review", *Journal of functional foods*, c.18, ss. 820-897, 2015.
- [158]. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O., "Oxidative stress and antioxidant defense", *World allergy organization journal*, c.5, ss. 9-19, 2012.
- [159]. Nagarani, G., Abirami, A., & Siddhuraju, P., "A comparative study on antioxidant potentials, inhibitory activities against key enzymes related to metabolic syndrome, and anti-inflammatory activity of leaf extract from different *Momordica* species", *Food Science and Human Wellness*, c.3, sayı. 1, ss. 36-46, 2014.
- [160]. Sagor, A. T., Chowdhury, M. R. H., Tabassum, N., Hossain, H., Rahman, M. M., & Alam, M. A., "Supplementation of fresh ucche (*Momordica charantia* L. var. *muricata*

- Willd) prevented oxidative stress, fibrosis and hepatic damage in CCl₄ treated rats", *BMC complementary and alternative medicine*, c.15, sayı. 1, ss. 1-9, 2015.
- [161]. Raish, M.J., "Momordica charantia polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the NF- κ B signaling pathway", *International Journal of Biological Macromolecules*, c.97, ss. 544-551, 2017.
- [162]. Rammal, H., Bouayed, J., Hijazi, A., Ezzedine, M., & Soulimani, R., "Scavenger capacity of Momordica charantia for reactive oxygen species", *J Nat Prod*, c.5, ss. 54-59, 2012.
- [163]. Choi, J. S., Kim, H. Y., Seo, W. T., Lee, J. H., & Cho, K. M., "Roasting enhances antioxidant effect of bitter melon (*Momordica charantia* L.) increasing in flavan-3-ol and phenolic acid contents", *Food Science and Biotechnology*, c.21, ss. 19-26, 2012.
- [164]. Hamissou, M., Smith, A. C., Carter Jr, R. E., & Triplett II, J. K., "Antioxidative properties of bitter gourd (*Momordica charantia*) and zucchini (*Cucurbita pepo*)", *Journal of Food and Agriculture*, ss. 641-647, 2013.
- [165]. An, S.H., "Quality characteristics of muffin added with bitter melon (*Momordica charantia* L.) powder", *Korean journal of food and cookery science*, c.30 ,sayı. 5, ss. 499-508, 2014.
- [166]. Aljohi, A., S. Matou-Nasri, & N.J. Ahmed, "Antiglycation and antioxidant properties of *Momordica charantia*", *PloS one*, c.11, sayı. 8, ss. e0159985, 2016.
- [167]. Lee, Y.R., "Nutritional components and antioxidant activity of dry bitter melon (*Momordica charantia* L.)", *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2016.
- [168]. Hani, N. M., Torkamani, A. E., Abidin, S. Z., Mahmood, W. A. K., & Juliano, P., "The effects of ultrasound assisted extraction on antioxidative activity of polyphenolics obtained from *Momordica charantia* fruit using response surface approach", *Food Bioscience*, c.17: ss. 7-16, 2017.
- [169]. Liu, X., Chen, T., Hu, Y., Li, K., & Yan, L., "Catalytic synthesis and antioxidant activity of sulfated polysaccharide from *Momordica charantia* L", *Biopolymers*, c.101, sayı. 3, ss. 210-215, 2014.
- [170]. Alhakmani, F., S. Kumar, & S.A.J.A.P.j.o.t.b. Khan, "Estimation of total phenolic content, in-vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of flowers of *Moringa oleifera*", *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, c.3, sayı. 8, ss. 623-627, 2013.
- [171]. Sagnia, B., Fedeli, D., Casetti, R., Montesano, C., Falcioni, G., & Colizzi, V., "Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Cassia alata*, *Eleusine indica*, *Eremomastax speciosa*, *Carica papaya* and *Polyscias fulva* medicinal plants collected in Cameroon", *PloS one*, c.9, sayı. 8, ss. e103999, 2014.
- [172]. Dzoyem, J.P. & J.N. Eloff, "Anti-inflammatory, anticholinesterase and antioxidant

- activity of leaf extracts of twelve plants used traditionally to alleviate pain and inflammation in South Africa", *Journal of Ethnopharmacology*, c.160, ss. 194-201, 2015.
- [173]. Chao, C. Y., Sung, P. J., Wang, W. H., & Kuo, Y. H., "Anti-inflammatory effect of *Momordica charantia* in sepsis mice", *Molecules*, c.19, sayı. 8, ss. 12777-12788, 2014.
- [174]. Liaw, C. C., Huang, H. C., Hsiao, P. C., Zhang, L. J., Lin, Z. H., Hwang, S. Y., ... & Kuo, Y. H., "5 β , 19-epoxycucurbitane triterpenoids from *Momordica charantia* and their anti-inflammatory and cytotoxic activity", *Planta medica*, ss. 62-70, 2014.
- [175]. Mada, S. B., Garba, A., Mohammed, H. A. A., Muhammad, A., Olagunju, A., & Muhammad, A. B., "Antimicrobial activity and phytochemical screening of aqueous and ethanol extracts of *Momordica charantia* L. leaves", *Journal of Medicinal Plants Research*, c.7, sayı. 10, ss. 579-586, 2013.
- [176]. Ozusaglam, M.A. & K.J. Karakoca, "Antimicrobial and antioxidant activities of *Momordica charantia* from Turkey", *African Journal of Biotechnology*, c.12, sayı. 13, 2013.
- [177]. Shoba, F. G., Babu, V. A., Parimala, M., & Sathya, J., "In vitro evaluation of antimicrobial activity of *Moringa oleifera* and *Momordica charantia* seeds", c.5, sayı. 5, ss. 1988-1993, 2014.
- [178]. Birla, D.J.P., "Evaluation of antibacterial activity of *Momordica charantia*", *PharmaTutor*, c.4, sayı.11, ss. 37-40, 2016.
- [179]. Saengsai, J., Kongtunjanphuk, S., Yoswatthana, N., Kummalue, T., & Jiratchariyakul, W., "Antibacterial and antiproliferative activities of plumericin, an iridoid isolated from *Momordica charantia* vine", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- [180]. Murray, C. J., Rosenfeld, L. C., Lim, S. S., Andrews, K. G., Foreman, K. J., Haring, D., ... & Lopez, A. D., "Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis", *The Lancet*, c.379, sayı. 9814, ss. 413-431, 2012.
- [181]. Olasehinde, G. I., Ojuronbe, O., Adeyeba, A. O., Fagade, O. E., Valecha, N., Ayanda, I. O., ... & Egwari, L. O., "In vitro studies on the sensitivity pattern of *Plasmodium falciparum* to anti-malarial drugs and local herbal extracts", *Malaria journal*, c.13, sayı. 1, ss. 1-7, 2014.
- [182]. Pereira, C. A., Oliveira, L. L., Coaglio, A. L., Santos, F. S., Cezar, R. S., Mendes, T., ... & Lima, W. S., "Anti-helminthic activity of *Momordica charantia* L. against *Fasciola hepatica* eggs after twelve days of incubation in vitro", *Veterinary parasitology*, c.228, ss. 160-166, 2016.
- [183]. Christy, A. O., Mojisola, C. O. C., Taiwo, E. O., & Ola, O. O., "The antimalaria effect of *Momordica charantia* L. and *Mirabilis jalapa* leaf extracts using animal model", *Journal of Medicinal Plants Research*, c.10, sayı. 24, ss. 344-350, 2016.

- [184]. Adeyi, O.E., O.A. Akinloye, & A.A. Lasisi, "Effects of Momordica charantia methanolic leaf extract on hepatic and splenic histopathology and some biochemical indices in Plasmodium berghei infected mice", *Biokemistri*, 2016.
- [185]. Farida, Y. & R.J. Tambunan, "Analysis of Some Plants Extracts Used as Antimalaria in Sei Kepayang, North Sumatera, Indonesia", *Asian Journal of Chemistry*, c.29, sayı. 3, 2017.
- [186]. Abdillah, S., Tambunan, R. M., Farida, Y., Sandhiutami, N. M. D., & Dewi, R. M., "Phytochemical screening and antimalarial activity of some plants traditionally used in Indonesia", *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, c.5, sayı. 6, ss. 454-457, 2015.
- [187]. Liu, J. & X.J. Li, "Novel porcine models of myocardial ischemia/infarction-Technical progress, modified electrocardiograms validating, and future application", *Advances in Electrocardiograms–Clinical Applications*, ss. 175-190, 2012.
- [188]. Recchia, F. & V.J., Lionetti, "Animal models of dilated cardiomyopathy for translational research", *Veterinary research communications*, c.31, ss. 35-41, 2007.
- [189]. Kumar, M., Kasala, E. R., Bodduluru, L. N., Dahiya, V., Sharma, D., Kumar, V., & Lahkar, M., "Animal models of myocardial infarction: Mainstay in clinical translation", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, c.76, ss. 221-230, 2016.
- [190]. De Leiris, J., D. Harding, & S.J. Pestre, "The isolated perfused rat heart: a model for studying myocardial hypoxia or ischaemia", *Basic research in cardiology*, c.79, ss. 313-321, 1984.
- [191]. Verdouw, P. D., van den Doel, M. A., de Zeeuw, S., & Duncker, D. J., "Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndromes", *Cardiovascular research*, c.39, sayı.1, ss. 121-135, 1998.
- [192]. Davie, C., PIERRE-VALENTIN, J. E. A. N., Pollard, C., Standen, N., Mitcheson, J., Alexander, P., & Thong, B., "Comparative pharmacology of guinea pig cardiac myocyte and cloned hERG (IKr) channel", *Journal of cardiovascular electrophysiology*, c.15, sayı. 11, ss. 1302-1309, 2004.
- [193]. Janczewski, A. M., Kadokami, T., Lemster, B., Frye, C. S., McTiernan, C. F., & Feldman, A. M., "Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α ", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, c.284, sayı. 3, ss. H960-H969, 2003.
- [194]. Johns, T.N. & B.J. Olson, "Experimental myocardial infarction: I. A method of coronary occlusion in small animals", *Annals of surgery*, c.140, sayı. 5, ss. 675, 1954.
- [195]. Wang, J., Bo, H., Meng, X., Wu, Y., Bao, Y., & Li, Y, "A simple and fast experimental model of myocardial infarction in the mouse", *Texas Heart Institute Journal*, c.33, sayı. 3, ss. 290, 2006.
- [196]. Gargiulo, S., Greco, A., Gramanzini, M., Petretta, M. P., Ferro, A., Larobina, M., ... & Cuocolo, A, "PET/CT imaging in mouse models of myocardial ischemia", *BioMed*

- [197]. Srikanth, G., Prakash, P., Tripathy, N., Dikshit, M., & Nityanand, S., "Establishment of a rat model of myocardial infarction with a high survival rate: A suitable model for evaluation of efficacy of stem cell therapy", *Journal of Stem Cells & Regenerative Medicine*, c.5, sayı. 1, ss. 30, 2009.
- [198]. De Tombe, P. P., Wannenburg, T.H., Fan, D.O., & Little, W. C., "Right ventricular contractile protein function in rats with left ventricular myocardial infarction", c.271, sayı. 1, ss. H73-H79, 1996.
- [199]. Yang, X. P., Sabbah, H. N., Liu, Y. H., Sharov, V. G., Mascha, E. J., Alwan, I. M. A. D., & Carretero, O. A., "Ventriculographic evaluation in three rat models of cardiac dysfunction", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, c.265(6): ss. H1946-H1952, 1993.
- [200]. Akbay, E. & M.A. Onur, "A new modified myocardial infarction animal model", *Cardiovasc Surg*, c.1, ss. 69-71, 2013.
- [201]. Hasty, A. H., Shimano, H., Osuga, J. I., Namatame, I., Takahashi, A., Yahagi, N., ... & Yamada, N., "Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor", *Journal of Biological Chemistry*, c.276, sayı. 40, ss. 37402-37408, 2001.
- [202]. Sanan, D. A., Newland, D. L., Tao, R., Marcovina, S., Wang, J., Mooser, V., ... & Hobbs, H. H., "Low density lipoprotein receptor-negative mice expressing human apolipoprotein B-100 develop complex atherosclerotic lesions on a chow diet: no accentuation by apolipoprotein (a)", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, c.95, sayı. 8, ss. 4544-4549, 1998.
- [203]. Kannan, M.M. & S.D. Quine, "Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats", *Metabolism*, c.62, sayı. 1, ss. 52-61, 2013.
- [204]. Brooks, W.W. & C.H. Conrad, "Isoproterenol-induced myocardial injury and diastolic dysfunction in mice: structural and functional correlates", *Comparative medicine*, c.59, sayı. 4, ss. 339-343, 2009.
- [205]. Saeed, S.A. & S.J. Ahmed, "Anti-ischemic effects of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor on the ischemic model of rabbit induced by isoproterenol", *Archives of Pharmacal Research*, c.29, ss. 977-983, 2006.
- [206]. Saravanan, G., Ponmurugan, P., Sathiyavathi, M., Vadivukkarasi, S., & Sengottuvelu, S., "Cardioprotective activity of *Amaranthus viridis* Linn: effect on serum marker enzymes, cardiac troponin and antioxidant system in experimental myocardial infarcted rats", *International journal of cardiology*, c.165, sayı. 3, ss. 494-498, 2013.
- [207]. Xu, Y. J., Arneja, A. S., Tappia, P. S., & Dhalla, N. S., "The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease", *Experimental & Clinical Cardiology*, c.13, sayı.2, ss. 57, 2008.

- [208]. Murugesan, M., Rangunath, M., Prabu, T., Nadanasabapathi, S., Sakthivel, M., & Manju, V., "Protective role of black cumin (*Nigella sativa*) on isoproterenol induced myocardial infarction in rats", *International Journal of Pharmacology and Clinical Sciences*, c.1, sayı.2, 2012.
- [209]. Gupta, P., Kanwal, A., Putcha, U. K., Bulani, Y., Sojitra, B., Khatua, T. N., ... & Banerjee, S. K., "Cardioprotective effect of ritonavir, an antiviral drug, in isoproterenol induced myocardial necrosis: a new therapeutic implication", *Journal of translational medicine*, c.11, sayı.1, ss. 1-6, 2013.
- [210]. Zaafran, M. A., Zaki, H. F., El-Brairy, A. I., & Kenawy, S. A., Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats", *Bulletin of Faculty of Pharmacy*, c.51, sayı. 1, ss. 35-41, 2013.
- [211]. Haleagrahara, N., J. Varkkey, & S.J. Chakravarthi, "Cardioprotective effects of glycyrrhizic acid against isoproterenol-induced myocardial ischemia in rats", *International journal of molecular sciences*, c.10, ss. 7100-7113, 2011.
- [212]. Upaganlawar, A. & R.J. Balaraman, "Cardioprotective effects of *Lagenaria siceraria* fruit juice on isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats: a biochemical and histoarchitecture study", *Journal of Young Pharmacists*, c. 3, sayı. 4, ss. 297-303, 2011.
- [213]. Zadelaar, S., Kleemann, R., Verschuren, L., de Vries-Van der Weij, J., van der Hoorn, J., Princen, H. M., & Kooistra, T., Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers", *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, c.27, sayı. 8, ss 1706-1721, 2007.
- [214]. Yu, Y., Cheng, Y., Fan, J., Chen, X. S., Klein-Szanto, A., FitzGerald, G. A., & Funk, C. D. "Differential impact of prostaglandin H synthase 1 knock down on platelets and parturition: a genetic mimic of low dose aspirin", *The Journal of clinical investigation*, c. 115, ss.4, 986-995, 2005.
- [215]. Seta, F., Chung, A. D., Turner, P. V., Mewburn, J. D., Yu, Y., & Funk, C. D., "Renal and cardiovascular characterization of COX-2 knockdown mice", *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, c.296, sayı. 6, ss. R1751-R1760, 2009.
- [216]. Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., ... & Egido, J., "Animal models of cardiovascular diseases", *BioMed Research International*, 2011.
- [217]. Lijnen, P. J., Petrov, V. V., & Fagard, R. H., "Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II", *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, c.22, sayı. 10, ss. 709-723, 2000.
- [218]. Ozaki, M., Kawashima, S., Yamashita, T., Hirase, T., Ohashi, Y., Inoue, N., ... & Yokoyama, M., "Overexpression of endothelial nitric oxide synthase attenuates cardiac hypertrophy induced by chronic isoproterenol infusion", *Circulation journal*, c.66, sayı.

9, ss. 851-856, 2002.

- [219]. Rajadurai, M., & Stanely Mainzen Prince, P., "Preventive effect of naringin on cardiac mitochondrial enzymes during isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: A transmission electron microscopic study", *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, c.21, sayı. 6, ss. 354-361, 2007.
- [220]. Strand, A. H., Gudmundsdottir, H., Os, I., Smith, G., Westheim, A. S., Bjørnerheim, R., & Kjeldsen, S. E., "Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years", *Journal of hypertension*, c.24, sayı. 5, ss. 905-913, 2006.
- [221]. Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Gattobigio, R., Zampi, I., ... & Porcellati, C., "Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension", *Circulation*, c.97, sayı. 1, ss. 48-54, 1998.
- [222]. Mathew, J., Sleight, P., Lonn, E., Johnstone, D., Pogue, J., Yi, Q., ... & Yusuf, S., "Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril", *Circulation*, c.104, sayı. 14, ss. 1615-1621, 2001.
- [223]. Dresel, P. E., Hart, M. C., & Strömblad, B. C. R., "Cardiac arrhythmias induced by injection of isoproterenol into the coronary arteries", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, c.140, sayı. 1, ss. 67-72, 1963.
- [224]. Zimmer, H., "Catecholamine-induced cardiac hypertrophy: significance of proto-oncogene expression", *Journal of molecular medicine*, c.75, ss. 849-859, 1997.
- [225]. Linck, B., Bokník, P., Baba, H. A., Eschenhagen, T., Haverkamp, U., Jäckel, E., ... & Neumann, J., "Long-term beta adrenoceptor-mediated alteration in contractility and expression of phospholamban and sarcoplasmic reticulum Ca(++)-ATPase in mammalian ventricle", *J Pharmacol Exp Ther*, c.286, sayı. 1, ss. 531-8, 1998.
- [226]. Suzuki, M., Ohte, N., Wang, Z. M., Williams Jr, D. L., Little, W. C., & Cheng, C. P., "Altered inotropic response of endothelin-1 in cardiomyocytes from rats with isoproterenol-induced cardiomyopathy", *Cardiovasc Res*, c.39, sayı. 3, ss. 589-99, 1998.
- [227]. Ferreira, A. J., Oliveira, T. L., Castro, M. C. M., Almeida, A. P., Castro, C. H., Caliari, M. V., ... & Santos, R. A., "Isoproterenol-induced impairment of heart function and remodeling are attenuated by the nonpeptide angiotensin-(1-7) analogue AVE 0991", *Life Sci*, c.81, sayı. 11, ss. 916-23, 2007.
- [228]. Nagano, M., Higaki, J., Nakamura, F., Higashimori, K., Nagano, N., Mikami, H., & Ogihara, T., "Role of cardiac angiotensin II in isoproterenol-induced left ventricular hypertrophy", *Hypertension*, c.19, sayı. 6 Pt 2, ss. 708-12, 1992.
- [229]. Mikušová, A., Kráľová, E., Tylkova, L., Novotova, M., & Stankovičová, T., "Myocardial remodelling induced by repeated low doses of isoproterenol", *Can J Physiol Pharmacol*, c.87, sayı. 8, ss. 641-51, 2009.

- [230]. Leenen, F.H., R. White, & B. Yuan, "Isoproterenol-induced cardiac hypertrophy: role of circulatory versus cardiac renin-angiotensin system", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, c.281, sayı. 6, ss. H2410-6, 2001.
- [231]. Ma, X., Song, Y., Chen, C., Fu, Y., Shen, Q., Li, Z., & Zhang, Y., "Distinct actions of intermittent and sustained β -adrenoceptor stimulation on cardiac remodeling", *Sci China Life Sci*, c.54, sayı. 6, ss. 493-501, 2011.
- [232]. Rona, G., "An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat", *AMA Arch Pathol*, c.67, sayı. 4, ss. 443-55, 1959.
- [233]. Kahn, D.S., G. Rona, & C.I. Chappel, "Isoproterenol-induced cardiac necrosis", *Ann N Y Acad Sci*, c.156, sayı. 1, ss. 285-93, 1969.
- [234]. Benjamin, I. J., Jalil, J. E., Tan, L. B., Cho, K., Weber, K. T., & Clark, W. A., "Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis", *Circ Res*, c.65(3): ss. 657-70, 1989.
- [235]. Teerlink, J.R., J.M. Pfeffer, & M.A. Pfeffer, "Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats", *Circ Res*, c.75, sayı. 1, ss. 105-13, 1994.
- [236]. Armoundas, A. A., Wu, R., Juang, G., Marbán, E., & Tomaselli, G. F., "Electrical and structural remodeling of the failing ventricle", *Pharmacol Ther*, c.92, sayı. 2-3, ss. 213-30, 2001.
- [237]. Bénitah, J. P., Kerfant, B. G., Vassort, G., Richard, S., & Gómez, A. M., "Altered communication between L-type calcium channels and ryanodine receptors in heart failure", *Front Biosci*, c.7, ss. e263-75, 2002.
- [238]. Ennis, I. L., Escudero, E. M., Console, G. M., Camihort, G., Dumm, C. G., Seidler, R. W., ... & Cingolani, H. E., "Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na⁺/H⁺ exchanger inhibition", *Hypertension*, c.41, sayı. 6, ss. 1324-9, 2003.
- [239]. Ellison, G. M., Torella, D., Karakikes, I., Purushothaman, S., Curcio, A., Gasparri, C., ... & Nadal-Ginard, B., "Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells", *J Biol Chem*, c.282, sayı. 15, ss. 11397-409, 2007.
- [240]. Angert, D., Berretta, R. M., Kubo, H., Zhang, H., Chen, X., Wang, W., ... & Houser, S. R., "Repair of the injured adult heart involves new myocytes potentially derived from resident cardiac stem cells", *Circ Res*, c.108, sayı. 10, ss. 1226-37, 2011.
- [241]. Nichtova, Z., Novotova, M., Kralova, E., & Stankovicova, T., "Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol", *Gen Physiol Biophys*, c.31, sayı. 2, ss. 141-51, 2012.
- [242]. Hsueh, Y. J., Chen, Y. N., Tsao, Y. T., Cheng, C. M., Wu, W. C., & Chen, H. C., "The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases", *International Journal of Molecular Sciences*, c.23, sayı. 3, ss. 1255, 2022.

- [243]. Pedruzzi, L. M., Stockler-Pinto, M. B., Leite Jr, M., & Mafra, D., "Nrf2–keap1 system versus NF-κB: The good and the evil in chronic kidney disease?", *Biochimie*, c.94, sayı. 12, ss. 2461-2466, 2012.
- [244]. Ariens, E. & A.J. Simonis, "General principles of nutritional toxicology", *Nutritional toxicology*, c.1, ss. 17-80, 1982.
- [245]. Godwill, E. A., Jane, I. C., Scholastica, I. U., Marcellus, U., Eugene, A. L., & Gloria, O. A., "Determination of some soft drink constituents and contamination by some heavy metals in Nigeria", *Toxicology Reports*, c.2, ss. 384-390, 2015.
- [246]. Geng, Y. J., Wu, Q., Muszynski, M., Hansson, G. K., & Libby, P., "Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by In Vitro stimulation with Interferon-γ, tumor necrosis Factor-α, and Interleukin-1β", *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, c.16, sayı. 1, ss. 19-27, 1996.
- [247]. Araujo, J. A., Meng, L., Tward, A. D., Hancock, W. W., Zhai, Y., Lee, A., ... & Kupiec-Weglinski, J. W., "Systemic rather than local heme oxygenase-1 overexpression improves cardiac allograft outcomes in a new transgenic mouse", *The Journal of Immunology*, c.171, sayı. 3, ss. 1572-1580, 2003.
- [248]. Otterbein, L. E., Kolls, J. K., Mantell, L. L., Cook, J. L., Alam, J., & Choi, A. M., "Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury", *The Journal of clinical investigation*, c.103, sayı. 7, ss. 1047-1054, 1999.
- [249]. Agarwal, A. & H.S. Nick, "Renal response to tissue injury: lessons from heme oxygenase-1 gene ablation and expression", *Journal of the American Society of Nephrology*, c.11, sayı. 5, ss. 965-973, 2000.
- [250]. Zhang, L., Gan, Z. K., Han, L. N., Wang, H., Bai, J., Tan, G. J., ... & Han, X. Y. (2015), "Protective effect of heme oxygenase-1 on Wistar rats with heart failure through the inhibition of inflammation and amelioration of intestinal microcirculation", *Journal of Geriatric Cardiology*, c.12, sayı. 4, ss. 353, 2015.
- [251]. Park, S. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y., "Antioxidative and antimelanogenesis effect of momordica charantia methanol extract", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- [252]. Tanaka, M., Kishimoto, Y., Sasaki, M., Sato, A., Kamiya, T., Kondo, K., & Iida, K., "Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb. extract and gallic acid attenuate LPS-induced inflammation and oxidative stress via MAPK/NF-κB and Akt/AMPK/Nrf2 pathways", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
- [253]. Han, L., Chen, A., Liu, L., & Wang, F., "Leonurine preconditioning attenuates ischemic acute kidney injury in rats by promoting Nrf2 nuclear translocation and suppressing TLR4/NF-κB pathway", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, c.70, sayı. 1, ss. 66-73, 2022.
- [254]. Huang, C. Y., Deng, J. S., Huang, W. C., Jiang, W. P., & Huang, G. J., "Attenuation of

- lipopolysaccharide-induced acute lung injury by hispolon in mice, through regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways, and suppressing oxidative stress-mediated ER stress-induced apoptosis and autophagy", *Nutrients*, c.12, sayı. 6, ss. 1742, 2020.
- [255]. Chen, Q.M. & A.J. Maltagliati, "Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection", *Physiological genomics*, c.50, sayı. 2, ss. 77-97, 2018.
- [256]. Agca, C. A., Tuzcu, M., Hayirli, A., & Sahin, K., "Taurine ameliorates neuropathy via regulating NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling cascades in diabetic rats", *Food and chemical toxicology*, c.71, ss. 116-121, 2014.
- [257]. Suzuki, T., & Yamamoto, M., "Molecular basis of the Keap1–Nrf2 system", *Free Radical Biology and Medicine*, c.88, ss. 93-100, 2015.
- [258]. Tian, W., de la Vega, M. R., Schmidlin, C. J., Ooi, A., & Zhang, D. D., "Kelch-like ECH-associated protein 1 (KEAP1) differentially regulates nuclear factor erythroid-2–related factors 1 and 2 (NRF1 and NRF2)", *Journal of Biological Chemistry*, c.293, sayı. 6, ss. 2029-2040, 2018.
- [259]. Huang, Y., Li, W., Su, Z. Y., & Kong, A. N. T., "The complexity of the Nrf2 pathway: beyond the antioxidant response", *The Journal of nutritional biochemistry*, c.26, sayı. 12, ss. 1401-1413, 2015.
- [260]. Zhang, D.D., "Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway", *Drug metabolism reviews*, c.38, sayı. 4, ss. 769-789, 2006.
- [261]. Robledinos-Antón, N., Fernández-Ginés, R., Manda, G., & Cuadrado, A., "Activators and inhibitors of NRF2: a review of their potential for clinical development", *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- [262]. Wu, S., H. Lu, & Y.J. Bai, "Nrf2 in cancers: A double-edged sword", *Cancer medicine*, c.8, sayı. 5, ss. 2252-2267, 2019.
- [263]. Kumar, H., Kim, I. S., More, S. V., Kim, B. W., & Choi, D. K., "Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases", *Natural product reports*, c.31, sayı. 1, ss. 109-139, 2014.
- [264]. Liu, Q., Gao, Y., & Ci, X., "Role of Nrf2 and its activators in respiratory diseases", *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- [265]. Zhao, F., Ci, X., Man, X., Li, J., Wei, Z., & Zhang, S., "Food-derived pharmacological modulators of the Nrf2/ARE pathway: Their role in the treatment of diseases", *Molecules*, c.26, sayı. 4, ss. 1016, 2021.
- [266]. Dai, X., Yan, X., Zeng, J., Chen, J., Wang, Y., Chen, J., ... & Tan, Y., "Elevating CXCR7 improves angiogenic function of EPCs via Akt/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation in diabetic limb ischemia", *Circulation research*, c.120, sayı. 5, ss. e7-e23, 2017.

- [267]. Zhou, S., Sun, W., Zhang, Z., & Zheng, Y., "The role of Nrf2-mediated pathway in cardiac remodeling and heart failure", *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- [268]. Elekofehinti, O.O., "Momordica charantia nanoparticles potentiate insulin release and modulate antioxidant gene expression in pancreas of diabetic rats", *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, c.23, sayı. 1, ss. 1-10, 2022.
- [269]. Dinarello, C.A., "Proinflammatory cytokines", *Chest*, c.118, sayı. 2, ss. 503-508, 2000.
- [270]. Tian, M., Yuan, Y. C., Li, J. Y., Gionfriddo, M. R., & Huang, R. C., "Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: a brief review", *Chronic Diseases and Translational Medicine*, c.1, sayı. 1, ss. 18-26, 2015.
- [271]. Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Aljenoobi, F. I., Jan, B. L., ... & Ali, N., "Momordica charantia polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF-kB signaling pathway inhibition", *International Journal of Biological Macromolecules*, c.111, ss. 193-199, 2018.
- [272]. Schuett, H., Luchtefeld, M., Grothusen, C., Grote, K., & Schieffer, B., "How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis", *Thrombosis and haemostasis*, c.102, sayı. 08, ss. 215-222, 2009.
- [273]. Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V., "Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?", *Atherosclerosis*, c.148, sayı. 2, ss. 209-214, 2000.
- [274]. Niu, W., Liu, Y., Qi, Y., Wu, Z., Zhu, D., & Jin, W., "Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach", *International journal of cardiology*, c.157, sayı. 2, ss. 243-252, 2012.
- [275]. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis, "The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis", *The Lancet*, c.379, sayı. 9822, ss. 1214-1224, 2012.
- [276]. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, "Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies", *The Lancet*, c.379, sayı. 9822, ss. 1205-1213, 2012.
- [277]. Rosa, M., Chignon, A., Li, Z., Boulanger, M. C., Arsenault, B. J., Bossé, Y., ... & Mathieu, P., "A Mendelian randomization study of IL6 signaling in cardiovascular diseases, immune-related disorders and longevity", *NPJ genomic medicine*, c.4, sayı. 1, ss. 23, 2019.
- [278]. Bonomi, A., Veglia, F., Baldassarre, D., Strawbridge, R. J., Golabkesh, Z., Sennblad, B., ... & Gigante, B., "Analysis of the genetic variants associated with circulating levels of sgp130. Results from the IMPROVE study", *Genes & Immunity*, c.21, sayı. 2, ss. 100-108, 2020.

- [279]. Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Thuren, T., & Libby, P., "Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis", *European heart journal*, c.41, say1. 23, ss. 2153-2163, 2020.
- [280]. Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., Ramos-Remus, C., Rovensky, J., Alecock, E., ... & Alten, R., "Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial", *The Lancet*, c.371, say1. 9617, ss. 987-997, 2008.
- [281]. Yao, X., Huang, J., Zhong, H., Shen, N., Faggioni, R., Fung, M., & Yao, Y., "Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers", *Pharmacology & therapeutics*, c.141, say1. 2, ss. 125-139, 2014.
- [282]. Tanaka, T. & T.J. Kishimoto, "Targeting interleukin-6: all the way to treat autoimmune and inflammatory diseases", *International journal of biological sciences*, c.8, say1. 9, ss. 1227, 2012.
- [283]. Md Yusof, M.Y. & P.J.D. Emery, "Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis", *Drugs*, c.73, ss. 341-356, 2013.
- [284]. Schiff, M. H., Kremer, J. M., Jahreis, A., Vernon, E., Isaacs, J. D., & van Vollenhoven, R. F., "Integrated safety in tocilizumab clinical trials", *Arthritis research & therapy*, c.3, say1. 5, ss. 1-13, 2011.
- [285]. Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S., "The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, c.1813, say1. 5, ss. 878-888, 2011.
- [286]. Jung, M., Ma, Y., Iyer, R. P., DeLeon-Pennell, K. Y., Yabluchanskiy, A., Garrett, M. R., & Lindsey, M. L., "IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation", *Basic research in cardiology*, c.112, ss. 1-14, 2017.
- [287]. Saraiva, M., P. Vieira, & A.J. O'garra, "Biology and therapeutic potential of interleukin-10", *Journal of Experimental Medicine*, c.217, say1. 1, ss. e20190418, 2019.
- [288]. Krishnamurthy, P., Rajasingh, J., Lambers, E., Qin, G., Losordo, D. W., & Kishore, R., "IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR", *Circulation research*, c.104, say1. 2, ss. e9-e18, 2009.
- [289]. Calegari, L., Nunes, R. B., Mozzaquattro, B. B., Rossato, D. D., & Dal Lago, P., "Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure", *Brazilian journal of physical therapy*, c.22, say1. 2, ss. 154-160, 2018.
- [290]. Dhingra, S., Sharma, A. K., Singla, D. K., & Singal, P. K., "p38 and ERK1/2 MAPKs mediate the interplay of TNF- α and IL-10 in regulating oxidative stress and cardiac

- myocyte apoptosis", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, c.293, sayı. 6, ss. H3524-H3531, 2007.
- [291]. Jones, S. P., Trocha, S. D., & Lefer, D. J., "Cardioprotective actions of endogenous IL-10 are independent of iNOS", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, c.281, sayı. 1, ss. H48-H52, 2001.
- [292]. Ji, S. & Q.J. Zhang, "Momordica charantia polysaccharides alleviate diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and barrier via NF- κ B pathway", *Allergologia et Immunopathologia*, c.50, sayı. 3, ss. 62-70, 2002.
- [293]. Janeway Jr, C.A. & R.J. Medzhitov, "Innate immune recognition", *Annual review of immunology*, c.20, sayı. 1, ss. 197-216, 2002.
- [294]. Eklund, C.M., "Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation", *Advances in clinical chemistry*, c.48, ss. 111-136, 2009.
- [295]. Parikh, M., Patel, A., & Ptel, K. V., "Protective effect of Momordica charantia against hepatic ischemic reperfusion injury model in rats", *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, c.3, sayı. 1, ss. 1064, 2015.
- [296]. Grossman, S.H., D.S. Sellers, & M. Enzymology, "Subunit conformation and dynamics in a heterodimeric protein: studies of the hybrid isozyme of creatine kinase", *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, c.1387, sayı. 1-2, ss. 447-453, 1998.
- [297]. Shah, H. & N.J. Haridas, "A serial follow up study of cardiac marker enzymes during the week after acute myocardial infarction", *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, c.22, ss. 33-36, 2007.
- [298]. Christenson, R.H., L. Newby, & E.M. Ohman, "Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes", *Maryland Medical Journal (Baltimore, Md.: 1985)*, ss. 18-24, 1997.
- [299]. Puleo, P. R., Guadagno, P. A., Roberts, R., Scheel, M. V., Marian, A. J., Churchill, D., & Perryman, M. B, "Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subforms of creatine kinase-MB", *Circulation*, c.82, sayı. 3, ss. 759-764, 1990.
- [300]. Ström, S., Mogensen, L., & Bendz, R., "Serum CK-KB kinetics in acute myocardial infarction and after coronary bypass operations", *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, c.13, sayı.1, ss. 61-66, 1979.
- [301]. Qin, W., Khuchua, Z., Cheng, J., Boero, J., Payne, R. M., & Strauss, A. W., "Molecular characterization of the creatine kinases and some historical perspectives", *Bioenergetics of the cell: quantitative aspects*, ss. 153-167, 1998.
- [302]. Carvajal-Zarrabal, O., Hayward-Jones, P. M., Nolasco-Hipolito, C., Barradas-Dermitz, D. M., Calderón-Garcidueñas, A. L., & López-Amador, N., "Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death", *Journal of forensic sciences*, c.62, sayı. 5, ss. 1332-1335, 2017.

- [303]. Apple, F.S., "Diagnostic use of CK-MM and CK-MB isoforms for detecting myocardial infarction", *Clinics in laboratory medicine*, c.9, sayı. 4, ss. 643-654, 1989.
- [304]. Apple, F.S. & M.M. Murakami, "Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction", *Clinical chemistry*, c.51, sayı. 2, ss. 460-463, 2005.
- [305]. Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., & Yardim, M., "Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives", *Vascular health and risk management*, ss. 1-10, 2019.
- [306]. Cui, W. W., Ye, C., Wang, K. X., Yang, X., Zhu, P. Y., Hu, K., ... & Luo, L., "Momordica. charantia-derived extracellular vesicles-like nanovesicles protect cardiomyocytes against radiation injury via attenuating DNA damage and mitochondria dysfunction", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, c.9, ss. 864188, 2022.
- [307]. Kurtoğlu, B., ERKILIÇ, B., Gürsel, D. Y., Arslan, G., BACAKSIZOĞLU, O., Altundal, P., ... & ARDIÇOĞLU, Y., "Myocardial infarction diagnosis and cardiac troponins", *Turkish Medical Student Journal*, c.7, sayı. 3, ss. 159-170, 2020.
- [308]. Agewall, S., Giannitsis, E., Jernberg, T., & Katus, H., "Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease", *European heart journal*, c.32, sayı. 4, ss. 404-411, 2011.
- [309]. Kannan, M.M. & S.D. Quine, "Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats", *Metabolism*, c.62, sayı. 1, ss. 52-61.
- [310]. Punithavathi, V. & P.S.M. Prince, "Pretreatment with a combination of quercetin and α -tocopherol ameliorates adenosine triphosphatases and lysosomal enzymes in myocardial infarcted rats", *Life sciences*, c.86, sayı. 5-6, ss. 178-184, 2010.
- [311]. Whellan, D.J., "Heart failure disease management: implementation and outcomes", *Cardiology in review*, c.13, sayı. 5, ss. 231-239, 2005.
- [312]. Rathore, N., John, S., Kale, M., & Bhatnagar, D., "Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues", *Pharmacological research*, c.38, sayı. 4, ss. 297-303, 1998.
- [313]. Wexler, B.C., "Myocardial infarction in young vs old male rats: pathophysiologic changes", *American Heart Journal*, c.96, sayı. 1, ss. 70-80, 1978.
- [314]. Young, I. & J.J. Woodside, "Antioxidants in health and disease", *Journal of clinical pathology*, c.54(3): ss. 176-186, 2001.
- [315]. Thomes, P., Rajendran, M., Pasanban, B., & Rengasamy, R., "Cardioprotective activity of Cladosiphon okamuranus fucoidan against isoproterenol induced myocardial infarction in rats", *Phytomedicine*, c.18, sayı. 1, ss. 52-57, 2010.
- [316]. Tappia, P. S., Hata, T., Hozaima, L., Sandhu, M. S., Panagia, V., & Dhalla, N. S., "Role of oxidative stress in catecholamine-induced changes in cardiac sarcolemmal Ca²⁺

- transport", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, c.387, say1. 1, ss. 85-92, 2001.
- [317]. Todd, G. L., Cullan, G. E., & Cullan, G. M., "Isoproterenol-induced myocardial necrosis and membrane permeability alterations in the isolated perfused rabbit heart", *Experimental and molecular pathology*, c.33, say1. 1, ss. 43-54, 1980.
- [318]. Tullio, F., Angotti, C., Perrelli, M. G., Penna, C., & Pagliaro, P., "Redox balance and cardioprotection", *Cardiology*, c.108, ss. 1-26, 2013.
- [319]. Agrawal, Y. O., Sharma, P. K., Shrivastava, B., Ojha, S., Upadhyaya, H. M., Arya, D. S., & Goyal, S. N., "Hesperidin produces cardioprotective activity via PPAR- γ pathway in ischemic heart disease model in diabetic rats", *PloS one*, c.9, say1. 11, ss. e111212, 2014.
- [320]. Ertracht, O., Malka, A., Atar, S., & Binah, O., "The mitochondria as a target for cardioprotection in acute myocardial ischemia", *Pharmacology & therapeutics*, c.142, say1. 1, ss. 33-40, 2014.
- [321]. Hrelia, S., Bordoni, A., Angeloni, C., Leoncini, E., & Biagi, P., "Nutritional interventions to counteract oxidative stress in cardiac cells", *Pharmacology & therapeutics*, c.53, say1. 4, ss. 157, 2004.
- [322]. Cefalu, W. T., Ye, J., & Wang, Z. Q., "Efficacy of dietary supplementation with botanicals on carbohydrate metabolism in humans", *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, c.8, say1. 2, ss. 78-81, 2008.
- [323]. Cousens, G., "There is a cure for diabetes: the tree of life 21-day+ program", *North Atlantic Books*, 2007.
- [324]. Upananlawar, A., C. Gandhi, & R.J. Balaraman, "Effect of green tea and vitamin E combination in isoproterenol induced myocardial infarction in rats", *Plant foods for human nutrition*, c.64, ss. 75-80, 2009.
- [325]. Laine, G. & S.J. Allen, "Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function", *Circulation research*, c.68, say1. 6, ss. 1713-1721, 1991.
- [326]. Ofuegbe, S., Oyagbemi, A., Omobowale, T., Adedapo, A., Ayodele, A., Yakubu, M., ... & Adedapo, A., "Ameliorative properties of methanol leaf extract of *Momordica charantia* following alloxan-induced cardiotoxicity in rats", *Journal of Medicinal Herbs*, c.10, say1. 1, ss. 61-72, 2019.
- [327]. Prasesti, G.K., K. Anggadiredja, & N.F.J.P. Kurniati, "Potential combined effect of *Spirulina platensis* and *Momordica charantia* fruits on attenuation of isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: identification and prediction its mechanism", *Pharmacia*, c.70, say1. 3, ss. 425-433, 2023.
- [328]. Prasesti, G.K., K. Anggadiredja, & N.F. Kurniati, "Momordica charantia Fruit Extract on Cardiac Biomarker Serum Attenuation in Rats and its Bioactive Compound Molecular Docking Against SIRT-1 Protein", *Tropical Journal of Natural Product Research*, c.7, say1. 1, 2023.

- [329]. Akhtar, M.S., M.A. Athar, & M.J. Yaqub, "Effect of *Momordica charantia* on blood glucose level of normal and alloxan-diabetic rabbits", *Planta Medica*, c.42, sayı. 07, ss. 205-212, 1981.
- [330]. Ali, L., Khan, A. K. A., Mamun, M. I. R., Mosihuzzaman, M., Nahar, N., Nur-E-Alam, M., & Rokeya, B., "Studies on hypoglycemic effects of fruit pulp, seed, and whole plant of *Momordica charantia* on normal and diabetic model rats", *Planta medica*, c.59, sayı. 05, ss. 408-412, 1993.
- [331]. Rohajati, U., Estiasih, T., & Sriwahyuni, E., "Bitter melon (*Momordica charantia* L) fruit decreased blood glucose level and improved lipid profile of streptozotocin induced hyperglycemia rats", *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, c.6, sayı. 2, ss. 359-370, 2018.
- [332]. Perera, W. H., Shivanagoudra, S. R., Pérez, J. L., Kim, D. M., Sun, Y., K. Jayaprakasha, G., & S. Patil, B., "Anti-inflammatory, antidiabetic properties and in silico modeling of cucurbitane-type triterpene glycosides from fruits of an Indian cultivar of *Momordica charantia* L.", *Molecules*, c.26, sayı. 4, ss. 1038, 2021.
- [333]. Zeng, Y., Guan, M., Li, C., Xu, L., Zheng, Z., Li, J., & Xue, Y., "Bitter melon (*Momordica charantia*) attenuates atherosclerosis in apo-E knock-out mice possibly through reducing triglyceride and anti-inflammation", *Lipids in Health and Disease*, c.17, sayı. 1, ss. 1-7, 2018.
- [334]. Wang, F., Yuan, M., Shao, C., Ji, N., Zhang, H., & Li, C., "Momordica charantia-derived extracellular vesicles provide antioxidant protection in ulcerative colitis", *Molecules*, c.28, sayı. 17, ss. 6182, 2023.
- [335]. Raish, M., Ahmad, A., Jan, B. L., Alkharfy, K. M., Ansari, M. A., Mohsin, K., ... & Al-Mohizea, A., "Momordica charantia polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats", *International journal of biological macromolecules*, c.91, ss. 394-399, 2016.
- [336]. Li, H., Xie, Y. H., Yang, Q., Wang, S. W., Zhang, B. L., Wang, J. B., ... & Qiu, P. C., "Cardioprotective effect of paeonol and danshensu combination on isoproterenol-induced myocardial injury in rats", *PloS one*, c.7, sayı. 11, ss. e48872, 2012.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Burçin USTA

Yabancı Dili : İngilizce (A2 Seviye)

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Fizyoloji Anabilim Dalı	Düzce Üniversitesi	2024
Lisans	Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Ankara Üniversitesi	2019
Lise		Alaplı İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi	2015