SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA ARAŞTIRMA VE DEĞERLENDİRMELER

GECE AKADEMİ

Kitap Adı	:	**Sağlık Bilimleri Alanında Araştırma ve Değerlendirmeler**
İmtiyaz Sahibi	:	Gece Kitaplığı
Genel Yayın Yönetmeni	:	Doç. Dr. Atilla ATİK
Kapak&İç Tasarım	:	Melek ZORLUSOY
Sosyal Medya	:	Arzu ÇUHACIOĞLU
Yayına Hazırlama	:	Gece Akademi Dizgi Birimi
Yayıncı Sertifika No	:	15476
Matbaa Sertifika No	:	34559
ISBN	:	978-605-7631-37-4

Editör (ler)

Uzm. Utku Murat KALAFAT
Dr. Öğr. Üy. Meltem AKBAŞ
Doç. Dr. Gülşen GONCAGÜL

The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission. Gece Akademi is a subsidiary of Gece Kitaplığı.

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. Gece Akademi, Gece Kitaplığı'nın yan kuruluşudur.
Birinci Basım/First Edition ©Mart 2019/Ankara/TURKEY **©copyright**

Gece Publishing
ABD Adres/ USA Address: 387 Park Avenue South, 5th Floor, New York, 10016, USA
Telefon/Phone: +1 347 355 10 70

Gece Akademi
Türkiye Adres/Turkey Address: Kocatepe Mah. Mithatpaşa Cad. 44/C Çankaya, Ankara, TR
Telefon/Phone: +90 312 431 34 84 - +90 555 888 24 26

web: www.gecekitapligi.com —www.gecekitap.com
e-mail: geceakademi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

CHAPTER 1: Şeylerin İnternetinin Sağlıkta Kullanımına İlişkin Betimleyici Bir Araştırma
RUKİYE ÇELİK, MERVE UYSAL, BURHAN ÇETİN **7**

CHAPTER 2: Pratisyen Doktorlar İçin Nöromusküler Kavşak Hastalıkları
MURAT ALPUA **23**

CHAPTER 3: Zika Virüs Hastalığı
TUĞBA SARI **29**

CHAPTER 4: Rome IV Sınıflaması Işığında Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Yaklaşım
RAİM İLİAZ **45**

CHAPTER 5: Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kullanımı
MEHMET DEMİRCİ **51**

CHAPTER 6: Uyku Bozuklukları ve Kardiyovasküler Etkileşimler
ENGİN AKGÜL **59**

CHAPTER 7: Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımı
RAİM İLİAZ **65**

CHAPTER 8: Besin Alımının Düzenlenmesinde Ghrelin Ve Leptinin Rolü
ASLI ZENGİN TÜRKMEN **71**

CHAPTER 9: Hastalıkta ve Sağlıkta Sirt6
ZEYNEP ÇALIŞKAN **79**

CHAPTER 10: Hemoroidal Hastalık
FERİDUN SUAT GÖKÇE **89**

CHAPTER 11: Endometriyal Reseptivitenin Aydınlatılmasında Moleküler Ve Hormonal Mekanizmalara Güncel Yaklaşım
JALE SELLİ **99**

CHAPTER 12: Yaşlanma Ve Endoplazmik Retikulumda Proteostaz Kaybı
SEVTAP HAN **121**

CHAPTER 13: Çocukluk Çağı Brusella Enfeksiyonu Olgularının Klinik Değerlendirmesi
HALİL KAZANASMAZ **131**

CHAPTER 14: Akuaporinler (AQPs) ve Bazı Sistemlerdeki Fizyolojik İşlevleri
VOLKAN GELEN, EMİN ŞENGÜL, GÖZDE ATİLA USLU, HAMİT USLU, MUSTAFA MAKAV **137**

CHAPTER 15: Yeni Bir Adipokin; Asprosin
GÖZDE ATİLA USLU **151**

CHAPTER 16: Resistin Hormonu
HAMİT USLU **157**

CHAPTER 17: Bir Adipokin olan Adiponektin, Leptin ve Omentin'in Bazı Fizyolojik Etkileri
VOLKAN GELEN **165**

CHAPTER 18: B17 Vitamini ve Kanser
EMİN ŞENGÜL **173**

CHAPTER 19: Kanserde Potansiyel Hedefler ve Yeni Yaklaşımlar: İyon Kanalları
MÜMİN ALPER ERDOĞAN **181**

CHAPTER 20: Ayakkabı ve Sağlık
SEVGİ ÖZDİNÇ **201**

CHAPTER 21: Tecavüz Kriz Merkezleri ve Hemşirelik
DERYA ŞAHİN **211**

CHAPTER 22: Diş Hekimliğinde Endodontik Uygulamalarda Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon İşlemleri
AYÇA YILMAZ **219**

CHAPTER 23: Nörosarkoidoz
GÜLİN SÜNTER **229**

CHAPTER 24: Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozlarına Genel Bakış Ve Diş Hekimliğinde Güncel Yaklaşımlar
MERYEM KÖSEHASANOĞULLARI, CANSU GÜL KOCA **243**

CHAPTER 25: Deney Hayvanlarında Üveit Modelleri
RÜSTEM ANIL UĞAN, HARUN ÜN **255**

CHAPTER 26: Rejeneratif Endodontik Tedavinin Tarihçesi ve Güncel Yaklaşımlar
AYFER ATAV ATEŞ **263**

CHAPTER 27: Azol Bileşikleri, Biyolojik Aktiviteleri
İNCİ SELİN DOĞAN, İREM BOZBEY **275**

CHAPTER 28: Karaciğer İmmünolojisinden Bir Kesit
SERCAN KAYA, TUBA YALÇIN, MURAT BOYDAK **297**

CHAPTER 29: Apoptoz ve Kurkumin
TUBA YALÇIN, SERCAN KAYA, MURAT BOYDAK **311**

CHAPTER 30: Mononükleer Fagositik Sistem
AYŞE BAŞARDI GÖKÇE **321**

CHAPTER 31: Memeli Dokularındaki Dinamik Kök Hücreler
ŞAMİL ÖZTÜRK, SUAT ÇAKINA **337**

CHAPTER 32: Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Kullanımı
NUR ALTIPARMAK, MERVE ÇAKIR, YASEMİN SEZGİN **351**

CHAPTER 33: Mikro Yer Çekiminin Hücrelerdeki Moleküler Etkisi
EVRİM SUNA ARIKAN TERZİ **369**

CHAPTER 34: Hyaluronik Asit ve Periodontal Tedavilerde Kullanımı
FEYZA TÜLÜ, BURAK AK **377**

CHAPTER 35: Periodontolojide Yara İyileşmesi ve Periodontal Patlar
BURAK AK, FEYZA TÜLÜ **389**

CHAPTER 36: Kedi Ve Köpek Beslemenin Deri Sağlığı ile İlişkisi
HASAN HÜSEYİN GÜÇ, DİLEK AKSU ELMALI **407**

CHAPTER 37: Sağlık Teknolojisi Değerlendirme: Nitel Bir Araştırma
BÜŞRA YILMAZSOY, MEHMET YORULMAZ **417**

CHAPTER 38: Akut İskemik İnme Hastalarında Acil Servis Yönetimi
UTKU MURAT KALAFAT **439**

CHAPTER 39: Biyofilm Takabasının Endodontide Önemi ve Rutin Endodontik Tedavilerde Yönetimi
MELİS YILMAZ **445**

CHAPTER 40: Karaciğerin Nonparaziter Kistlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları
ÖNDER ÖZCAN **459**

CHAPTER 41: Geçmişten Bugüne Gen Tedavisi ve Veteriner Hekimlikte Kullanımı
İBRAHİM ŞEKER, ABDURRAHMAN KÖSEMAN **467**

CHAPTER 42: Sütçü Sığırlarda Sıcaklık Stresinin Etkileri
İBRAHİM ŞEKER, ABDURRAHMAN KÖSEMAN **481**

CHAPTER 43: Antiepileptik İlaç Tasarımı
İREM BOZBEY, ZEYNEP ÖZDEMİR **493**

CHAPTER 44: Kan Yapımı (Hematopoez) ve Histolojisi 2
AYŞE BAŞARDI GÖKÇE **509**

Şeylerin İnternetinin Sağlıkta Kullanımına İlişkin Betimleyici Bir Araştırma

Rukiye ÇELİK[1]

Merve UYSAL[2]

Burhan ÇETİN[3]

CHAPTER 1

[1] Süleyman Demirel Üniversitesi, İletişim Fakültesi Halkla İlişkiler ve Tanıtım Bölümü

[2] Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü

[3] Süleyman Demirel Üniversitesi, İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü

1. GİRİŞ

Mobil sağlık uygulamaları akıllı telefonlar, tablet bilgisayarlardaki sağlık uygulamaları aracılığıyla, bireylerin sağlık durumlarını tespit etme ve takip etmenin yanı sıra kişisel bakım hizmeti de sunmaktadır. Aynı zamanda sağlık hizmetleri kuruluşlarına, herhangi bir tedavi ve duruma yönelik kararlar alabilmek için maliyetleri ve faydaları anlamada yardımcı olmaktadır (Luxton vd., 2014: 431). Bu uygulamaları barındıran teknolojiler, akıllı telefonlar, tablet bilgisayarlar, PDA (Personal Digital Assistant)'lar, giyilebilir teknolojiler, akıllı saat, gözlük ve televizyonlar, sağlık verilerini kayıt eden, depolayan, ölçen ve ileten sensörlerdir. Bu cihazlar sayesinde sağlıkla ilgili veriler uzaktan erişimle takip edilebilmekte, kişilerin yaşam stilleri ve davranış şekillerine dair büyük veri depolaması sağlanabilmekte (big data), tedaviye ve kişinin sağlığına yönelik çeşitli hatırlatma ve uyarılar yapılabilmektedir (Tezcan, 2016: 14). Küresel anlamda ana uygulama mağazalarında mHealth (mobil sağlık uygulamaları) uygulama yayıncı sayısı 59.000'ları geçmiştir. Bu alana olan eğilim artarak mobil sağlık uygulama geliştirmeleri bugün en hızlı büyüyen endüstrilerden biri haline gelmiştir (URL2, 2018). Mobil sağlık uygulamaları (mHealth) 2017'de 325.000'e ulaşmış, sadece bir sene içinde büyük uygulama mağazalarına 78.000 yeni sağlık uygulaması eklenmiş, dijital sağlık işletmelerine 5,4 milyar dolarlık yatırım yapılmış, dijital sağlık için piyasaya yapılan bu yatırımlar pazardaki büyümeyi hızlandırmıştır. Öyle ki mobil sağlık uygulama şirketleri, küresel dijital sağlık piyasasında pazarın % 26'sını temsil ederek en büyük grubu temsil etmektedir (URL 3).

Mobil sağlık uygulamalarının geldiği noktaya bakıldığında temeli telsiz telefona ve hücresel haberleşmeye dayanmakta, asıl olarak 1940'lara ve II. Dünya Savaşı'na kadar uzanmaktadır. Bundan yaklaşık otuz yıl sonra 1973 yılında Dr. Martin Cooper, ilk elden cep telefonu icadı ile tanınmış, mobil teknoloji geliştikçe, çok çeşitli el cihazları piyasaya sürülmüş bluetooth dahil pek çok teknoloji uzantıları eklenmiştir (Kratzman, 2013). 2000'li yıllarda ise akıllı telefonların piyasaya çıkması ve sağlık uygulamalarının entegre edilmesiyle, hem hasta hem de sağlıklı bireylerin farkındalık düzeylerini arttırma, hekim ile yakınlığını sağlama, sağlık verilerinin depolanması ve uzak mesafeden de olsa bu verilerin takibi, ön-testler, randevular gibi pek çok hizmet sunulmaya başlanmıştır (Tezcan, 2016: 31).

Mobil sağlık, gerçek zamanlı ve portatif erişim sağlayarak, geleneksel sağlık hizmetleri sağlama yöntemlerine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Kişilerin kendi sağlık hizmetlerine katılımını kolaylaştırmakla birlikte tıbbi bakımın daha iyi bir şekilde koordine edilmesini sağlamaktadır. Bireyler bu sağlık uygulamalarına bilgi girdiklerinde veya giyilebilir teknolojiler kullandıklarında, sağlık hizmeti sunucuları, hasta davranışlarından ve tedavi sonuçlarından daha bütünsel ve sayısal veriler elde etmektedirler. Hem teknolojinin hem de mobil altyapıların gelişimiyle, hasta takibinde, karar desteğinde, entegre bakımda, eğitim ve yetkilendirmede, kamuoyu farkındalığı yaratmada mobil sağlık uygulamaları kullanılmaktadır (WHO, 2016:41).

2. METODOLOJİ

Bu çalışmada IoT kavramı ve sağlıkta kullanımı incelenmiştir. Sağlıkta Nesnelerin İnterneti uygulamalarının etraflıca tanımlanması çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Çalışma, konunun zengin ve canlı bir şekilde alınabilmesi için özel durum araştırması şeklinde desenlenmiştir. Betimleyici modelde olan araştırmada bütüncül tek durum çalışması yöntemi kullanılmıştır. Konuya ilişkin elde edilen veriler kategorize edilerek sunulmuştur.

Özel durum araştırmalarında bir problem, bir program ya da bir konunun derinlemesine incelemesi yapılır. Bu tür araştırmalarda bir eğitim metodunun etkileri ya da spesifik bir konunun nitelikleri araştırılır (de Marrais ve Lapan, 2004). Belirlenen konu özgün ve güncel olmalıdır. Araştırmacı bu özgün ve güncel konuyu olabildiğine aydınlat-

maya çalışır. Bu tür çalışmalarda genellemeden ziyade özgün olan konunun özgünlüğü kendine has bağlamında incelenir. Bu inceleme sonucunda araştırmacı konuya ilişkin yargı ya da sonuçları okuyucuya bırakır.

Çalışmada sağlıkta nesnelerin interneti konusunun kendi bağlamında derinlemesine incelenebilmesi için belgelerden yararlanma tekniği, veri toplama yöntemi olarak kullanılmıştır. Konuyla ilgili akademik belgelerin içeriği yorumlanarak konuya ilişkin geniş bir perspektif sunmaya çalışılmıştır.

2.1. Bulgular

Sağlıkta nesnelerin interneti konusu ve bu konunun açıkça anlaşılabilmesi için makineler arası iletişim konusunda 125 akademik belge toplanmış ve bu belgelerin içerikleri konu kapsamında yorumlanmıştır.

2.1.1. Makineler Arası İletişim (Machıne To Machıne – M2m)

M2M kavramına bakıldığında çeşitli kullanımlarının olduğu görülmektedir. Yaygın kullanımı "Makineler Arası İletişim (Makineden Makineye)" olmasına karşın, "Machine to Mobile (Makineden Mobile)" ve "Machine to Man (Makineden İnsana)" şeklinde kullanımları da mevcuttur (Darmois ve Elloumi, 2012: 2). M2M kısaltmasındaki ikinci 'M' harfi "Machine-to-Machine (Makineden Makineye, Makineler Arası İletişim)", "Machine-to-Mobile (Makineden Mobile)", "Machine-to-Man (Makineden İnsana)" gibi birçok kavramı ifade etmektedir (Boswarthick vd.., 2012: 2). M2M kavramı, sürekli olarak gelişen bir teknolojiyi ifade etmesi nedeniyle standart tek bir tanımının yapılması mümkün görünmemekle birlikte birçok farklı tanımı yapılabilir.

M2M kavramı, kablolu ve kablosuz ağlar üzerinden sürekli aktif olarak iletişimde olan ancak bilgisayar sınıfına girmeyen cihazların, genellikle internet ve benzeri yapılar kullanarak gerçekleştirdikleri iletişimdir (OECD, 2012: 5; TEC, 2015: 3). M2M kavramı, genellikle insan müdahalesine ihtiyaç duymayan cihazların (doğal afet alarmları, akıllı sayaçlar, GPS'ler, giyilebilir sağlık teknolojileri vb.) kendi arasındaki iletişimini ifade etmektedir (Annex, 2015: 12; Banerjee vd, 2015: 399; Alsewaidi vd., 2016: 1). M2M özellikli cihaz, kendisi bilgi üreten ya da üretilmiş olan bilgileri keşfeden ve bu bilgileri de kablolu veya kablosuz bir iletişim ağı üzerinden diğer cihazlara aktaran herhangi bir makine anlamına gelir (Chen vd.., 2014: 98). M2M, veri üretimi, veri gönderimi, veri analizi ve veri üzerinde işlem olmak üzere dört adımlı süreçten oluşan bir sistemdir. Bu adımlar M2M teknolojileriyle otomatik olarak ve zamanında gerçekleşir (Cullinen ve McMahon, 2013: 9). M2M kavramı, hem kablolu hem de kablosuz sistemlerin aynı kabiliyete sahip diğer aygıtlarla iletişim kurmasına izin veren teknolojileri ifade etmektedir (Sonar vd., 2013: 32). M2M kavramı, makinelerin minimum insan müdahalesiyle kendi ürettikleri veya üretilmiş olan bilgileri internet ya da benzeri bir yapı kullanarak kendi aralarında iletişim kurmaları olarak tanımlanabilir.

M2M'in rolü, cihaz ve uygulamaların bilgi alışverişlerine temel oluşturmak amacıyla, cihazların bir iş uygulaması ile bir iletişim ağı (iki yönlü olarak) arasında kullanılarak bilgi alışverişinde bulunmasına izin veren koşulları oluşturmaktır (Boswarthick vd.., 2012: 2). M2M, makinelerin uzaktan kontrol edilmesi ve konfigürasyon (telematik) amacıyla, akıllı sensörler, aktüatörler, mobil cihazlar vd.a uçların birbirleriyle iletişim kurmasını sağlayan, uzaktan izleme/toplama ifadelerini tanımlayan bir teknolojidir. Burada asıl amaç minimum insan müdahalesi ile toplanan verilere dayanarak kararlar vermek ve olağandışı durumları makineler arasında göndermektir (Krishnamurthy vd.., 2008: 68).

M2M pazarında, düşük fiyat ve düşük enerji tüketimine sahip çok sayıda gömülü cihazın olması beklenmektedir. Bununla birlikte ağ geçitleri, makine kontrol modülleri, akıllı görme sistemleri ve hatta tüketici elektroniği ürünleri gibi birçok üst düzey cihaz, M2M

pazarının büyüme segmentlerini oluşturmaktadır. M2M'de ağa bağlı olmayan cihazlar kolayca yönetilemez veya diğer cihazlarla uyumlu olarak çalışamaz. Burada önemli olan, devasa ağ ölçekleri değil ağdaki cihazların sürekliliğini ve düşük maliyetli bağlantılarını sağlamaktır. M2M vizyonunu, tek başına hareket eden bir cihazı değil, bağlantılı ağlar üzerinde birlikte hareket eden birçok cihazı bir arada tutan (Wu vd.., 2011: 37) ve bu cihazları verimli ve etkili bir şekilde kullanmayı hedefleyen sistemler oluşturmaktır denilebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, M2M'e bağlanan cihaz (araçlardaki GPS'ler, nakliye ve imalat sektörlerindeki varlık izleme sistemleri ya da hasta kayıtlarını ve sağlık durumunu daha kolay elde edebilen tıbbi uygulamalar v.b.) sayısının 2021 yılına kadar 3,3 milyara ulaşması beklenmektedir (CISCO, 2017). Buna bağlı olarak M2M teknolojisi uygulamalarının da giderek daha geniş alanlarda faaliyet göstereceği söylenebilir.

M2M'i sadece bir alanla ya da bir sektörle kısıtlamak mümkün değildir. M2M teknolojileri, makinelerin kullanıldığı tüm alan ve sektörlerde kullanılabilmektedir. Gerekli koşullar ve uygun şartlar oluştuktan sonra her alan ve sektörde M2M teknolojileriyle karşılaşmak mümkündür (Bayram, 2015: 10). M2M ve kablosuz teknoloji alanında meydana gelen önemli gelişmeler, M2M'in iş ve endüstri, akıllı ev uygulamaları, ulaşım, uzaktan ölçüm (telemetri), sağlık (telesağlık), v.b. alanlarda kullanımının arttığı görülebilmektedir.

2.1.2. Nesnelerin İnterneti (IoT)

Nesnelerin İnterneti (Internet of Things, IoT) kavramı, fiziksel dünyadaki şeylerin algılayıcılarla internete bağlanan bir sistemi (Aston, 2009: 1) tanımlamak için ilk kez Kevin Ashton tarafından 1999 yılında yaptığı bir sunum sırasında ifade edilmiştir (Weyrich ve Elbert, 2016: 113). Türkçede 'Nesnelerin İnterneti', 'Nesnelerin İnterneti', 'Akıllı Nesneler' veya 'Her Şeyin İnterneti' olarak ifade edilen ve omurgasını 'Makineler Arası İletişim (M2M)'in oluşturduğu 'Internet of Thing (IoT)' kavramı dinamik bir yapıya sahip olduğu için bugüne kadar birçok tanımı yapılmıştır.

IoT, internete ve birbirlerine bağlanan şeyler ve nesneler anlamına gelmektedir (Greengard, 2015: 39). IoT, farklı alan ve uygulamalarda ortak hedefler gerçekleştirmek için kendi aralarında iletişim kurabilen, verileri paylaşabilen ve bilgi kopyalayabilen birbirlerine bağlı nesneler, hizmetler, insanlar ve cihazlardan oluşan bir koleksiyondur (Yousuf vd., 2015: 608). IoT, bir iletişim ortamı olarak interneti kullanan dünya çapında fiziksel Nesnelerin İnternetidir. IoT'daki 'şeyler', internet üzerinden erişilebilir veya kontrol edilebilir şeylerdir (Huang vd., 2016: 3084). IoT, IP tabanlı ve internet bağlantılı tüm gömülü aygıtları, ağları ve bu aygıt ve ağları denetleyen tüm internet hizmetlerini kapsar (Shelby ve Bormann, 2011: 3).

(IoT), insanlar da dahil olmak üzere her şeyi değiştirecektir. İnternetin eğitim, iletişim, ticaret, bilim, sağlık, yönetim ve insanlık üzerindeki etkisi gösteriyor ki internet, insanlık tarihinin en önemli ve güçlü kreasyonlarındandır (Evans, 2011: 2). Dünyadaki çeşitli cihazlara ve makinelere muazzam miktarda ağ sensörleri yerleştirilmiştir. Farklı alanlara yerleştirilen bu tür sensörler, coğrafik veriler, çevresel veriler, astronomik veriler, lojistik veriler ve sağlık verileri gibi çok fazla veri türlerini toplayabilir (Chen vd., 2014: 177).

IoT, mevcut internet altyapısını ve gömülü bilgi işlem cihazlarının birbirlerine bağlanmasını sağlayarak yaşam standartlarını arttırmayı amaçlamaktadır (Bosch, 2014: 3; Huang vd., 2016: 3083). IoT, bilgisayar ve internetten sonra dünya bilgi endüstrisinin üçüncü dalgası olarak adlandırılır. IoT, bilgi teknolojilerinin bir araya geldiği yeni bir teknolojik sistemdir (Lui ve Zhou, 2012: 197).

Her yerde bulunan ağlar, mobil ağları daha ileriye taşıyarak, kısa mesafeli kablosuz mobil ağları çok çeşitli cihazlara ve günlük hayatta kullanılan eşyalara gömüyor. Ayrıca insanlar ve şeyler arasında veya şeylerin kendi arasında iş birliği ve iletişim biçimlerini mümkün kılmaktadır (ITU, 2005: 3).

Çok sayıda bilgi teknolojisinin bir araya gelerek oluşturduğu teknolojik bir sistem olan IoT, bilgisayar ve internetten sonra dünya bilgi endüstrisinin üçüncü dalgası olarak adlandırılmaktadır. Birçok ülke IoT ile ilgili çok fazla çalışma yapmaktadır (Liu ve Zhou 2012: 197).

IoT aygıtı gömülü akıllı nesnelerin sahip olduğu özellikler şunlardır (McFarlane, 2012: 655);

- Benzersiz bir kimliğe sahiptir.
- Çevresi ile etkili iletişim kurma yeteneğine sahiptir.
- Kendisi ile ilgili verileri toplayıp depolama özelliğine sahiptir.
- Özelliklerini, üretim gereksinimlerini vb. ifade etmek için bir dil oluşturur.
- Kendisi ile ilgili kararlar verebilme özelliğine sahiptir.
- IoT üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar (Yılmaz, 2015);
- Internet of Things kavramının 'Things' kısmını ifade eden nesneler,
- Bu nesneleri birbirleri ile iletişimini sağlayan ağlar,
- Nesnelere ait verileri kullanabilen bilgisayar sistemleri.

2.1.3. Sağlıkta Nesnelerin İnterneti

IoT için en önemli uygulama alanlarından birisi de tıbbi bakım ve sağlık endüstrisidir (Pang, 2013). Sağlık hizmeti bağlamında, IoT teknolojilerinin standart bir tanımının olmaması ile birlikte (Islam vd.., 2015: 684), sağlık hizmetlerinde IoT, sağlık kuruluşlarından uzak bölgelerde yaşayan insanların, sağlık durumlarını takip etme ve gerekli durumlarda müdahaleleri zamanında yapma imkânı sağlayan teknolojilerdir (Dewangan ve Mishra, 2018: 526). IoT tabanlı sağlık sistemleri, pediatrik ve yaşlı hastaların bakımı, kronik hastaların denetimi ve diğer hastalar arasında ise özel sağlık hizmetleri ve hastalık yönetimi de dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılabilir (Belissent, 2010: 9; Benabdessalem vd.., 2014: 45; Islam vd.., 2015: 683-684). Bu kullanım alanlarının dışında, sağlık cihazlarının takip ve kontrolünde de kullanılabilmektedir.

Sağlık teknolojisi, yenilik için olgunlaşmış bir alandır. IoT uygulamalarını, teknoloji şirketlerini ve sağlık bakım kuruluşlarını keşfetmek, hastaların ve sağlık personellerinin sağlıklarını yönetme biçimini değiştirebilecek büyük veri girişimlerini test etmektedir. IoT teknolojisi aracılığı ile sağlık hizmeti sağlayıcılarına, geleneksel ofis, hastane veya uzun süreli bakım ortamlarından daha uygun koşullarda hastalara daha güvenli ve etkili bir şekilde bakım/tedavi imkanları sunulmaktadır (Reh vd.., 2016: 4-5).

IoT teknolojisi, giyilebilir cihazlar ve taşınabilir sensörler kullanılarak, özellikle büyük oranda insan ve ekonomik kayba sebebiyet veren diyabet gibi kronik hastalıkların tedavisinde, sağlık çıktılarını önemli ölçüde arttırma potansiyeline sahiptir (Manyika vd.., 2015: 1). Giyilebilir, taşınabilir ve implante edilebilir cihaz ve teknolojiler sayesinde uzaktan sağlık hizmeti sunumu yapılabilmektedir.

IoT teknolojisi, hastane içerisinde hastalara zarar verebilecek olumsuz olayları (yanlış ilaç/zaman/doz/prosedür vb.) en düşük seviyede tutan ve hastane içindeki hasta takiplerini yapan sistemlere sahiptir. Bununla birlikte sağlık personellerinin kimliklerini doğrulama, erişimlerini kolaylaştırma ve çalışma imkânlarını iyileştirme gibi sistemleri de vardır. Ayrıca sağlık ekipmanlarının çalışmasını sürekli takip etme, ekipmanlara zarar verme veya gereksiz çalınma gibi durumları minimuma indirmek için de kullanılır (Atzori vd., 2010: 2795).

Healey ve arkadaşlarına (2015: 9-10) göre uzaktan sağlık durumunu kontrol ve izleme amaçlı tıbbi cihazlar temelde dört ana gruba ayrılmaktadır:

- Tüketicilere yönelik sağlık izleme cihazları: FitBit, Withings ve Nokia FuelBand gibi bluetooth ile yakındaki mobil cihazlara bağlanan ve bu mobil cihazlar aracılığıyla iletişim kuran sağlık izleme cihazlarıdır.
- Giyilebilir harici tıbbı cihazlar: Bu kategorideki cihazlar, genellikle özel kablosuz protokolleri kullanan proaktif insülin pompaları gibi cihazlardır.
- Dahili olarak gömülü tıbbı cihazlar: Bluetooth ve başka bir kablosuz ağ sistemi üzerinden iletişim kurulabilen kalp pili gibi insan vücuduna yerleştirilen cihazlardır.
- Sabit ancak ağa bağlı tıbbi cihazlar: Hastane tabanlı kemoterapi dağılım istasyonları veya yataktan arındırılmış hastanelerin, hastaları için evde bakım/izleme işlemlerini sağlayan cihazlardır. Bu cihazlar genellikle hastanelerde veya hasta evlerinde wifi ağları gibi geleneksel ağları kullanırlar.

Uzaktan hasta izleme sistemleri, tüketicilerin anlaması gereken en kolay ve maliyetleri düşürmek isteyen sağlık hizmeti sunucularının en önemli, IoT teknolojisi uygulamalarından birisidir. Temel olarak izleme, bir kişinin sağlık verilerini tek bir yerde toplamak ve bu verileri farklı bir konumda sağlık sistemine güvenli bir şekilde aktarmak için dijital teknolojileri kullanmaktır. IoT teknolojileri, ölçüm ve analizleri otomatik yaparak, IoT uygulamaları bakımını iyileştirmeye ve kişiselleştirmeye yardımcı olmayı ve endüstri oyuncuları için yeni bir değer oluşturmayı hedeflemektedir (Greenspun vd.., 2015; Yang vd.., 2017: 1).

Sağlık alanında, vücut ısısı, nabız ve kalp atışı gibi biyo-sinyalleri ölçmek için çeşitli fiziksel sensörler mevcuttur. Bu sensörler kullanılarak elde edilen sağlık verileri, internet üzerinden gerçek zamanlı olarak merkezi bir sunucuda toplanabilir (Corbishley ve Rodriguez, 2008; Neuman, 2010; Shrestha vd.., 2013).

Vermesan ve Friess (2013: 54) göre sağlık hizmetlerinde kullanılacak olan teknolojik uygulamaların sahip olması gereken özellikler şunlardır:

- Sensörlerden veri toplanmasına olanak sağlamalıdır,
- Kullanıcı arayüzlerini ve ekranları desteklemelidir,
- Altyapı hizmetlerine erişim için ağ bağlantısını sağlamalıdır,
- Düşük güç, sağlamlık, dayanıklılık, doğruluk ve güvenirlilik gibi kullanım özelliklerine sahip olmalıdır.

IoT teknolojisinin sağlık alanında uygulanmasıyla birlikte sağlık bakım maliyetlerinin de düşeceği tahmin edilmektedir. Sağlık alanında en fazla maliyet oluşturan sürecin, hastanelerdeki tanı ve tedavi süreçleri olduğu bilinmektedir. Sağlık bilişimi alanında meydana gelen gelişmeler (yataksız hastane projeleri vb.) ile birlikte sağlık hizmetlerinin hastane merkezlilikten çıkıp günlük yaşamın her anında daha ekonomik koşullarla, teşhis ve tedaviler yerinde ve zamanında hastalık ilerleyip hastane sürecine ihtiyaç bırakmadan tespit edilip sağlık hizmet sunumu hedeflenmektedir. Koop vd.adaşlarına (2009: 30-34) göre, günümüzde hastane merkezli olan sağlık hizmeti sunumu 2020'li yıllarda hastane-ev merkezli ve 2030'lu yıllarda ise ev merkezli olacağı öngörülmektedir.

Akıllı hastane veya evlerde kullanılabilecek IoT tabanlı sistemlerde hastanın sağlıkla ilgili verileri, hasta tarafından kullanılan veya vücuda takılan sensörler tarafından kaydedilir. Kaydedilen bu veriler içerik bilgisi (tarih, konum, sıcaklık, saat) ile desteklenir. Böylelikle hastanın durumu hakkında daha doğru bilgiler elde edilmektedir. Sağlık çalışanlarına görüntü göndermek amacıyla bu sistemlere farklı sensör ve aktüatörle (örn; tıbbi ekipman) birlikte yüksek çözünürlüklü görüntü cihazları eklenebilir.

Sağlık ve tıbbi veriler, çok fazla miktarda ve farklı bilgi değerleri içeren karmaşık verilerdir. Ayrıca sağlık verileri, süreklilik istenen ve ulaşımının hızlı olması geren verilerdir. Büyük veri, tıbbi verileri etkili bir şekilde depolamak, işlemek, sorgulamak ve analiz et-

mek için sınırsız bir potansiyele sahiptir. Büyük veri uygulamalarıyla birlikte sağlık hizmeti alanında önemli sorunlar giderilebilir (Chen vd.., 2014: 200). Büyük veri sistemi sayesinde, sağlık verilerini her yerde bulundurma ve zamanında ulaşım imkânı olduğundan (Boyi vd.., 2014: 1579) sağlık alanında büyük veri teknolojisinden yararlanmak avantaj sağlayabilir.

Giyilebilir sensörler kullanılarak, cilt sıcaklığı, solunum hızı, kas aktivitesi ve kalp atış hızı gibi sağlık verileri toplanıp sağlık kayıtlarının tutulduğu bir veri tabanına aktarılabilir. Kayıtlı verilerden yararlanan hekim, insan sağlığı için daha iyi prognoz yapabilir. Sağlık kalitesi, erken müdahale, etkili tedavi ve yaşam standartlarını iyileştirebilir. Küresel sağlık hizmeti sistemleri üzerinde dönüştürücü bir etki oluşturabilir ve sağlık bakım maliyetlerini büyük ölçüde azaltabilir (Hassanalieragh, 2015: 285-286).

IoT tabanlı sağlık sisteminde en önemli konulardan biri de mahremiyetin korunmasıdır. Genel olarak, bir sağlık hizmeti sağlayıcısı, kullanıcılarından (hasta vb.) veri alır ve bunları kliniklerle veya sağlık uzmanlarıyla paylaşır. Sağlayıcı ayrıca sağlık sigortası şirketlerine ve ilaç şirketlerine de veri dağıtabilir. Ayrıca, hasta verileri, bulut bilişim sistemine aktarımı sırasında veya birbirine bağlı cihazlarla senkronizasyon sırasında bilgisayar korsanlarına karşı savunmasız olabilir. Bu nedenle, bu bilgiler yetkisiz erişime karşı korumalı, aksi durumda kişisel bilgilerin kamuya açıklanmasına yol açabilir veya kalp pili gibi temel tıbbi ekipmanlarla etkileşime girilebilir. Hastaya ait izleme cihazlarının ve verilerinin güvenlik ihlali, hastanın sosyal rahatsızlığına, ruhsal bozukluklara veya ölümcül kalp krizi gibi olumsuz fiziksel etkilere neden olabilir. Bu nedenle, kimlik doğrulama biçimindeki veri koruması, IoT tabanlı bir sağlık sisteminde çok önemlidir (Hossain ve Muhammad, 2016: 193). Eke vd.adaşlarına göre (2018: 139) mahremiyet içeren kişisel sağlık kayıtları ve hayati önem taşıyan mobil sağlık cihazlarının internet ortamındaki korunmasının oldukça zayıf oluşu; bu uygulamaları etik açıdan problemli kılmaktadır.

Nesnelerin İnterneti, sağlık hizmeti sağlayıcılarını, tek bir kalp atımından kronik şartlara sahip milyonlarca hastanın toplanmış verilerine kadar her şeyi ele geçirme yetkisi verir. Giyilebilir sensörler, güvenli kablosuz veri röleleri ve bulut tabanlı analizler, klinisyenlerin sorunları tahmin etmek ve krizlere başlamadan müdahale etmek ve tüm popülasyonun gelecekteki sağlık ihtiyaçlarını tahmin etmek için hastanın sağlık verilerini izlemelerini sağlayan bir platform oluşturur (Microsoft, 2018).

Biyosensörler, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve bulaşıcı hastalıklar dahil olmak üzere, sağlık koşullarının saptanması ve teşhisinde giderek daha büyük bir rol oynamaktadır. Çoğu zaman bakım noktası testini mümkün kılan cihazlarda kullanılır, biyosensörler sağlık hizmet sunucularının sağlık hizmetlerini uzaktan veya az gelişmiş alanlara genişletmek için minyatür mobil laboratuvarlar oluşturmalarını etkilemektedir (Bresnick, 2015).

Kaku'ya (2017: 244-251) göre, sağlık alanında kanın içinde serbest olarak hareket edebilen veya uzaktan kontrol edilebilen nanoteknolojik cihazlar hastalıkların tedavilerinde kullanılabilir. Bu çok küçük olan cihazlar kanserli hücreler gibi hastalıklı hücreleri tespit edip yok edebilmektedir. İnsanların kemoterapi gibi tedavilerin yan etkilerine maruz kalmalarını önleyecektir. Sadece zararlı hücreleri yok etmekle birlikte vücudun diğer hücrelerine zarar vermemektedir. Ayrıca bu nano cihazlar insan vücudunun içinde dolaşarak hastalıklı hücreleri önceden tespit edip hastalık oluşmadan o hücreleri yok edebilecektir. Bu teknolojilerin gelişmesi sonucu deri kesilmesiyle yapılan ameliyatların da son bulacağı tahmin edilmektedir.

Geleceğin tıbbındaki gelişim ile birlikte hasta merkezde olacak, özel sektörler özellikle ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerinde değişik şekillerle kişilerin hayatına girecek ve sağlık kişiselleşecektir. Buradan kasıt hastaların ve sağlıklı kişilerin kendileriyle alakalı daha çok sorumluluk alması, hem önleyici anlamda hem de hastalıklarla mücadelede kendi karalarının ön planda olmasıdır. Bu anlamda sağlığın bireyselleşmesi üç değişik modeli

ortaya çıkarmaktadır (Tezcan, 2016: 34-35):

Kronik Hastalık Yönetimi: Nüfusun yaşlılık oranı ile kronik vakalar paralel olarak artmakta, teknolojiden yardım alarak çözüm aranmaktadır. Ortak veri dili ile hastalar için kullanımı uygun olarak, engelliler ve yaşlılara özel olarak da tasarlanmış, hayati verileri çeşitli araçlarla ulaştırabilen tıbbi cihazlarla bu mümkün hale gelmiştir.

Bağımsız Yaşama: Özel ihtiyaçları olan engellilerin ve 65 yaş üstü kişilerin bağımsız hareket etmesine yardımcı olan teknolojiler gelecekte yaygınlaşacak, hem sağlık çalışanlarının hem hastaların hem de ailelerinin yaşamını kolaylaştıracaktır.

Wellness (İyilik halinin sürdürülmesi): Sadece hastaların ve özel ihtiyaçları olan nüfusun değil aynı zamanda sağlıklı ve genç nüfusun da ilgi alanı iyilik halinin sürdürülmesi olmuştur. Bilişim teknolojileri, akıllı tablet ve telefonlara indirilebilen uygulamalar ve internet tabanlı hizmetler daha da yaygın hale gelecektir.

Kronik hastalık birçok hastada ve ailelerinde, sağlık paydaşlarında ve sağlık bakım sisteminde her anlamda çeşitli sorunlar meydana getirmektedir. Kronik hastalar için pasif rol düzeni zaman zaman etkin olamamakta örneğin, diyabet için en etkili ilaçlar, rastgele olarak kanıtlanmış etkinliğe rağmen, yaşam tarzlarında değişiklik yapamayan hastalar tarafından etkisiz hale getirilebilmektedir. Bu sebeple öz-yönetim pratikte desteklenmeli, teşvik edilmeli kronik hastalık yönetiminde stratejiler arasında kişilerin kendini izleme araçları sağlanmalı, verilerin yönetimi iyi şekilde yapılmalıdır (Levich, 2007: 13-14). Kronik hastalık yönetimi kapsamında bakıldığında myFitnessCompanion® adlı bir uygulama örnek olarak gösterilebilir. Bu uygulama kablosuz sensörler (Bluetooth, Wifi) aracılığıyla toplanan veya kişinin kendi girmiş olduğu verileri kullanarak kilo, yemek miktarı, kan basıncı, astım, kan şekeri, kolesterol, sıcaklık, solunum, göz içi basıncı, kalp atışı gibi göstergeleri takip ve izleme işlevi görmektedir. Bu ara yüzle kronik hastalar gerekli ölçümleri yapabilmekte, hedef belirleyebilmekte ve grafiklerini takip edebilmektedir (Leijdekkers and Gay, 2013: 11-12). Buna benzer programlar ve takip defteri gibi araçlar hem hekim ve hasta açısından sağlıklı bir diyalog ortamı sağlamakta hem de hastalar günlük yaşamlarının süreçleri hakkında bilgi toplamaktadır (Levich, 2007: 30). Tetzlaff'ın (1997) kronik hastaların evde bakım hizmetlerinde bilişsel ihtiyaçlarına yönelik yapmış olduğu çalışma yıllar önce belli sonuçları öngörmüştür. Çalışmada kanserli çocukların ebeveynleri, nitelikli, hastalığa ve tedaviye hâkim sağlık personeli tarafından multimedya araçları veya video aracılığıyla bilgilendirmeyi broşürle bilgilendirmeye tercih etmiştir. O yıllardan itibaren ise çığır açan gelişmeler olmuştur. Nesnelerin interneti gelişmiş, iletişim araçları, sanal gerçeklik gibi yeni teknoloji alanları açılmış, insanlar yeni davranış biçimleri edinmeye başlamıştır. Bu sıçrama sağlık alanına da olmuştur (Eczacıbaşı, 2018: 51). Akıllı telefon, uygulamalar ve yapay zekâ aracılığıyla toplanan veriler pek çok hastalığa deva olabilmek için kullanılmaktadır. Proteus Digital Health geliştirmiş olduğu sensörler, hastalar ilaçla birlikte yuttuğunda aktive olmakta ve alındığına dair telefon uygulamasına ya da giyilebilir sağlık teknolojisine sinyal göndermektedir. Bu yolla ölüme kadar gidebilen "tedaviye uyumsuzluğun" ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır (Eczacıbaşı, 2018: 95). Yaşlılar, engelliler gibi dezavantajlı gruplar, kronik hastalar ve sağlıklı insanlar için pek çok mobil sağlık uygulamaları android, Appstore'da mevcuttur. Örneğin görme engelliler için Be My Eyes (Gözlerim Ol) uygulaması bir video bağlantısı sayesinde yardım etmek isteyen gönüllülerle görme engelli kişileri bir araya getirmekte, bir karton sütün üzerindeki son kullanma tarihini okuma gibi işlere yardımcı olarak bağımsız yaşamalarına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Autism Tracker Lite uygulaması otizmli çocukların ruh hali, davranışı, gün içinde yeme-içme şekli, sağlık durumu gibi çeşitli parametlerden rapor hazırlayarak ailelere yardımcı olma amacı taşımaktadır. Yine Calm veya Meditasyon gibi uygulamalar, meditasyon, sağlıklı uyku yönetimi, konsantrasyon gibi pek çok başlıkla kullanıcılara kolaylık sağlayacağını öne sürmekte, Fitness Point, Sworkit gibi uygulama-

lar kişilerin hareketini arttırmayı hedeflemekte ve takibini yapmaktadır. Kullanıcılar bu uygulamalara kayıt yaparak, bazen kişisel bilgi ve parametrelerini girerek faydalanmayı beklemektedir.

Anderson vd.adaşlarının (2016: 2-8-9) sağlık tüketicilerinin sağlık uygulamalarını nasıl kullandığına ilişkin yapmış olduğu nitel araştırmada, kişiler belli noktalarda dikkatleri çekmiştir. Kullanıcılardan biri migren tanısı konulduktan sonra tetikleyicinin ne olduğunu bu uygulama sayesinde bulduğunu iletirken, bir diğer kullanıcı yüksek kan basıncını takip ettiğini belirtmiştir. Bu çalışmaya göre kullanıcılar öz-yönetimi sağladığında (hastalığın risk faktörlerini saptamak veya fitness uygulamalarında hedefe ulaşmak gibi) sağlık uygulamalarını kullanmayı azaltmış ya da bırakmıştır. Bu sebeple öz-yönetimde kalıcılık sağlamak için tüketici deneyimlerinin ve beklentilerinin çeşitliliği anlaşılmalıdır. Genel olarak değerlendirildiğinde mobil sağlık uygulamaları hasta ve sağlıklı kişilerin öz sağlık yönetimleri açısından pozitif etki yaratmakta, gittikçe yaşlanan ve yeni sağlık sorunları ile karşı karşıya kalan dünya nüfusuna alternatif yöntemler sunmaktadır. Öyle ki bu durum sağlık paydaşları açısından çeşitli baskılar yaratmaktadır. Maliyet, zaman yönetimi, anında müdahale, doğru takip, hatta doğru teşhis açısında mobil sağlık uygulamalarının pek çok avantaj sağladığı açıktır. Ancak yapay zekâ, ileri teknoloji, sanal platformlar, sağlık teknolojileri, mobil sağlık uygulamalarındaki bu hızlı ilerleme ve sıçrayış çeşitli soruları da beraberinde getirmektedir. Bu sebeple hukuki ve etik boyutu, verilerin güvenliği, hangi paydaşlar tarafından bu verilerin kullanıldığı üzerinde dikkatle durulması gereken konular olmuştur.

SONUÇ

Kalifiye sağlık personel sıkıntısı, sağlığa ayrılan bütçelerin sınırlı olması, yaşam kalitesinin artırılması ve sağlık alanında ekonomik ve verimli sağlık çözümleri sunmak sıkıntıları çözmek için teknolojik gelişimlerden yararlanmayı zorunlu kılmaktadır. Bu anlamda sağlık endüstrisi çığır açan teknolojik gelişmelere şahit olmakta, her geçen gün giyilebilir teknolojiler, yapay zekâ, nano teknolojiler gibi pek çok alanda teşhis, tedavi ve hastalıklar için çeşitli çözüm seçenekleri aranmaktadır. Bu konunun önemi her geçen gün artmakta, sağlık personeli eksikliği, daha kaliteli hizmet bekleyişi, maliyetleri düşürme isteği gibi sorunlarla teknolojiye daha çok ihtiyaç duyulmaktadır. Daha sağlıklı birey, daha sağlıklı toplum anlayışından yola çıkılarak pek çok sektör, sağlık alanındaki gelişmelere destek vermektedir. Çeşitli uygulamalar ve platformlar hem devletler tarafından hem de özel şirketlerce toplumun hizmetine sunulmaktadır. Bu noktada IoT sağlık endüstrisine tıbbi etkileşim ve bakım karakterini değiştirecek sayısız ve oldukça etkili olasılıklar sunmaktadır. Bu olasılıklar bütünü sağlığın geleceğini de farklılaştıracaktır.

Ülke ya da dünya sağlığını tehlikeye sokabilecek felaket türü kritik zamanlarda akıllı sağlık teknolojileri acil bir halk sağlığı hizmeti sunumu için oldukça faydalı olabilir. Hastalıkların yayılması ya da buna benzer riskli durumlarda tehlike altındaki nüfusun analiz edilmesi ve buna karşı hızlı bir reaksiyon verilmesi IoT'un sağlayabileceği temel faydalardandır. Hastaların sağlık bakımlarını verenler tarafından uzaktan ve gerçek zamanlı bir şekilde izlenip gerektiğinde müdahale edebilmesinin yanı sıra giyilebilir sağlık teknolojileri ile kronik hastalara hastalıklarının takibinde sorumluluk vermesi IoT un sağlığı kişiselleştirici boyutu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaşam beklentisinin uzaması nedeniyle dünya genelinde giderek yaşlanan bir popülasyon bulunmaktadır. Sayısı hızla artan bu yaşlı nüfusun yaşam kalitesinin ve yaşam güvenliğinin sağlanması oldukça önemlidir. IoT destekli sağlık teknolojileri yaşlıları günlük yaşamlarında destekleyen, hayatlarını kolay ve güvenli hale getiren araçlar sağlamaktadır. Yaşlı bireylerin sağlık durumlarını izleme, düşme tespiti, davranış tanıma ve sınıflandırma, kronik hastalıklarının kontrol edilmesi gibi kolaylıklar IoT destekli sağlık araçları ile

gerçekleştirilebilmektedir.

IoT sağlık uygulamalarının acil ihtiyaçlara cevap verebilme kapasitesinin, maliyetleri azaltıcı etkisinin ve erişilebilirlik yeteneğinin söz konusu uygulamalara yapılan yatırımları arttıracağı düşünülmektedir. Maliyetleri düşürücü ve sağlık çıktılarını iyileştirici bir potansiyele sahip olan IoT uygulamalarının, belirli bir hastalığı yönetme ve paydaşlarının değişen taleplerine cevap verebilme yeteneğinin arttırılması durumunda kendinden beklenen sonuçların elde edileceği ve uzun vadede bu uygulamaların çeşitlenerek çoğalacağı öngörülmektedir. IoT'un sağlık hizmetlerinde etkinliği arttırdığı, maliyetleri azalttığı, büyük veri gruplarının paylaşımına imkân verdiği, hastaların hayat kalitesine pozitif değer kattığı görülmektedir.

Akıllı cihazlarla zenginleştirilmiş ve kolaylaştırılmış tedavi süreçleri, elit bir alt küme tarafından kontrol edilerek kitlelere dağıtılan sağlık hizmetini eskiye nazaran çok daha erişilebilir kıldığı için demokratikleştirilmiş yeni bir tıp modelini de beraberinde getirecektir. Bunca avantajına rağmen mobil sağlık uygulamalarının; hasta mahremiyetinin yeterince korunamaması ve bu teknolojilere sağlık uzmanları haricinde ulaşımın gerçekleştirilebilir olması geliştirilmesi gereken yönünü ortaya koymaktadır. Bu noktada veri ağının ve teknolojisinin güvenliğinin sağlanmasında Blockchain gibi uygulamaların çeşitlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aegis. M2M Application Characteristics and Their Implications for Specrum. Final Report, (2014), Machina Research, Url: https://www.ofcom.org.uk/__data/assets/pdf_file/0040/68989/m2m_finalreportapril2014.pdf, Erişim Tarihi: 08.01.2018.
2. Alsewaidi, F., A. Doufexi ve D. Kaleshi, (2016), *Enhancing Radio Access Network Performance over LTE-A for Machine-to-Machine Communications under Massive Access,* Hindawi Publishing Corpporation, Mobil Information Systems, s. 1-16.
3. Anderson, K, Burford O and Emmerton, L., (2016), "Mobile Health Apps to Facilitate Self-Care: A Qualitative Study of User Experiences", *PLoS ONE*, 11 (5), 1-21.
4. Annex, Fact-finding survey concerning *Machine to Machine* (M2M) Communication Services Final Report, (2015), (Annex A to decision no. 120/15/CONS), UrL: https://www.agcom.it/documents/10179/1667676/Allegato+17-6-2015/271ed933-6af4-4dc2-a0bc-3812e3c1cbe5, Erişim Tarihi:10.01.2018.
5. Atzori, L., Iera, A., and Morabito, G. (2010), "The Internet of Things: A survey", *Computer Networks*" *54*(15), 2787-2805.
6. Babamir, S. M., (2012), "M2M architecture: can it realize ubiquitous computing in daily life? *KSII Transactions on Internet and Information Systems (TIIS)"*, *6*(2), 566-579.
7. Banerjee, A., Nguyen, B., Gopalakrishnan, V., Kasera, S., Lee, S., and Van der Merwe, J., (2015), "Efficient, Adaptive and Scalable Device Activation for M2M Communications", In *Sensing, Communication, and Networking (SECON), 12th Annual IEEE International Conference on* (pp. 399-407). IEEE.
8. Bayram, S., (2015), M2M İletişim Kabiliyetine Sahip Cihazların Piyasa Gözetimi ve Denetimi Kapsamında İncelenmesi Ülke Uygulamalarının Araştırılması ve Türkiye İçin Öneriler, *Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu Teknik Uzmanlık Tezi,* Ankara.
9. Bélissent, J., (2010), *Getting Clever About Smart Cities: New Opportunities Require New Business Models*, *Cambridge, Massachusetts, USA*.
10. Benabdessalem, R., Hamdi, M., and Kim, T. H. (2014), "A survey on security models, techniques, and tools for the internet of things" In *Advanced Software Engineering and Its Applications (ASEA), 2014 7th International Conference on* (pp. 44-48). IEEE.

11. Borgia, E., (2014), "The Internet of Things vision: Key features, Applications and Open Issues", *Computer Communications*, *54*, 1-31.
12. Boswarthick, D., O. Elloumi, O. Hersent, (2012), *M2M Communications: A Systems Approach,* Wiley-Sons, Chichester.
13. Brazell, J. B., Donoho, L., Dexheimer, J., Hanneman, R., and Langdon, G., (2005), "*M2m: The Wireless Revolution*", *Emerging Technology Programs For Texas Colleges*, Texas.
14. Bresnick, J., "Healthcare Internet of Things Driving Global Market Growth" https://healthitanalytics.com/news/healthcare-internet-of-things-driving-global-market-growth. Erişim tarihi: 15: 09: 2018.
15. BTK, (2013), Makineler Arası İletişim (M2M), Ankara.
16. BTK, (2017), Pazar Verileri Raporu, 2017 Yılı 3. Çeyrek, *Türkiye Elektronik Haberleşme Sektörü*.
17. C.E. Koop, R. Mosher, L. Kun, J. Geiling, E. Grigg, S. Long, C. Macedonia, R. Merrell, R. Satava, J. Rosen, Future delivery of health care: Cybercare, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 27 (6) (2008) 29–38.
18. Chen, M., J. Wan, S. Gonzalez, X. Liao, V. C. M. Leung, (2014), *A Survey Of Developments In Home M2M Networks*, IEEE Communications Surveys & Tutorials, 16(1), s. 98-114.
19. Chen, M., Mao, S., and Liu, Y., (2014), "Big data: A survey", *Mobile Networks and Applications*, *19*(2), 171-209.
20. CISCO, Cisco Visual Networking Index: Global Mobile Data Traffic Forecast Update, 2016–2021 White Paper, 2017. https://www.cisco.com/c/en/us/solutions/collateral/service-provider/visual-networking-index-vni/complete-white-paper-c11-481360.pdf. Erişim Tarihi: 05. 02. 2018.
21. Corbishley, P., and Rodríguez-Villegas, E., (2008), "Breathing detection: towards a miniaturized, wearable, battery-operated monitoring system", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *55*(1), 196-204.
22. Cradlepoint, (2012), *When Machines Talk to Machines*, M2M Deployment Can Make Your Business Systems Smarter, Url: http://www.streakwave.com/cradlepoint/CradlePoint_M2M_White_Paper.pdf, Erişim Tarihi: 01.01.2018.
23. Cullinen, M. and MCMaHon, H., (2013), Machine to Machine Technologies: Unlocking the potential of a $1 trillion Industry, *Carbon War Room and AT&T*.
24. Darmois, E., and Elloumi, O., (2012), *Introduction to M2M. M2M Communications: A Systems Approach*, 1-20.
25. De Marrais, K. ve Lapan, S. D. (Ed.). (2003). *Foundations for research: Methods of inquiry in education and the social sciences*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
26. Dewangan, K., and Mishra, M., (2018), "Internet of Things for Healthcare: A Review" *International Journal of Advanced in Management, Technology and Engineering Sciences*, 8 (3), 526-534.
27. Eczacibaşı, F., (2018), *Daha Yeni Başlıyor: Geleceğin Dünyasında Esneklik, Yakınsama, Ağ Yapısı ve Karanlık Taraf,* 1. Baskı, İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları.
28. Elmangoush, A., A. A., Corici, R. Steinke, M. Corici and T. Magedanz, (2015), *A Framework for Handling Heterogeneous M2M Traffic,* The 6th International Conference on Emerging Ubiquitous Systems and Pervasive Networks (EUSPN 2015), 63, s. 112-119, Berlin.
29. Endüstri 4.0 Platformu, Sağlık 4.0: Sağlıkta Dijital Dönüşüm, http://www.endustri40.com/saglikta-dijital-donusum-saglik-4-0/. Erişim Tarihi: 10. 02. 2018.

30. Erdal, E. K. E., Çelik, R., ve Çetin, B., (2018), "Mobil Sağlık Uygulamalarının Güvenliğine İlişkin Haberler Aracılığıyla Yaşanan Etik Sorunların Değerlendirilmesi", *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, *1*(3), 129-145.

31. ETSI, 102 689 v1. 1. 1. (2010). Machine-to-Machine Communications (M2M); M2M Service Requirements. *Technical Specification*. https://www.etsi.org/deliver/etsi_ts/102600_102699/102689/01.01.01_60/ts_102689v010101p.pdf. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.

32. ETSI, 102 935 v2. 1.1. (2012). Machine-to-Machine Communications (M2M); Applicability of M2M Architecture to Smart Grid Networks; Impact of Smart Grid on M2M Platform. *Technical Specification*. https://www.etsi.org/deliver/etsi_tr/102900_102999/102935/02.01.01_60/tr_102935v020101p.pdf. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.

33. Greenspun, H., Korba, C., and Bandyopadhyay, (2015), *Accelerating the adoption of connected health,*, https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/us/Documents/life-sciences-health-care/us-dchs-connected-health.pdf, Erişim tarihi: 01: 09: 2018.

34. Hamburg, A. and Collins, F.S., (2010), "The Path to Personalized Medicine", *The New England Journal Of Medicine,* 363(4), 301-304.

35. Hassanalieragh, M., Page, A., Soyata, T., Sharma, G., Aktas, M., Mateos, G., Kantarcı, B., and Andreescu, S., (2015), "Health Monitoring and Management Using Internet-of-Things (IoT) Sensing with Cloud-based Processing: Opportunities and challenges", *IEEE International Conference on Services Computing (SCC)* (pp. 285-292). IEEE.

36. Healey, J., Pollard, N., and Woods, B., (2015), *The Healthcare Internet Of Things: Rewards And Risks*, *Atlantic Council*.

37. Hossain, M. S., and Muhammad, G., (2016), "Cloud-assisted Industrial Internet of Things (iiot)–Enabled Framework for Health Monitoring", *Computer Networks*, *101*, 192-202.

38. Islam, S. R., Kwak, D., Kabir, M. H., Hossain, M., and Kwak, K. S., (2015), "The Internet Of Things For Health Care: A Comprehensive Survey", *IEEE Access*, *3*, 678-708.

39. ITU-T Focus Group on M2M Service Layer, M2M enabled ecosystems: e-health, D0.2 – Version 1.0, 04/2014. https://www.itu.int/dms_pub/itu-t/opb/fg/T-FG-M2M-2014-D2.1-PDF-E.pdf. Erişim Tarihi: 21. 02. 2018.

40. Jung, S. J., (2013), *Personal Machıne-Tomachıne (M2M) Healthcare System Wıth Mobıle Devıce in Global Networks*, University of Oulu, Oulu.

41. Jung, S. J., Myllylä, R., and Chung, W. Y., (2013), "Wireless Machine-To-Machine Healthcare Solution Using Android Mobile Devices İn Global Networks" *Ieee Sensors Journal*, *13*(5), 1419-1424.

42. Kaku, M. (2017), "Geleceğin Fiziği" (7. Baskı), ODTÜ Yayıncılık, (Çev. Yasemin Saraç Oymak ve Hüseyin Oymak), Ankara.

43. Kartsakli, E., Lalos, A. S., Antonopoulos, A., Tennina, S., Renzo, M. D., Alonso, L., and Verikoukis, C., (2014), "A survey on M2M Systems for mHealth: A Wireless Communications Perspective", *Sensors*, *14*(10), 18009-18052.

44. KB, (2013), Onuncu Kalkınma Planı 2014-2018, Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı, Ankara.

45. Kratzman, V., (2013), "Where Did Mobile Health Come From?", *Team Finland Business*. http://www.finland.org/Public/default.aspx?contentid=269582&culture=en=US. Erişim Tarihi: 06.04.2018.

46. Krishnamurthy, S., et all., (2008), *The Internet of Things: First International Conferan-*

ce, in Automation of Facility Management Processes Using Machine to Machine Techonoloji, Edited by Christian Floerkemeler vd., Springer Publication, Zurich,.

47. Kumar, P. M., Lokesh, S., Varatharajan, R., Babu, G. C., and Parthasarathy, P., (2018), "Cloud and IoT Based Disease Prediction and Diagnosis System For Healthcare Using Fuzzy Neural Classifier, *Future Generation Computer Systems*, *86*, 527-534.
48. Laya, A., Alonso, L., and Alonso-Zarate, J. (2014), "Is the Random Access Channel of LTE and LTE-A Suitable for M2M Communications? A Survey of Alternatives", *IEEE Communications Surveys and Tutorials*, *16*(1), 4-16.
49. Leijdekkers, P., and Gay, V., (2013), "Mobile Apps For Chronic Disease Management: Lessons Learned from myFitnessCompanion®", *Health and Technology*, *3*(2), 111-118.
50. Levich, B. R., (2007), "Self-Management in Chronic Illness", in J. Nuovo (Ed.) *Chronic Disease Management* (pp. 9-32.), First Publish, New York: Springer.
51. Luxton, David D., Ryan N. Hansen and Katherine Stanfill, (2014), "Mobile App Self-Care versus in-Office Care for Stress Reduction: A Cost Minimization Analysis." *Journal of Telemedicine and Telecare* 20(8): 431–35.
52. M. R. Yuce and J. Khan (2011), "Wireless Body Area Networks: Technology, Implementation, and Applications," *Pan Stanford Publishing*.
53. Manyika, J., Chui, M., Bisson, P., Woetzel, J., Dobbs, R., Bughin, J., and Aharon, D., (2015), *The Internet of Things: Mapping the Value Beyond the Hype*, *McKinsey Global Institute*. https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Business%20Functions/McKinsey%20Digital/Our%20Insights/The%20Internet%20of%20Things%20The%20value%20of%20digitizing%20the%20physical%20world/Unlocking_the_potential_of_the_Internet_of_Things_Executive_summary.ashx, Erişim Tarihi: 31.08.2018.
54. Mekatronik Sayfa, 2014. http://mekatroniksayfa.blogspot.com.tr/2014/10/akilli-evler-ve-bina-otomasyon-sistemleri.html. Erişim Tarihi: 11. 02. 2018.
55. Microsoft, Microsoft Internet of Things, Microsoft Customers Use IoT to Save Hearts, Limbs and Lives, (2018), https://blogs.microsoft.com/iot/2018/03/05/microsoft-customers-use-iot-save-hearts-limbs-lives/, Erişim Tarihi: 19: 09: 2018.
56. Multiyaşam, (2015), Url: https://multiyasam.com/oksijen-saturasyonu-nedir/, Erişim Tarihi:14.01.2018.
57. Neuman, M. R., (2010), "Vital signs: Heart rate", *IEEE Pulse*, *1*(3), 51-55.
58. OECD, (2012), *Machine-to-Machine Communications: Connecting Billions of Devices*, Digital Economy Papers, No. 192, OECD Publishing, Paris.
59. OneM2M Technical Report, (2016), Document Number; oneM2M-TR-0001-UseCase , Url: http://www.onem2m.org/images/files/deliverables/Release2/TR-0001-Use_Cases_Collection-V2.4.1.pdf. Erişim Tarihi:03.01.2018.
60. Oyucu, S. Ve Polat, H., (2016), "M2M Sistemlerin, Akıllı Şebekeler Üzerine Uygulanabilirliği", *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*, *3*(1). 125-132.
61. Oyucu, S., (2015), M2M Platformlar İçin Servis ve Arayüz Geliştirilmesi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi,* Ankara.
62. Öğrencikariyer, 2018. https://ogrencikariyeri.com/haber/hayatin-icinden-m2m-teknolojileri. Erişim Tarihi: 22.01.2018.
63. Özköse, H., Makineler Arası Haberleşme (M2M) ve Türkiye İçin Düzenleyici Öneriler, Bilişim Uzmanlığı Tezi, *Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu Teknik Uzmanlık Tezi,* 2014. Ankara.
64. Pang, Z., (2013), *Technologies and Architectures of the Internet-of-Things (IoT) for He-*

alth and Well-being (Doctoral dissertation, KTH Royal Institute of Technology).

65. Patel, M., and Wang, J., (2010), "Applications, Challenges, and Prospective in Emerging Body Area Networking Technologies", *IEEE Wireless Communications*, *17*(1), 80-88.
66. Rahmani, A. M., Thanigaivelan, N. K., Gia, T. N., Granados, J., Negash, B., Liljeberg, P., and Tenhunen, H., (2015), "Smart e-health gateway: Bringing intelligence to internet-of-things based ubiquitous healthcare systems", In *Consumer Communications and Networking Conference (CCNC), 12th Annual IEEE* (pp. 826-834). IEEE.
67. Rawat, D. S., (2013), PwC (PricewaterhouseCoopers). *M2M Technologies. https://www.pwc.in/assets/pdfs/publications/2013/m2m-technologies.pdf.* Erişim Tarihi: 12.01.2018.
68. Rawat, P., Singh, K. D., and Bonnin, J. M., (2016), "Cognitive Radio for M2M and Internet of Things: A survey", *Computer Communications*, *94*, 1-29.
69. Ray, P. P., (2018), "A survey on Internet of Things architectures", *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*, *30*(3), 291-319.
70. Reh, G., Korenda, L., and Cruse, C. B. Deloitte University, (2016), *Will patients and caregivers embrace technology-enabled health care? Findings from the Deloitte 2016 Survey of US Health Care Consumers,* Deloitte University Press.
71. Sato, J., Kakutani, Y., Baba, T., Koimaru, T., Nagasato, A., and Shirai, T., (2014), *Capturing Benefits of M2M in Manufacturing*, *Hitachi Review,* 63(1), 25-29.
72. Shrestha, R., Khan, T., and Wahid, K., (2013), "A Wi-Fi Adapter For Medical Data And İmaging Applications", *Energy Aware Computing Systems And Applications (ICEAC), 4th Annual International Conference on* (pp. 61-64). IEEE.
73. Sonar, R. M., Jana, D., Nair, A., and Dhere, J., (2013), "CSI Communications, Knowledge Digest for IT Community", *Software Project Management*, New Delhi.
74. TEC. *M2M Enablement In Remote Health Management.* Technical Report, (2015), "Tec-Tr-S&D-004-01 M2M Health Working Group. Telecommunication Engineering Centre Department Of Telecommunications Ministry Of Communications & Information Technology Government Of India."
75. Teknolojioku, 2017. https://www.teknolojioku.com/yazilim/gelecek-10-yila-damgasini-vuracak-teknoloji-m2m-5a28f4fb18e540630d1d2a2c. Erişim Tarihi: 23.01.2018.
76. Tetzlaff, L., (1997), "Consumer Informatics in Chronic Illness", *Journal of the American Medical Informatics Association*, 4(4).
77. Tezcan, C., (2016), "*Sağlığa Yenİlİkçİ Bİr Bakış Açisi:Mobİl Sağlık",* TÜSİAD Mobil Sağlık Raporu.
78. Thompson, K., and Kadiyala, R., (2014), "Making Water Systems Smarter Using M2m Technology", *Procedia Engineering*, *89*, 437-443.
79. Turkcell, Turkcell İletişim Hizmetleri Çeyrek Sonuçları, (2017), *Dijital Servisler Yeni Rekor Sonuçları Getirdi, Url: http://docplayer.biz.tr/64353430-Turkcell-iletisim-hizmetleri-ceyrek-sonuclari.html,* Erişim Tarihi: 11.01.2018.
80. UBAK, (2013), On Birinci Ulaştırma Denizcilik ve Haberleşme Şûrası Sonuç Bildirgesi, Ankara.
81. Ulaş, S., (2015), Nesnelerin interneti ekosisteminde makineler arası özerk iletişim. *Gazi Üniversitesi Bilişim Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.* Ankara.
82. URL 1: http://www.tuik.gov.tr, Erişim Tarihi: 06.04.2018.
83. URL 2: https://medium.com/@Adoriasoft_Com/healthcare-mobile-app-development-and-mhealth-apps-in-2017-eb307d4cad36, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

84. URL 3: "mHealth App Economics 2017: Current Status and Future Trends in Mobile Health, http://www.uzelf.org/wp-content/uploads/2017/12/R2G-mHealth-Developer-Economics-2017-Status-And-Trends.pdf, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

85. Vermesan, O., and Friess, P. (Eds.). (2013). *Internet Of Things: Converging Technologies for Smart Environments and İntegrated Ecosystems*. River Publishers. Aalborg.

86. Wahle, S., Magedanz, T., and Schulze, F., (2012), "Demonstration of OpenMTC-M2M Solutions for Smart Cities and the Internet of Things", *37th IEEE Local Computer Networks*.

87. WHO, (2016), From Innovation To Implementation: eHealth in the WHO European Region, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf, Erişim Tarihi: 06.04.2018.

88. WHO, (2016), FROM INNOVATION TO IMPLEMENTATION: eHealth in the WHO European Region.

89. Wu, G., Talwar, S., Johnsson, K., Himayat, N., and Johnson, K. D., (2011), "M2M: From mobile to Embedded Internet", *IEEE Communications Magazine*, *49*(4).

90. Xu, B., Da Xu, L., Cai, H., Xie, C., Hu, J., and Bu, F., (2014), "Ubiquitous Data Accessing Method in IoT-based Information System for Emergency Medical Services", *IEEE Trans. Industrial Informatics*, *10*(2), 1578-1586.

91. Y. Zhang, R. Yu, S. Xie, W. Yao, Y. Xiao and M. Guizani, (2011), "Home M2M networks: architectures, standards, and QoS improvement," *IEEE Communications Magazine*, 49(4), pp.44-52.

92. Yang, Y., Zheng, X., and Tang, C., (2017), "Lightweight Distributed Secure Data Management System for Health Internet of Things, "*Journal of Network and Computer Applications*", *89*, 26-37.

Pratisyen Doktorlar İçin Nöromusküler Kavşak Hastalıkları

Murat ALPUA[1]

CHAPTER 2

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı

Sinaptik işlev bozuklukları birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığa sebep olmaktadır. Nöromüsküler kavşak hastalıkları da sinaptik işlev bozukluğu ile giden nörolojik hastalıklardandır. Hem kazanılmış hem de edinsel nöromüsküler kavşak bozuklukları güçsüzlük ve yorgunluğa sebep olabilirler. Nöromüsküler kavşak hastalıkları temelde presinaptik, sinaptik ve postsinaptik kavşak hastalıkları olarak üç temel grupta incelenirler. En sık rastlanan nöromüsküler kavşak bozukluğu olan Myastenia Graviste postsinaptik patoloji mevcutken daha nadir görülen Lambert eaton Myastenik sendromda patoloji presinaptiktir. Konjenital Myastenik sendromlarda ise patoloji presinaptik, sinaptik ya da postsinaptik olabilir.

MYASTENİA GRAVİS

Myastenia gravis(MG) nöromüsküler iletim bozukluğuyla giden en sık görülen hastalıktır. En iyi anlaşılan otoimmün bozukluklardan biridir. Kaslardaki güçsüzlüğün yorgunlukla ve akşama doğru artış göstermesi tipik özelliğidir(1).

Kas güçsüzlüğü nöromüsküler kavşakta postsinaptik zar proteinlerine yönelik antikor aracılı T hücresi bağımlı immünolojik saldırı sonucu gelişmektedir. MG tanısı klinik, nörofizyolojik ve serolojik testler ile beraber konulur.

MG'in iki klinik formu mevcuttur:

1. Oküler MG: güçsüzlük ekstraoküler kaslara ve göz kapaklarına sınırlıdır.
2. Jeneralize MG: güçsüzlük oküler kasların yanında bulber,ekstremite ve solunum kaslarını da etkiler.

MG'de asetilkolin reseptörlerine karşı oluşmuş otoantikorlar patogenezden sorumludur. Asetilkolin reseptör antikorlarının yanında kasa spesifik tirozin kinaz reseptör antikorları(Anti-MuSK) da MG'li hastaların serumlarında tespit edilebilir. Ancak bir kısım MG hastasında kanda herhangi reseptör antikoru tespit edilemeyebilir bu grup hastalar seronegatif MG olarak adlandırılır. Jeneralize MG'lerin %90'ı seropozitifken, oküler MG'lerin ancak yarısı kadarı seropozitiftir.

MG'de timik patolojilerde görülebilir. Yaklaşık %10-15 hastada timoma saptanırken %65-70 hastada timik hiperplazi saptanır.

Epidemiyoloji

MG insidansı milyonda 10-20 kadardır. Prevalans ise 150-200/milyon kadardır. Ancak son 50 yılda MG prevalansı artış göstermiştir(2).

Hastalık her yaşta başlayabilir ancak kadınlarda yirmili otuzlu yaşlarda pik yaparken erkeklerde daha çok altmış ile seksenli yıllar arasında pik yaptığı görülmektedir. Yenidoğanlarda maternal antikorların transplasental geçişi sonucu geçici bir süreyle myastenik belirtiler gözükebilir ki bu duruma neonatal myastenia gravis adı verilmektedir.

Klinik Özellikler

Myastenia Gravisin kardinal özelliği dalgalanan iskelet kası güçsüzlüğüdür. Hastalar genellikle yaygın kas yorgunluğu ile değil de spesifik kas güçsüzlüğü şikayetleri ile başvururlar. Güçsüzlük genel olarak gün içinde dalgalanır ve özellikle akşama doğru ya da egzersiz sonrası güçsüzlükte artış olur. Hastalığın erken evrelerinde sabahleyin semptomlar görülmezken hastalık ilerledikçe gün içi asemptomatik geçirilen zamanlar azalır ancak şikayetlerdeki güniçi dalgalanmalar devam eder.

Semptomlar

Hastaların yaklaşık yarısı diplopi ve pitozis gibi oküler belirtilerle başvururlar. Bu hastaların da yaklaşık yarısı 2 yıl içinde jeneralize myastenik semptomlar sergilerler. Oküler semptomlarla başvurmayan hastalar da zaman içinde pitozis ve diplopi gibi semptomlar geliştirebilirler.

Hastaların %15 kadarı dizartri, disfaji gibi bulber belirtilerle başvurabilirler. %5'ten azı da proksimal kas kuvvetsizliği ile belirti verebilirler. Nadiren ilk başvuruda izole boyun kaslarında kuvvetsizlik, izole solunum kasları güçsüzlüğü ve distal kaslarda zaaf da görülebilir.

Pitozisin derecesi gün içinde değişebilir. Unilateral ya da bilateral olabilir. Sürekli yukarı doğru bakışla pitoziste artış gözlenebilir. Diplopi yatay ya da dikey konumda olabilir. Pupilla tutulumu eşlik etmez.

Çene kapama kasları tutulabilir ve çiğneme güçlüğüne yol açabilir. Özellikle sert yiyecekleri yerken ortaya çıkar. İstirahatte de çene kaslarında güçsüzlük görülebilir bu yüzden hasta eliyle çenesini kapatmak ister. Orofarengeal kasların tutulumuna bağlı dizartri ve disfaji görülebilir. Dizartri nazal konuşma ya da hipofoni şeklinde ortaya çıkabilir. Disfajiye sekonder özellikle sıvıların nazal regürjitasyonu görülebilir. Fasial kasların tutulumuna bağlı hastada tipik bir myastenik gülümseme dikkati çeker. Boyun kaslarının tutulumuna bağlı hasta başını tutamayabilir ve baş öne doğru düşer. Ekstremitelerde özellikle proksimal kaslar daha sık tutulur. Solunum kaslarının tutulması myasteni hastalarında en kritik problemdir ve solunum yetmezliğiyle giden myastenik krize sebep olur. Cerrahi girişimler, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve immünsüpresif tedavinin kesilmesi kas güçsüzlüğünde artışa ve myastenik kriz ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Prognoz

MG çok değişken bir seyir gösterir. 2 yıldan fazla süre oküler semptomlara sınırlı kalan hastalık düşük olasılıkla(%10) jeneralize forma geçer. Ancak myastenili hastaların yaklaşık %40 kadarı şiddetli seyir gösterir ve bunlarında yarısı hayatlarının bir döneminde mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Güncel tedavi yaklaşımları ile mortalite oranı %3-4'e kadar düşmüştür.

Tanı

Hastanın öyküsündeki kas zaafının egzersizle ve gün içinde akşama doğru artış göstermesi tanıyı düşündüren en tipik özelliklerdir. Sensorial defisitler ve derin tendon reflekslerindeki değişiklikler myasteni kliniği ile açıklanabilecek özellikler değildir.

Klinik, serolojik ve nörofizyolojik testlerin de tanıda önemli yeri vardır. Pitozisle başvuran hastalarda yapılabilen 'Buz testi' %89'a kadar duyarlılığa sahip olan bir testtir. Kolinesteraz inhibitörleri olan neostigmin ve edrofonyum uygulamaları ile semptomlarda geçici düzelme olması da myasteni açısından önemli bulgulardır. Serumda asetilkolin reseptör antikorlarının tespit edilmesi de tanıya götüren bulgulardan biridir. Asetilkolin reseptör antikoru mevcut olmayan hastalarda kas spesifik tirozin kinaz antikorlarının tespiti de tanıda önemlidir. Ancak bu antikorların serumda tespit edilememesi myasteni tanısını ekarte ettirmemektedir. Bu tür vakalar seronegatif myasteni olarak adlandırılırlar. Elektrofizyolojik çalışmalar da myasteni tanısında önemli yere sahiptirler. Bu açıdan yapılan ardısıra sinir uyarım testinin duyarlılığı %50'den fazlayken, tek lif elektromyografi çalışmasının duyarlılığı %90'nın üzerine çıkabilmektedir(3). Ardısıra sinir uyarımında anlamlı dekrement saptanması ve tek lif EMG çalışmasında artmış jitter bulunması myastenia gravis açısından değerli bulgulardır.

TEDAVİ

Myastenia gravis en tedavi edilebilir nörolojik hastalıklardan biridir. Günümüzde tedavi seçeneklerini 4 grupta inceleyebiliriz. Bunlar semptomatik tedaviler, immünsüpresif tedaviler, acil immünmodülatör tedaviler ve timektomi olarak sınıflanabilir. Farmakolojik tedavide asetilkolin esteraz(AchE) inhibitörleri ve immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Oküler ve jeneralize myastenik semptomları düzeltmede birinci basamak tedavi olan AChE inhibitörlerinden kronik tedavide kullanılanı pridostigmindir. Ancak birçok hastanın tedavisinde pridostigmin tek başına yeterli olmaz bu yüzden tedaviye immünsüpresif ajanlar da eklenir. Kortikosteroidler ilk seçenek immünsüpresif ajanlardır. Hatta oküler belirtilerle başlayan myastenik hastalarda steroidlerin erken başlanması hastalığın jeneralize forma geçis riskini azaltabilir. Steroide yeterli cevap vermeyen hastalarda azatiopürin, mikofenolat mofetil ,siklosporin , siklofosfamid ve ritüksimab diğer immünsüpresif tedavi seçenekleridir. Myastenik kriz durumunda ise tedavide intravenöz immünoglobülin ve plazmaferez tedavileri kullanılmaktadır. Timektomi ise uzun dönemde hastalık remisyonunda etkinliği açısından endikedir ve timomalı tüm MG'li hastalarda ve 10-55 yaş arası tüm MG'li hastalar için endikedir(4).

LAMBERT EATON MYASTENİK SENDROMU

Lambert Eaton Myastenik Sendromu(LEMS) nöromüsküler iletimin presinaptik bozukluğu ile karakterize proksimal kas kuvvetsizliği ile seyreden nadir rastlanan bir hastalıktır. LEMS P/Q tipi kalsiyum kanallarının otoantikor aracılı yıkımı aracılığıyla nöromüsküler iletiyi bloke eder.

LEMS hastalarının %40'ında hastalık başlangıcında ya da sonrasında bir malignite eşlik etmektedir(5). Genelde bu küçük hücreli akciğer kanseridir(KHAK) ancak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, lenfosarkom ,malign timoma ya da başka bir tür kanser de eşlik edebilir.

LEMS prevalansı 2.3/milyonken insidansı 0.5/milyon kadardır. Daha sık orta yaşlı erişkinleri etkileyen bir hastalıktır.

Çoğu hastanın ilk şikayetleri yavaş ilerleyen proksimal simetrik kas güçsüzlüğüdür. Özellikle alt ekstremite kaslarının tutulumu daha belirgindir. Hastalar tipik olarak yürümekte ,merdiven çıkmakta güçlük çekerler. Genelikle orofarengeal ve oküler kasların tutulumu myastenia gravis kadar belirgin değildir. Solunum kasları genellikle etkilenmez. Otonomik fonksiyon bozukluğu da sıktır ve ağız kuruluğu bu açıdan önemli bir semptomdur.

Tanıda klinik bulguların, elektrofizyolojik testlerin ve otoantikorların önemi büyüktür. Sinir iletim çalışmalarında istirahat halinde bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdleri düşüktür. Kasın yüksek frekanslı (10-50 hz) ardışık sinir uyarımından sonra elde edilen BKAP amplitüdünün istirahat halindekinden %100 artmış olduğu görülür. Bu bulgu presinaptik nöromüsküler kavşak bozukluğunun göstergesidir. Hastaların çoğunda serumda voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı gelişmiş antikorlar gösterilebilir.

Altta yatan malignitenin tedavisi LEMS tedavisinde primer odaklanılması gereken yerdir(6). 3,4 diaminopiridin kas güçsüzlüğünü azaltmada oldukça etkindir. Tümör bulunmayan hastalarda agresif bir immünoterapi de gerekmektedir. İmmün tedavide kortikosteroidler, azatioprin, kısa vadede yarar için de plazmaferez ya da IVIg kullanılır.

BOTULİZM

Botulizm klostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksin ile oluşan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden paralizi ile seyreden akut nörolojik hastalıktır. Yenidoğan botulizmi ,infant botulizmi ve yara botulizmi olarak üç klinik formu mevcuttur. Semptomlar bulantı, kusma ,disfaji ,diplopi ,fiks dilate pupilleri ve şiddetli ağız kuruluğunu içerir.

Hastalığın ilerlemesiyle ekstremite kasları ve solunum kasları da paraliziye uğrar. Ayrıca otonom sistem tutulumu ile paralitik ileus ,üriner retansiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi ciddi problemler de ortaya çıkabilir. Serumda , dışkıda , gastrik sıvıda toksinlerin saptanması ile teşhis sağlanır. EMG'de ardı sıra uyarıma inkremental cevap alınması önemli bulgudur.

Hastaların tedavi açısından yakın takip edilmesi özellikle solunum yetmezliği açısından takibi hayati önem taşır. Ayrıca hastalıktan şüphelenildiğinde antitoksinin zaman kaybetmeden uygulanılması da çok önemlidir(7).

KONJENİTAL MYASTENİK SENDROMLAR

Konjenital myastenik sendromlar nöromüsküler kavşak hastalıklarının nadir görülen nedenlerindendir. Yenidoğan döneminde ortaya çıkan bu heterojen hastalık grubu presinaptik , sinaptik ya da postsinaptik bölgedeki genetik defektten kaynaklanırlar(8). Yenidoğan döneminde sıklıkla görülen pitozis dışında oftalmopleji, bulber ve solunum kaslarında güçsüzlük de eşlik eden belirtilerdendir. Yine dalgalanan seyir gösteren jeneralize hipotoni ve apne atakları da bebeklik döneminde ciddi komplikasyonlara sebep olur. Genellikle konjenital myastenik sendromlar yaş ilerledikçe düzelme eğilimindedirler ancak bazı formları bebeklik ve çocukluk döneminin daha geç dönemerinde de ortaya çıkabilirler. RAPSN geni mutasyonu asetilkolin reseptör eksikliği ile giden bir konjenital myastenik sendromdur. Genel olarak erken dönemde semptom verir ve antikolinesteraz tedaviye yanıt verir. Dok 7 geni mutasyonu tipik olarak 2-3 yaş civarında semptomatik olur. DPAGT1 gen mutasyonu da 2 yaş civarında semptom verir ve kas biyopsisinde tübüler agregatlar gözükmesi tipik bulgusudur. Bu sendromların tanısında antikolinesterazlara cevap vermeleri önemli bir bulgu olsa da bazı sendromların antikolinesterazlarla kötüleşmesi akılda tutulması gereken bir özelliktir. Ayrıca ardı sıra sinir uyarımıyla dekremental yanıt alınması da yine tanı için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1023-36.
2. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004; 24:17.
3. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve 2001; 24:1239.
4. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol. 2014 Mar;175(3):408-18.
5. Tarr TB, Wipf P, Meriney SD. Synaptic Pathophysiology and Treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Mol Neurobiol*. 2014 Sep 9.
6. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1413-25.
7. Proverbio MR, Lamba M, Rossi A, Siani P. Early diagnosis and treatment in a child with foodborne botulism. Anaerobe. 2015 Dec 11. pii: S1075-9964(15)30090-1.
8. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. Curr Opin Neurol 2014; 27:566.

Zika Virüs Hastalığı

Tuğba SARI[1]

CHAPTER 3

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

GENEL BİLGİLER

Etkeni Flavivirus grubundan bir RNA virüsü olan Zika virüsünün (ZV) neden olduğu Zika virüs hastalığı (ZVH) ilk kez 1947'de Uganda'da, Zika ormanında rhesus maymunlarında saptanmış; ardından 1948'de aynı ormanda sivrisineklerden ve 1952'de Uganda ve Tanzanya'da insanlardan izole edilmiştir (1,2).

ZVH Afrika, Amerika, Asya ve Pasifik bölgesindeki adalardan salgınlar bildirilmiştir. 1960- 1980 yılları arasında Afrika'dan Asya'ya kadar sporadik insan enfeksiyonları bildirilmiştir (3,4). Daha sonra ilk salgın 2007 yılında Pasifik bölgesindeki adalardan bildirilmiştir (5). Fransız Polinezyası'nda 2013-2014 yılları arasındaki Dang ateşi epidemisiyle birlikte görülen ZVH salgınında, Guillain-Barre sendromu (GBS) olan hastalarda dikkat çekici bir şekilde artış gözlenmiştir (6). Brezilya'da 2015 Mayıs ayında başlayan salgında; 2014 yılında 150 olan mikrosefalili bebek sayısı, 2015 yılı içerisinde 2400 olarak tespit edilmiştir. Mart 2015'de Brezilya'da döküntülü hastalık salgının nedeninin ZV olduğu, Temmuz 2015'de GBS'ye neden olduğu, Ekim 2015'de ise ZV ile mikrosefali arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (7,8). Daha sonra ZVH Amerika, Afrika ve dünyanın diğer bölgelerine yayılarak, 85'den fazla ülkede yaklaşık 1.62 milyon insanı etkilemiştir. Kasım 2016'da Dünya Sağlık Örgütü tarafından ZVH'nın küresel bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıktığı duyurulmuştur (9).

ZVH'nın, Dünya çapında yayılmasını kolaylaştıran faktörlere dair bir takım hipotezler bulunmaktadır. Bunlardan biri, 2015 yılının en sıcak yıl olması, El Nino ve iklim değişikliğinin vektör sayısında artışa neden olduğu, diğeri ise Dang ateşi hastalığına ait vaka sayısının artması ve Dang virüs antikorlarının ZVH'yı kolaylaştırdığıdır (10,11). Bu yüzden 2010 yılından itibaren yılda 600000-1600000 Dang ateşi vakasının görüldüğü Brezilya'da Zika virüs salgını olduğu iddia edilmektedir (11).

BULAŞ

ZV'ün başlıca bulaş yolu *Aedes* türü sivrisinekler aracılığıyladır. ZV; semen (12), vajinal salgılar (12), kan (13), idrar (14), amniyon sıvısı (15), BOS (16), anne sütü (17), tükürük (18) gibi vücut sıvılarında, beyin ve spinal kordda saptanmıştır (19).

Sivrisinek yolu ile bulaş: ZVH'nın endemik olduğu bölgelerde, enfekte sivrisinekler (*Ae. aegypti* ve *Ae. albopictus*) aracılığıyla ZV bulaşları bildirilmiştir (5-7). Bu sivrisineklerin, ZVH'nın yanı sıra Dang ateşi, sarı humma ve Chikungunya ateşi hastalıklarını bulaştırdıkları bilinmektedir (20,21).

Aedes türleri ortalama 400 yumurta bırakırlar ve yumurtaları koyu renklidir. Üzerinde ağ şeklinde yapılar taşır ve suyun üzerinde yüzemezler. Kuraklığa karşı yaklaşık bir yıl dayanabilirler. Larvalar kuru ortamlarda yumurta içerisinde birkaç günde gelişir; ancak, suyla karşılaşınca bir gün içerisinde yumurtadan çıkarlar (22).

Sivrisinek türleri, larvalarının su içinde duruşları ve hareketleriyle de çok rahatlıkla ayrılabilirler. *Anopheles* larvaları su yüzeyine paralel, *Aedes* larvaları su yüzeyine eğik olarak asılı durmalarıyla ayırt edilebilirler. *Ae. aegypti*'nin evcil tipi, yumurtalarını konutlar çevresindeki lağım, kuyu, sarnıç, fıçı, kova ve içinde yağmur suyu birikebilecek her türlü kaplara bırakabilirler. Bu tip yerler şişe, etrafa atılmış kullanılmış otomobil lastiklerinin içi, konserve kutusu ve üzerinde su birikmiş yapraklar bile olabilir (22,23).

Bu vektör sivrisinekler insanları daha çok gündüz sokmayı tercih ederler. Ancak geceleri de sokabilirler. Bu sivrisinekler viremik dönemdeki bir insandan kan emerken enfekte olurlar. Enfekte sivrisinekler de diğer insanları sokarak virüsü bulaştırırlar (24,25).

Bu sivrisinekler 400 metreden fazla uçamaz. Ancak ZV olan alandan, olmayan alanlara sinek transportu aracılığıyla virüs geçişi olabilir (26).

Anneden bebeğe vertikal yol ile bulaş: Gebelik sırasında anneden bebeğe ZV geçebilir. Nadirde olsa, anne doğuma yakın bir dönemde enfekte olursa bebeğe virüs bulaşabilir. Gebelik süresince virüsün geçişi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (27). Anne sütünde virüs tespit edilmesine rağmen, bugün için anne sütünden virüs geçişine bağlı hastalık bildirilmemiştir. Anne sütünün faydaları sebebiyle ZVH görülen yerlerde bile annelerin emzirmeden kaçınmamaları önerilmektedir (17).

Cinsel temas yolu ile bulaş:

ZV; semen, vajinal salgılar, kan, BOS, amniyon sıvısı, tükürük, idrar ve anne sütünde saptanmıştır. ZVH; semptomlar başlamadan önce, semptomlar sırasında ve semptomlar geriledikten sonra her türlü cinsel temas yoluyla bulaşabilir (28,29). Çalışmalar 10 hafta sonra bile semende virüs tespit edilebileceğini göstersede, ZV RNA'sının semptomatik ve asemptomatik erkekte ne kadar süre persiste kaldığı ile ilgili kesin veriler yoktur bu yüzden erkekler için korunulması gereken en uzun süreyle ilgili görüş birliği yoktur. (29,30). Klinik çalışmalar semptomatik ve asemptomatik bireylerde genital salgılara atılan virüs miktarını, süresini ya da özelliğini belirlemek üzere devam etmektedir (29,31). ZV RNA'sının tespit edilmesi bulaştırıcılığı göstermemektedir. Son çalışmalar ZV'ün semende diğer vücut sıvılarından daha uzun süre bulunduğunu göstermektedir (32,33). Kadınlardan erkeklere geçiş, erkek hastalardan partnerlerine cinsel yolla ZV geçişine daha nadir bildirilmiştir (30,34). Olası ZV maruziyeti olan erkekler, semptomları olsun ya da olmasın eğer semptomatik ise semptomların başlangıcından itibaren, asemptomatik ise en son maruziyetten sonra 6 ay süre korunmalı ya da cinsel ilişkiden kaçınmalıdır. Daha önceki önerilerde bu süre sekiz hafta olarak belirtilmişti. Güncellenmiş öneriler ile perikonsepsiyonel cinsel yolla ZV geçişi ve fetal maruziyet olasılığı en aza indirilmiştir (28,29). ZV'ün cinsel yolla geçişini değerlendirmek ve korunma süresini belirlemek için gebe olmayan kişilere ZV testi önerilmemektedir. Üreme organlarına ZV'ün atılma süresi ve şekli bilinmediğinden bu amaçla ZV testi değersizdir. Serolojik testler yanlış pozitif sonuçlar verebilir (28,35).

Olası ZV Maruziyeti Olanlar*		
Kadın		**Erkek**
Semptomlar başladıktan sonra ya da son olası ZV maruziyetinden sonra 8 hafta süreyle korunmalıdır		Semptomlar başladıktan sonra ya da son olası ZV maruziyetinden sonra 6 ay süreyle korunmalıdır
Zika endemik alanda yaşayan ya da o bölgeye sık seyahat edenler		
	Kadın	**Erkek**
Zika testi pozitif	Semptomlar başladıktan sonra 8 hafta süreyle korunmalıdır	Semptomlar başladıktan sonra 6 ay süreyle korunmalıdır
Zika testi negatif ya da test yapılmayanlar	Sağlık kuruluşuna başvurulup danışmanlık alınmalıdır	

* Olası ZV maruziyeti, ZVH bulaşının aktif olduğu alanlarda yaşamak veya seyahat etmek ya da virüs bulaşının aktif olduğu alanlarda yaşayan veya o alana seyahat eden biriyle kondomsuz cinsel temas olarak tanımlanmıştır.

Kaynak 28:https://www.cdc.gov/zika/transmission/sexual-transmission.html

ZV'e maruz kalmış bebek planlayan çiftler, önerilen süreleri beklemelidir. Ya da sağlık kuruluşu ile görüştükten sonra, uygun zaman döneminde ve test algoritmasına göre negatif test sonuçlarına göre hareket edebilirler (29).

Kan transfüzyonu yolu ile bulaş: Kan transfüzyonu ile bulaş vakaları son salgında Brezilya'dan bildirilmiştir. Daha önce Fransız Polinezyası'ndaki salgında, seroepidemiyolojik çalışmalarda kan dönorlarının %2,8'inde ZV tespit edilmiştir (13).

Laboratuvar kazası yolu ile bulaş: Geçiş yolu anlaşılamamış olsa da bildirilen vakalar mevcuttur (36).

ZV endemik bölgeye seyahat, seyahat eden kişi ile cinsel temas, kan transfüzyonu ve sivrisinek sokması öyküsü olmamasına rağmen ZVH nedeniyle ex olan bir vakaya eldivensiz temas ile bulaş olduğu bildirilmiştir (37). Şu ana kadar 15 ülkeden insandan insana geçiş bildirilmiştir (38).

BELİRTİ VE BULGULAR

ZVH, %80 asemptomatik seyreder. İnkübasyon süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte 3-14 gün olarak kabul edilir. ZVH'nın en yaygın semptomları ateş, döküntü (en sık), eklem ağrısı ve konjonktivit iken diğerleri kas ağrısı ve baş ağrısıdır. Belirtiler genellikle 2-7 gün sürer (38).

İnsanlar genellikle hastaneye yatacak kadar hasta olmazlar. Başlangıç semptomlarından sonra viremi süresi birkaç gün ile 2 hafta arasında değişmektedir (38,39). Ölüm çok nadir görülmekle birlikte, ZVH nedeniyle Guillain Barre sendromuna bağlı 14 ölüm bildirilmiştir (40).

TANI

Zika virüs hastalığı vaka tanımları (41):	
Şüpheli vaka	• Ateş ve/veya döküntülü hastada, eklem ağrısı, artrit, konjonktivit (non pürülan, hiperemik) semptomlarından en az biri;
Olası vaka	• Şüpheli vaka kriterleri olan kişide Anti Zika Ig M pozitifliği[1] ve epidemiyolojik bir bağlantısı[2] olan kişi [1] Diğer falviviruslarla infeksiyon bulgusu olmaksızın [2] Semptomların başlangıcından önceki iki hafta içinde ZV yönünden endemik bölgede oturma ya da o bölgeye seyahat öyküsü ya da ZV ile infekte olduğu doğrulanmışbir olguyla temas etme
Kesin vaka	• Serum ve diğer vücut sıvılarında (idrar, tükürük, doku, tam kan vb.) RT-PCR pozitifliği veya antijenin saptanması ya da Anti ZV Ig M pozitifiliği ve PRNT testinde Zika virüs titresinin ≥ 20 ve ZV PRNT titresinin diğer flavivirüs titrelerinden ≥ 4 kat fazla olması

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif lökopeni ve trombositopeni, serum laktat dehidrogenaz, gama glutamil transferaz ve akut faz reaktanlarında hafif artış görülür (41).

Ayırıcı tanıda;

Başta Dang ve Chikungunya, diğer döküntülü hastalıklar (kızamık, kızamıkçık, parvo virüs, riketsiyoz), sıtma ve leptospiroz dikkate alınmalıdır.

Teşhis genellikle serum, plazma veya idrarda virüs nükleik asidi veya serumda virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorların saptanmasıyla konur (42,43).

Semptomların başlangıcından itibaren 2 hafta boyunca serumda RT-PCR ile teşhis konulabilir. Virüse spesifik IgM ve nötralizan antikorlar hastalığın ilk iki haftasından sonra gelişirler. Dang ateşi, sarı humma ve Chikungunya ateşi gibi enfeksiyonlarla çapraz reaksiyon sıklıkla gözlenebilir ve bu durum tanıyı güçleştirir. Plak Redüksiyon Nötralizasyon Testi (PRNT), virüs spesifik nötralizan antikorları tespit etmek ve bu antikorların tespiti ile virüsler arasındaki çapraz reaksiyonu ayırt edebilmek için yapılabilir (42,43).

Zika virüs tanısında;

İlk iki haftada serumda RT-PCR pozitifliği, 4. günden sonra özellikle 2-12 haftalar arası Ig M pozitifliği**,** 12. günden sonra Ig G pozitifliği saptanır (43)

KONJENİTAL ZİKA SENDROMU

Nörolojik bulgular: Mikrosefali, hidrosefali, lizensefali, polimikrogiri, pakigiri, agiri, holoprosensefali, ventrikülomegali, korpus kallosum anomalileri, intraserebral kalsifikasyon, destrüktif beyin lezyonlarıdır (44,45).

Göz bulguları: Koryoretinal atrofi, optik sinir anomalisi, makulopati, vasküler anomalilerdir (44,45).

Kas iskelet sistemi bulguları: Artrogripozis, kraniyofasial anomaliler, kraniyosinostozis, ayak deformitesi, asetabular displazidir (44,45).

Genitoüriner sistem bulguları: Kriptoorşidizm, hipospadiasdır (44,45).

Diğer bulgular: İntrauterin gelişim anomalileri, umblikal arter anomalileri, pulmoner hipoplazidir (44,45).

Yenidoğanlarda bu problemlerle ZV'ün bağlantılı olduğu bilinmesine rağmen araştırılması gereken birçok konu bulunmaktadır.

Konjenital Zika sendromu ile ilişkili mikrosefali ve SSS anomalileri şu ana kadar 29 ülkeden (3'ü ZV endemik değil) bildirilmiştir (46).

Konjenital Zika sendromu tanı kriterleri (47):	
Şüpheli vaka	Mikrosefali: Gestasyonel yaş ve cinsiyete göre kafa çapının 2 SD altında olması ya da SSS'nin diğer konjenital malformasyonları ve Annede, Zika virüs vektörünün olduğu bir alana seyahat ya da konaklama öyküsü
Olası vaka	**Şüpheli vaka kriterleri olan YD'da** Görüntüleme ile nedeni açıklanamayan intrakranial morfolojik değişiklikler ya da Annede gebelik sırasında döküntü öyküsü
Kesin vaka	YD'dan alınan numunelerde ZV tespiti ve diğer patojenlerin saptanmaması gereklidir.

Bebek ve çocuklarda olası Postnatal ZVE Değerlendirilmesi ve Yönetiminde önemli noktalar

Bebek ve çocukların postnatal ZVE testleri ve klinik yönetimi; yetişkinler için önerilen test ve klinik yönetimler doğrultusundadır (48).

Son iki hafta içerisinde ZV endemik alanda yaşam veya seyahat öyküsü olan bebek ya da çocuklarda olası ZV maruziyeti düşünülmelidir (49).

İnfantta ZV ile ilişkili olabileceği düşünülen BT ya da ultrasonografi bulgusu varsa doğumda kord kanı, plasenta ve BOS'dan serolojik testler ve RT-PCR çalışılmalı, 2-4 hafta sonra serolojik testler tekrarlanmalı, anneden de ZV'ün yanı sıra Dang ateşi, Chikungunya ve STORCH etkenleri çalışılmalıdır (48).

İnfantta ateş, döküntü, konjonktivit, veya artralji bulgularından iki ve daha fazlası varsa postnatal Zika virüs enfeksiyonu tanısı koymak için ilk iki haftada RT-PCR testi, 2-12 haftada ise serolojik testler tavsiye edilir (48).

Çocuklarda ZVH tedavisi sırasında; aspirin, akut viral hastalıklarda Reye sendromuna yol açabileceğinde çocuklarda asla kullanılmamalıdır. Tüm non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, 6 ayın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (50).

Emzirme ile ilişkili ZVH vakası bildirilmemiştir. Anne sütünün faydaları sebebiyle ZVH görülen yerlerde bile annelerin emzirmeden kaçınmamaları önerilmektedir. Sivrisineklerden korunma, çocukların zika virüsten korunması için birincil yoldur (18,50).

ZİKA VE MİKROSEFALİ

Brezilyalı yetkililer, Mayıs 2015'den itibaren mikrosefali ile doğan bebek insidansında 20 kat artış bildirmiştir (51). ZV kortikal gelişimin farklı evrelerinde etki ederek anormal hücre proliferasyonu/apoptozis, anormal nöronal migrasyon ya da anormal post migrasyona neden olur (52).

Diğer muhtemel mikrosefali sebepleri

1. Genetik anomaliler
2. Gebelikte geçirilen bazı enfeksiyonlar (STORCH; sifiliz, toksoplazmoz, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, HIV ve diğer virüsler)
3. Annenin gebelikte toksinlere ve kimyasallara maruz kalması
4. Fetal alkol sendromu
5. Radyasyon
6. Diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar
7. Nutrisyonel malnutrisyon
8. Postpartum beynin vasküler ve non vasküler hasarları (menejit, ensefalit, bakır zehirlenmesi, kronik böbrek yetmezliği) (35).

Şu ana kadar Brezilya'da 2204 konfirme ZV'e bağlı konjenital zika sendromu bildirilmiştir (9,46). Brezilya dışında, en fazla ZV'e bağlı mikrosefali vakaları Kolombiya (53), Amerika (26), Guetemala (16) ve Martinik'de (9) görülmüştür. 1911 konfirme vakada 371 neonatal ölüm görülmüştür (53).

USG bulguları: İntrakranial kalsifikasyon, ventrikülomegali, kortikal gelişim malformasyonları, beyin atrofisidir (54,55).

BT ve MR bulguları: Beyin atrofisi, intrakranial kalsifikasyon, korpus kallosum disgenezisi, geniş sisterna magna, asimetrik serebral hemisferlerdir (54,56,57).

ZV'ün beyin hasarı ile ilgili iddialar;

Kromozomal hasar, beyin hücrelerine direk nörotrofik etki, immunolojik ya da otoimmun etkiler ile olduğu yönündedir (54,56-59).

ZV nörotropik bir virüstür;

4 mikrosefalili ex fetüs otopsilerinin beyin dokularında viral RNA genomu gösterilmiştir (60). Bir başka olguda da bütün fetal organlar incelenmiş sadece beyin dokusunda virüs saptanmıştır (61). Annesi ZV endemik alanda yaşayan ya da seyahat eden 35 mikrosefalili bebeğin 11'inde mikrosefaliye rağmen saçlı derinin aşırı kalın olduğu tespit edilmiştir (58).

Driggers ve ark. gebeliğinin 11. haftadan itibaren izleme aldıkları gebenin fetal USG takiplerinde; 16. haftada 47. persentilde olan bebeğin kafa çevresinin, 20. haftada 24. persentile gerilediğini tespit etmişler ve fetal beyin dokusunda ZV RNA'sını saptamışlardır (62).

ZV'ün teratojenik etkileriyle ilgili iki hipotez öne sürülmüştür.

Virüsün plesantadan direk geçip fetüsü etkilediği ya da plasenta üzerine etkileri nedeniyle fetal malformasyon geliştiği yönündedir (63).

Noronha ve ark. plasental intervillöz boşluklarda viral proteinleri tespit ederek, virüsün plesantatit yaptığını bildirmişdir (64).

Piriproksifen adlı insektisin mikrosefali ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda piriproksifen ile mikrosefali arasında ilişkisi saptanmamıştır (65).

ZİKA VİRÜS VE GUİLLİAN BARRE SENDROMU

Guillian Barre sendromu (GBS) akut inflamatuar demyelinizasyonla karakterize poliradikülopati ile seyreden motor fonksiyonları etkileyen otoimmun bir hastalıktır. Yaklaşık 4 haftada distalden başlayıp proksimale ilerleyen güçsüzlük, arefleksi, kranial sinir tutulumu ve duyu bozuklukları gelişir (66,67).

ZV ilişkili GBS tanı kriterleri (35):	
Şüpheli vaka	Epidemiyolojik öykü ya da öyküsü olan kişiyle cinsel temas ve Ekstremitelerde bilateral flask güçsüzlük Derin tendon reflekslerinde (DTR'de) azalma ya da arefleksi Güçsüzlüğün en az 12 saat-28 gün olması ve plato göstermesi Güçsüzlüğün başka tanısının olmaması
Kesin vaka	ZV'ün laboratuvar konfirmasyonunun sağlandığı vakalardır.

Fransız Polinezyası'ndaki 2013-2014 yıllarında 32000 insanı etkileyen salgında 42 GBS (%98 ZV IgM ve IgG (+), %100 PRNT (+)) bildirilmiştir. En sık semptomlar kas güçsüzlüğü (%74) ve fasiyal paralizi (%64) olarak bildirilmiştir (68,69).

Şu ana kadar 1474 ZV(+) GBS bildirilmiştir (70).

Brezilya'da; Ocak-Kasım 2016'da 1708 GBS, Kolombiya'da; Ekim 2015-Mart 2016'da 270 GBS tespit edilmiştir. Amerika'da bazı eyaletlerde GBS sayısındaki artış %60,9-

%516,7 arasındadır (71). Brezilya, Kolombiya, El Salvador ve Surinam'da GBS artışının sebebine yönelik, bölgede ZV, Dang, Chikungunya birlikte bulunduğundan, hangisinin sorumlu olduğuna dair kesin kanıt yoktur (72).

GBS sayısında artış olup ZV(+) GBS saptanan ülkeler: Brezilya, Kolombiya, Dominik, El Salvador, Fransız polinezyası, Fransız Ganası, Honduras, Jamaika, Martinik, Porto Riko, Surinam, Guetemala, Guadeloupe, Venezueladır (70,71,73).

GBS sayısında artış olmayan ancak ZV(+) GBS tespit edilen ülkeler: Kosta Rika, Grenada, Haiti, Meksika, Bolivya, Saint Martin, Panamadır.

Geniş kapsamlı incelemelerin ardından ZV'ün mikrosefali ve Guillian Barre sendromuna neden olduğuna dair bilimsel çevrelerce görüş birliğine varılmıştır (68-74). Diğer flavivirüslerde olduğu gibi, ZV'ün de menenjit, meningoensefalit ve myelite neden olabileceği öne sürülmüştür (41,42). Diğer nörolojik hastalıkların (paralizi ve ölüme neden olan) ZV ile ilişkisi araştırılmaya devam edilmektedir (41).

ZİKA VİRÜS HASTALIĞI VE GEBELİK

ZVE gebelik süresince çok dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Artan epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve patolojik kanıtlar, gebelik sırasında geçirilen ZVH ile gebeliğin sonlanması, mikrosefali, göz ve beyin anormallikleri gibi olumsuz gebelik ve doğum sonuçları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (44,51).

Gebeler ZV endemik bölgelere seyahat etmemelidir. Son iki hafta içinde endemik bölgeye seyahat öyküsü olan gebe semptomu olsun ya da olmasın test yaptırmalıdır (30,75).

Aktif ZV bulaşının olduğu alanlarda yaşayan veya seyahat eden erkekler ve onların gebe partnerleri, cinsel temas süresince uygun ve sürekli kondom kullanmalı veya gebelik boyunca seksten kaçınmalıdırlar. Gebelikte meydana geldiğinde olumsuz fetal etkileri olan ZV'nin cinsel yolla bulaş riski minimal bile olsa en iyi yöntem cinsel temastan kaçınmaktır. Gebe kadınlar, partnerlerinin aktif ZVH bulaşı olan alanlara ziyaret ve ZVH ile uyumlu hastalık hikayelerini, partnerleri ve sağlık çalışanları ile birlikte değerlendirmelilerdir (29,47,76).

Şüpheli Zika virüs enfeksiyonu olan gebenin klinik takibi

Laboratuvar sonucuna göre	Prenatal takip	Postnatal takip
Zika virüs enfeksiyonu	Fetal anatomi ve büyüme 3-4 haftada bir seri USG ile değerlendirilmeli Kliniğe göre amniyosentez kararı verilmelidir	Canlı doğum: Kord kanı ve infant serumu Zika virüs RT-PCR, Zika Ig M ve Dang virüs IgM antikorları Zika virüs RT-PCR ve immunhistokimyasal boyama için umblikal kord ve plasenta önerilir. Ölü doğum: Zika virüs RT-PCR ve immunhistokimyasal boyama için fetal doku önerilir.
Flavivirüs enfeksiyonu: Spesifik etken tanımlanmamış		
Olası Zika virüs enfeksiyonu		
Zika virüs ve Dang ateşi için kanıt yoksa	Konjenital zika virüs sendromuna bağlı fetal anomalilerin değerlendirilmesi için prenatal USG Fetal anomali mevcutsa: Zika virüs RT-PCR ve IgM testi tekrarlanır, klinik bulgular temel alınarak ilgili laboratuvar testleri değerlendirilir. Fetal anomali yoksa: Zika virüse maruz kalma riskine göre obstetrik takibe devam edilir.	

Kaynak 29: Petersen, Emily E. "Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 65 (2016).*

Son önerilere göre;

Semptomatik gebede RT-PCR testi süresi< 1 haftadan < 2haftaya uzatılmalıdır (78).

Olası Zika virüs teması olan asemptomatik gebede serumda ya da idrarda RT-PCR testi yeni önerilmiştir (49).

Zika virüs IgM antikor testi şüpheli ya da pozitif olan gebenin RT-PCR testi hemen çalışılmalıdır (47,49).

Rehberlerde infant kanı ya da kord kanı test edilmelidir yerine infant kanı vurgulanmıştır (43).

Diğer konjenital enfeksiyonların değerlendirilmesinde olduğu gibi ZVH'nin değerlendirilmesinde de amniosentez dikkate alınabilir. Amniosentez, klinik duruma göre bireysel olarak alınması gereken bir karardır. Konjenital ZVH'de amniyon sıvısının RT-PCR ile testinin ne kadar duyarlı ve özgül olduğu bilinmemektedir. Bir pozitif test sonucunun fetal anomalinin göstergesi olup olmadığı, göstergesi olsa bile enfeksiyonu takiben doğacak

çocuğun anomali oranı bilinmemektedir. Konjenital ZVH'yi teşhis etmek için en uygun amniosentez zamanı bilinmemektedir. Gebeliğin 15. Haftasından önce amniosentez önerilmemektedir (43,75,76)

Sağlık çalışanları amniosentezin risklerini ve faydalarını hastalarıyla birlikte değerlendirmelidir.

Amniyotik sıvıdaki ZV RT-PCR pozitif sonucu fetal enfeksiyonu işaret ediyor olabilir. Bu sonuç sağlık çalışanlarını gebenin takibi konusunda bilgilendirir (örneğin, doğum öncesi ultrason izlemleri, doğum planlaması). Amniyotik sıvıda ZV RT-PCR sonucunun negatif olması konjenital ZVE'nu dışlamamasına rağmen, diğer mikrosefali nedenleri araştırılmalıdır (örneğin, diğer enfeksiyonlar, genetik bozukluklar) (75,76).

ZVH'DE VAKA YÖNETİMİ VE İZOLASYON ÖNLEMLERİ

- ZV tespit edilmiş hastaların takibi ve tedavisi sırasında özel bir izolasyon önleminin alınmasına gerek yoktur (77).

TEDAVİ

ZVH'na spesifik bir tedavi ve aşı yoktur. Semptomatik tedavi ve sitirahat önerilir. Aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar alınmamalıdır (olası Dang ateşi tanısında kanama riskini arttırabilirler ve aspirin çocuklarda reye sendromuna neden olabilir) (78,79).

KORUNMA

ZV hastalığından korunmanın esas yolu sivrisineklerden korunmaktır (80-82). Mümkün olduğunca sivrisineklerden korunmayı sağlayıcı kapalı ve açık renkli kıyafetler tercih edilmelidir (81,82). Etrafta kalıcı su birinkitilerinin olmamasına dikkat edilmelidir. Çünkü sivrineler yumurtalarını durgun suya bırakırlar. Konaklanan yerlerde cibinlik kullanılmalı, kapı ve pencerelerde sineklik kullanılmalıdır (81,82). Sağlık Bakanlığından onaylı, gebelerde de kullanılabilen ruhsatlı onaylı sivrisinekler kullanılmalıdır (81,82).

Yolcular İçin Sivrisinek Sokmalarından Korunma Önerileri;

Aedes türü sivrisineklerin birçok hastalığın vektörlüğünü yaptığı, ZVH'nın yanı sıra, sarı humma, Dang ateşi ve Chikungunya hastalığı gibi birçok hastalığı insanlara bulaştırdığı bilinmektedir. Bu sebeple hastalığın görüldüğü bölgeye seyahat edilecekse mutlaka doktorla görüşülerek korunma önlemleri konusunda danışmanlık hizmeti alınmalıdır. Gebeler ZVH görülen bölgelere seyahat etmemelidir (83). Kendisi ya da eşi gebelik planı yapanlar ZVH görülen bölgelere seyahat etmemelidir (83,84).

Seyahat sırasında; repellent kullanılmalı, kolları ve bacakları örten giysiler giyilmeli, pencere ya da kapılarda sineklik olan klimalı ortamlarda bulunulmalı ve dışarıda uyunacaksa cibinlik kullanılmalıdır (82,83).

Seyahat sonrası; bir kişinin Zika virüs hastalığına yakalanması halinde kişinin başka insanlara hastalığı bulaştırmaması için semptomlar başladıktan sonra 3 hafta boyunca sivrisinek sokmalarından korunması gerekmektedir (83).

Eğer gebe ya da gebelik planı varsa ZVH görülen bölgeden döndükten sonra cinsel temas sırasında korunmalı ya da cinsel temastan kaçınmalıdır (erkekler semptom olsun ya da olmasın 6 ay süreyle, kadınlar semptom olsun ya da olmasın 8 hafta süreyle, gebeler gebelik süresince) (29).

Ayrıca bu konuda Seyahat Sağlığı Merkezlerinden veya Seyahat Sağlığı Hattından seyahat öncesinde ücretsiz danışmanlık hizmeti alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Henry, R. "Zika virus." Emerg Infect Dis 20 (2014): 1090.
2. Dick, G. W. A., S. F. Kitchen, and A. J. Haddow. "Zika virus (I). Isolations and serological specificity." Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 46.5 (1952): 509-520.
3. Macnamara, F. N. "Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria." Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene 48.2 (1954): 139-145.
4. Chen, Lin H., and Davidson H. Hamer. "Zika virus: rapid spread in the Western hemisphere." Annals of internal medicine 164.9 (2016): 613-615.
5. Duffy, Mark R., et al. "Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia." New England Journal of Medicine 360.24 (2009): 2536-2543.
6. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South Pacific 2013. Emerg Infect Dis. 2014;20:1085–6.
7. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis.2015;21:1885–6.
8. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110:569–72.
9. http://www.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html
10. Paz S, Semenza JC. El Niño and climate change--contributing factors in the dispersal of Zika virus in the Americas? Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):745.
11. Durbin AP. Dengue Antibody and Zika: Friend or Foe? Trends Immunol. 2016 Oct;37(10):635-636.
12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. Emerg Infect Dis. 2015;21:359–61. doi: 10.3201/eid2102.141363. [PMC free article] [PubMed]
13. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. Euro Surveill. 2014;19 pii: 20761.
14. Gourinat, Ann-Claire, et al. "Detection of Zika virus in urine." Emerg Infect Dis21.1 (2015): 84-6.
15. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: A case study. Lancet Infect Dis.2016;16:653–60.
16. Cordeiro MT, Pena LJ, Brito CA, Gil LH, Marques ET. Positive IgM for Zika virus in the cerebrospinal fluid of 30 neonates with microcephaly in Brazil. Lancet. 2016;387:1811–2.
17. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Infant Feeding in Areas of Zika Virus Transmission. Geneva: World Health Organization; 2016.
18. Jayakumar P, Brar K, Lippmann S. Best Zika Virus Detection: Saliva, Serum, or Urine? South Med J. 2016 Nov;109(11):697.
19. Del Carpio-Orantes L. Zika, a neurotropic virus? Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016 Jul-Aug;54(4):540-3.

20. Getachew D, Tekie H, Gebre-Michael T, Balkew M, Mesfin A. Breeding Sites of Aedes aegypti: Potential Dengue Vectors in Dire Dawa, East Ethiopia. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2015;2015:706276.
21. Dhimal, Meghnath, et al. "Risk factors for the presence of chikungunya and dengue vectors (Aedes aegypti and Aedes albopictus), their altitudinal distribution and climatic determinants of their abundance in central Nepal."PLoS Negl Trop Dis 9.3 (2015): e0003545.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Mosquito life cycle. http://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html
23. Centers for Disease Control and Prevention. Mosquitoes Main Aquatic Habitats. http://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_habitats.html
24. Benelli, Giovanni, et al. "Shedding light on bioactivity of botanical by-products: neem cake compounds deter oviposition of the arbovirus vector Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) in the field." Parasitology research 113.3 (2014): 933-940.
25. Benelli, Giovanni, et al. "Larvicidal and ovideterrent properties of neem oil and fractions against the filariasis vector Aedes albopictus (Diptera: Culicidae): a bioactivity survey across production sites." Parasitology research 114.1 (2015): 227-236.
26. Questions and answers on vector control for Zika virus. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11841&Itemid=41711&lang=en
27. Besnard, M., et al. "Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014." Euro Surveill 19.13 (2014): 20751.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Sexual Transmission. https://www.cdc.gov/zika/transmission/sexual-transmission.html
29. Petersen, Emily E. "Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016." MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report 65 (2016).
30. Deckard, D. Trew. "Male-to-male sexual transmission of Zika virus—Texas, January 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65 (2016).
31. Fréour, Thomas, et al. "Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016."Eurosurveillance 21.23 (2016).
32. Matheron, Sophie, et al. "Long-lasting persistence of Zika virus in semen."Clinical Infectious Diseases 63.9 (2016): 1264-1264.
33. Harrower, Jay, et al. "Sexual transmission of Zika virus and persistence in semen, New Zealand, 2016." Emerging Infectious Diseases 22.10 (2016): 1855.
34. Davidson, Alexander. "Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus—New York City, 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65 (2016).
35. Rodriguez-Morales AJ. Zika and microcephaly in Latin America: an emerging threat for pregnant travellers. Travel Med Infect Dis. 2016;14(1):5.
36. Plourde, A. R., and E. M. Bloch. "A Literature Review of Zika Virus." Emerging infectious diseases 22.7 (2016).
37. Swaminathan, Sankar, et al. "Fatal Zika virus infection with secondary nonsexual transmission." New England Journal of Medicine (2016).
38. World Health Organization. Zika virus. [updated 6 September 2016]."http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/

39. LaBeaud AD, Hirsch MS, Baron EL. Zika virus infection: an overview. 2016. Retrieved from: http://www.uptodate.com/contents/ zika-virus-infection-an-overview
40. World Health Organization. Guillain Barre syndrome. [updated October 2016]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/en/
41. Araujo, Abelardo QC, Marcus Tulius T. Silva, and Alexandra PQC Araujo. "Zika virus-associated neurological disorders: a review." Brain (2016): aww158.
42. Carteaux, Guillaume, et al. "Zika virus associated with meningoencephalitis."New England Journal of Medicine 374.16 (2016): 1595-1596
43. Guidance for U.S. Laboratories Testing for Zika Virus Infection July 26, 2016
44. Alvarado, Maria Gabriela, and David A. Schwartz. "Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health: What We Think, What We Know, and What We Think We Know." Archives of Pathology & Laboratory Medicine (2016).
45. Costello, Anthony, et al. "Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection." Bulletin of the World Health Organization 94.6 (2016): 406-406A.
46. World Health Organization. Zika situation report. [updated 3 November 2016]. http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/3-november-2016/en/
47. Pan American Health Organization. Case Definitions. [updated April 2016]. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11117&Itemid=41532&lang=en
48. Russell, Kate. "Update: interim guidance for the evaluation and management of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, August 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65 (2016).
49. CDC's Response to Zika updated interim pregnancy guidance: http://www.cdc.gov/zika/pdfs/testing_algorithm.pdf
50. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Guidance for Healthcare Providers Caring for Infants & Children. http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infants-children.html
51. Teixeira MG, Costa MCN, de Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. Am J Public Health 2016; 106:601-605.
52. Shao, Qiang, et al. "Zika virus infection disrupts neurovascular development and results in postnatal microcephaly with brain damage." Development (2016): dev-143768.
53. World Health Organization (WHO). "Situation report: Zika virus microcephaly, Guillain-Barré syndrome [Accessed 6 Jun 2016]. Geneva: WHO."
54. Wu, Jing, et al. "Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly." Chinese Medical Journal 129.19 (2016): 2347.
55. Oliveira Melo, A. S., et al. "Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?." Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 47.1 (2016): 6-7.
56. Cavalheiro S, Lopez A, Serra S, Da Cunha A, da Costa MD, Moron A, et al. Microcephaly and Zika virus: Neonatal neuroradiological aspects. Childs Nerv Syst 2016;32:1057-60.
57. Aragao, Maria de Fatima Vasco, et al. "Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study." bmj 353 (2016): i1901.

58. Rubin, E.J et al. Zika virus and microcephaly. N. Engl. J. Med. 2016, 374, 984–985.
59. Schuler-Faccini, L. et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2016, 65, 59–62.
60. Martines, R.B et al. Notes from the field: Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2016, 65, 159–160
61. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika virus infection and stillbirths: A case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. PLoS Negl Trop Dis 2016;10:e0004517.
62. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. N Engl J Med 2016;374:2142-51.
63. Adibi, J.J. Et al. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. Lancet 2016, 387, 1587–1590
64. Noronha, L.D etal.. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2016, 111, 287–293.
65. Albuquerque, Maria de Fatima P. Militão, et al. "Pyriproxyfen and the microcephaly epidemic in Brazil-an ecological approach to explore the hypothesis of their association." Memórias do Instituto Oswaldo Cruz AHEAD (2016): 0-0.
66. Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Guillain Barre Syndrome. http://www.cdc.gov/zika/healtheffects/gbs-qa.html
67. Cao-Lormeau VM et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet (2016) 387(10027):1531–9.
68. Oehler E, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill (2014) 19(9):20720.
69. World Health Organization. Zika virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome situation report. [updated 15 September 2016]. http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/15-september-2016/en/
70. Rozé B, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barré syndrome on Martinique, January 2016. Euro Surveill (2016) 21(9):30154.
71. Leis et al. Zika Virus and Guillain-Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality? Front Neurol. 2016 Sep 30;7:170
72. Thomas, Dana L. "Local transmission of Zika virus—Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65 (2016).
73. Fontes CA et al. Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection. Neuroradiol (2016) 58:837–8.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Pregnancy. http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/pregnant-women/zika-and-pregnancy.html
75. Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/pregnantwomen/testing-pregnant-women.html74
76. Olson, Christine K. "Preventing transmission of Zika virus in labor and delivery settings through implementation of standard precautions—United States, 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65 (2016).
77. Aggarwal, Rashmi, et al. "Zika virus disease." International Journal of Community Medicine and Public Health 3.6 (2016): 1352-1354.

78. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus treatent. http://www.cdc.gov/zika/symptoms/treatment.html
79. Integrated Mosquito Management for *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. http://www.cdc.gov/zika/vector/integrated_mosquito_management.html
80. Alpern, Jonathan D., et al. "Personal Protection Measures Against Mosquitoes, Ticks, and Other Arthropods." Medical Clinics of North America 100.2 (2016): 303-316.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Prevent Mosquito Bites. https://www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html
82. Centers for Disease Control and Prevention. Paln for travel. https://www.cdc.gov/zika/prevention/plan-for-travel.html
83. Oduyebo, Titilope. "Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure—United States, 2016." MMWR. Morbidity and mortality weekly report65 (2016).

Rome IV Sınıflaması Işığında Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Yaklaşım

Raim İLİAZ[1]

CHAPTER 4

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., İstanbul-Türkiye

Fonksiyonel gastrointestinal (Gİ) şikayetler uzun yıllarıdır tanımlanmaktadır. Ancak fonksiyonel gastrointestinal hastalık kavramı son yıllarda ortaya çıkmış ve hızla popüler hale gelmiştir. Roma Kuruluşu'nun katkıları ile tanı kriterleri ve sınıflaması oluşturulmuştur. Bunun etkisi ile yıllar içerisinde bu hastalıkların bilinirliği ve tanınması artmıştır.

İlk Roma kriterleri 1994 yılında oluşturulmuştur. Bunu diğer Roma kriterleri takip etti ve son gelişmelerin ışığında 2016 yıllında revize edilen Roma IV kriterleri yayınlanmıştır (1). İlk Roma kriterlerinden günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucundan ulaşılan bilgiler ile fonksiyonel gastrointestinal hastalık kavramında değişiklikler olmuştur (2). Tanım yıllar içerisinde çok değişim geçirmiş ve organik hastalık yokluğundan stresle ilişkili hastalığa veya psikiyatrik bozukluğa, bundan da motilite bozlukluğuna evrilmiştir. Son olarak Roma IV kılavuzunda fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanımı için pozitif bir tanım yapılmıştır. Son kabul edilen tanımlamada bu grup hastalığın "barsak-beyin etkileşiminde" bozukluk olduğu ifade edilmiştir. Bu grup hastalıklar; Gİ semptomlarla sınıflandırılmış olup, bu semptomlar; motilite bozukluğu, viseral hipersensitivite, mukozal ve immun fonksiyonlarda değişiklik, değişmiş barsak mikrobiyata ve değişmiş merkezi sinir sistem algılaması gibi durumların herhangi kombinasyonuyla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (3).

Roma IV'de hastalıklar anatomik bölgelere göre gruplandırılmıştır(2). Erişkin gruptaki hastalıklar:

A. Özofageal hastalıklar

A1. Fonksiyonel göğüs ağrısı

A2. Fonksiyonel heartburn

A3. Hipersensitivite reflüsü

A4. Globus

A5. Fonksiyonel disfaji

B. Gastroduodenal hastalıklar

B1. Fonksiyonel dispepsi

B1a Postprandial distres sendromu

B1b Epigastrik ağrı sendromu

B2. Geğirme bozuklukları

B2a. Aşırı supragastrik geğirme

B2b. Aşırı gastrik geğirme

B3. Bulantı ve kusma bozuklukları

B3a. Kronik bulantı-kusma sendromu

B3b. Siklik kusma sendromu

B3c. Kannabinoid hiperemesis sendromu

B4. Ruminasyon sendromu

C. Barsak hastalıkları

C1. İrritabl barsak sendromu (kabızlık baskın, ishal baskın, mikst tip, sınıflandırılamayan)

C2. Fonksiyonel konstipasyon

C3. Fonksiyonel diyare

C4. Fonksiyonel abdominal şişkinlik-gerginlik

C5. Sınıflandırılamayan fonksiyonel barsak hastalığı

C6. Opioidlere bağlı konstipasyon

D. Santral aracılıklı gastrointestinal ağrı hastalıkları

D1. Santral aracılıklı abdominal ağrı sendromu

D2. Narkotik barsak sendromu/Opioidle tetiklenmiş Gİ hiperaljezi

E. Safra kesesi ve Oddi sfinkter hastalıkları

E1. Biliyer ağrı

E1a. Fonksiyonel safra kesesi hastalığı

E1b. Fonksiyonel biliyer Oddi sfinkter hastalığı

E2. Fonksiyonel pankreatik Oddi sfinkter hastalığı

F. Anorektal hastalıklar

F1. Fekal inkontinans

F2. Fonksiyonel anorektal ağrı

F2a. Levator ani sendromu

F2b. Sınıflandırılamayan fonksiyonel anorektal ağrı

F2c. Proktalji fugax

F3. Fonksiyonel defekasyon bozuklukları

F3a. Uygunsuz defekatuvar propulsiyon

F3b. Disinerjik defekasyon

Hastalıklar gastroenterolojide genel olarak 3 kategoriye ayrılabilir. İlk grupta organik hastalıklardır. İkinci grupta ise motilite bozuklukları yer almaktadır. Bu hastalıklar organ disfonksiyonu ve özellikle değişmiş motilite ile karakterizedirler. Üçüncü grupta ise fonksiyonel Gİ bozuklukları bulunur. Bu grupta ki hastalıklar (İBS, fonksiyonel dispepsi vs) hastaların yorumlarına dayanmakta ve primer olarak semptomlarla tanımlanmaktadır. Ancak unutulmamalıdırki bir hastada birden fazla gruba ait hastalık bulunabilir. Yani inflamatuvar barsak hastalığı olan bir kişide fonksiyonel dispepsi gibi fonksiyonel Gİ hastalıkta eşlik ediyor olabilir.

Fonksiyonel Gİ hastalıklında hasta memnuniyeti ve iyilik halinin sağlanmasında iyi doktor hasta ilişkisi çok önemlidir. İyi ilişki tedaviye uyumu ve semptomların azalmasına neden olabilmektedir. Fonksiyonel hastalıklara sahip hastaların takip ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli noktalar mevcuttur (4). Hasta memnuniyeti doktorun hastaya insancıl yaklaşımı, teknik yeterliliği ve psikososyal faktörlerle ilgilenmesi ile ilişkilidir. Hasta ile bağ kurmak tedavi acısından önemlidir. Fonksiyonel hastalığı olan hastaları değerlendirken hasta merkezli olan, yönlendirici ve eleştirel olmayan bir yöntem izlenmeli. Son başvurusuna neden olan şikayetlerinde ki artışın nedeni üzerinde durulmalı ve ortaya koymaya çalışmalıdır (ialç değişikliği, tedavi ve diyet uyumsuzluğu vs). Şikayetinde artışa neden sorun saptandıktan sonra düzeltilmeğe çalışmalıdır. Hastalar ayrıntılı değerlendirilmeli ve hastalara zaman ayırarak dikkatli ve sistemik fizik muayene yapılmaldır. Ayrıntılı ve geniş fizik muayenenin bu grup hastalarda tedavi edici değeri mevcuttur(5). Tedavi kararlarına hasta dahil edilmelidir. Tedavi ve diyet önerilerinin etkinliğinin artması için primer şikayetinin ile ilişkilendirilmesi önemlidir.

Fonksiyonel hastalıklar tedavi öncesinde şiddetine göre sınıflanmalı ve tedavi yakla-

şımı şiddette göre şekillendirilmelidir. Bu hastalıklar hafif, orta ve ağır şiddetli olarak sınıflanabilirler (3). Hafif olanlar hastaların çoğunu oluşturmaktadır. Bu hastalar genellikle aile hekimlerine başvurmakta ve tedavi-takipleri bu hekimler tarafından yapılmaktadırlar. Hafif hastalarda majör bir fonksiyon kaybı yoktur. Ağrı minimaldir. Hafif gruptaki hastalarda hasta telkini, hasta eğitimi ve diyet genellikle yeterli olmaktadır. İlaçlar tedavide geri plandadır. Orta şiddette olan hastalar ise bu grup hastaların üçte birini oluşturmaktadır. Bu grupta ağrı ön plandadır. Hastaların günlük yaşamı etkilenmektedir. Bu hastalar hafif şiddetlilere göre psikolojik olarak daha belirgin olarak etkilenmişlerdir. Dolaysıyla tedavide semptomatik fakmakoterapi ve psikolojik tedaviler daha öne çıkartılmalıdır. Ciddi semptomları olan hastalar fonkisyonel Gİ hastalarının % 20-25'ini oluşturmakta ve bu hastalarda sıklıkla anksiyete, depresyon ve kişilik bozuklukluğu tabloya eşlik etmektedir. Özellikle bu grupta hekimin hasta ile iyi ilişkiler oluşturması tedavinin başarısında önemli rol oynamaktadır. Antidepresan ilaçlar tedavide mutlaka düşünülmeli ve gereğinde ağrı tedavi merkezlerine yönlendirilmelidirler.

Fonksiyonel Gİ hastalıkları kronik tablolardır. Uzun süreli takip ve tedaviler gerekli olabilmektedir. Bu hastalarda psikiyatrik bozukluk gibi ek hastalıklar eşlik etmekte ve hastalar polifarmasiye maruz kalabilmekteler. Kronik tedaviler ve çoklu ilaç kullanımı tedaviye uyumu zorlaştırmakdır. Çoğu zaman tedavide aksamalara neden olmaktadır. Hastalarda polifarmasiden kaçınmak ve tedavi uyumunu artırmak için tek tablet kombinasyon tedavilerine öncelik verilmelidir (6).

Fonksiyonel Gİ hastalıkların yönetimi bazen zor olmakla birlikte iyi hekim-hasta ilişkisi çerçevesinde sistematik ve akılcı tedavilerle hasta memnuniyeti sağlanabilmektedir.

REFERENSLAR:

1. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, et al. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment. McLean, VA: Degnon Associates, 1994.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al, eds. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates,Inc, 2006:1–29.
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262–1279
4. Drossman DA. 2012 David Sun Lecture: helping your patient by helping yourself: how to improve the patientphysician relationship by optimizing communication skills. Am J Gastroenterol 2013;108:521–528.
5. Verghese A, Brady E, Kapur CC, et al. The bedside evaluation: ritual and reason. Ann Intern Med 2011;155: 550–553.
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007 Aug;120(8):713-9

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunun, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kullanımı

Mehmet DEMİRCİ[1]

CHAPTER 5

[1] 1Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Istanbul, Turkiye

GİRİŞ

İnsan vücudu, insan yaşamı için önemli olduğu düşünülen ve bir denge halinde bulunması gerektiğine inanılan trilyonlarca mikrobiyal hücreyi barındırmaktadır. Bu mikrobiyal hücre popülasyonları, bağırsaklarda en yüksek yoğunluğa ulaşır ve burada toplu olarak "bağırsak mikrobiyotası" olarak bilinen kompleks bir mikrobiyal topluluk oluştururlar (Milani et al, 2017). Bu topluluğun çeşitliliği, bileşimi ve işlevi vücut bölgeleri arasında değişmekte olup, ağırlıklı olarak farklı anatomik bölgelerdeki çevresel koşullar (örneğin, pH, oksijen ve substrat mevcudiyeti, nem seviyesi) tarafından şekillendirilmektedir (Karl et al, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, bireysel immun sisteminin olgunlaşması ve işlevlerinin oluşmasının, mikrobiyota ile kuvvetli bir şekilde bağlantılı olduğu görülmüştür. Dengeye sahip bir mikrobiyotaya sahip olmak, sağlıklı ve mutlu bir insan yaşamı sağlamaya yardımcı olabileceğini göstermekte ve disbiyozis olarak adlandırılan mikrobiyota'daki denge yitirildiğinde, sindirim sisteminde, bağışıklık sisteminde, endokrin sistemde, sinir sisteminde ve hatta davranış, bilişte işlev bozuklukları görülebilmektedir (Liang et al, 2018).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), esas olarak bağırsak yollarını tutan, kronik veya remisyona giren / tekrarlayan intestinal enflamasyon hastalıkları anlamına gelir ancak muhtemelen diğer gastrointestinal ve ekstraintestinal organları da etkileyebilen kronik bir hastalıktır (Matsuoka et al, 2018). IBD'nin etiyolojisi bilinmemektedir, ancak farklı faktörlerin birleşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalığın oluşumunda etkili olduğu düşünülen etiyolojik faktörler; bireyin genetik yapı, bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi ve çevresel etkileşimleridir (Long et al, 2014). Ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD), IBD'nin iki ana formu olarak tanımlanmaktadır. Her iki hastalık da bilinmeyen nedenlerle komplike patoloji geliştirir ve temel olarak gastrointestinal sistemi etkileyerek çeşitli klinik semptomlara yol açtığı bilinmektedir (Matsuoka et al, 2018). CD, gastrointestinal kanalda herhangi bir yerde olabilirken, UC kolonda lokalize olarak bulunmaktadır (Long et al, 2014). IBD olan birçok hasta, özellikle sosyal ilişkilerinde onları zora sokan ve onları yaşam boyu etkileyen fiziksel semptomlara (örneğin, acil ishal, rektal kanama, kusma, anoreksi ve uyuşukluk) maruz kalmaktadır. Ayrıca ülkelerin, IBD hastaları kaynaklı finansal kayıpları oldukça ciddidir ve yalnızca Amerika Birleşik Devletlerinde bu rakamın yılda 2.2 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir (Cleynen et al, 2016).

Fekal bakteriyoterapi veya intestinal mikrobiyota transplantasyonu olarak da bilinen fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir vericinin, üst veya alt gastrointestinal sisteminden alınan dışkının, hastaya perfüzyonu olarak tanımlanır (Wang et al, 2016). FMT'nin tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu tedavisinin yönetimi üzerindeki etkinliği iyi tanımlanmıştır ve bu çalışmalarda ortaya çıkan bilgiler, FMT'nin diğer hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (Qazi et al, 2017). FMT'nin amacı, sağlıklı bir vericiden alınan bağırsak mikrobiyotasını hastalara aktararak, hastalardaki bozulmuş olan bu dengeyi yeniden sağlamaktır (Kapel et al, 2014). IBD dahil pek çok hastalıkta somut kanıtlarla bağırsak mikrobiyotasının rolünün kanıtlanması, fekal mikrobiyota transplantasyonunu, son zamanlarda biyomedikal ve klinik tıpta araştırma odağı haline getirmiştir (Zhang et al, 2018). Yapılan çalışmalarda, FMT'nin, IBD hastalarında belirgin terapötik potansiyel gösterdiği görülmüştür (Anderson et al, 2012; Ianiro et al, 2014). FMT'nin henüz IBD hastalarında kesin tedavi aracı olarak kullanımı kesinleşmemiş olsa da, FMT ve IBD üzerine yapılacak geniş kapsamlı çalışmalardan elde edilebilecek veriler sonrası, FMT rutin olarak IBD tedavisi için kullanılarak, bu hastaların yaşam şartlarının iyileşmesi sağlayabilecek bir araç olarak kullanımı sağlanabilir.

INFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İnflamatuar bağırsak hastalığı (IBD), genetik olarak duyarlı bireylerde lümen bağırsak içeriğine abartılı bir mukozal immün yanıtla karakterize hastalık olarak tanımlanabilir (Cleynen et al, 2016). İnflamatuvar bağırsak hastalığının (IBD) iki ana alt tipi olan; Crohn hastalığı (CD) ve Ülseratif kolit (UC), kısmen mikrobiyotada ki kommensal bakterilere uygunsuz bir immün yanıtın neden olduğu kronik bozukluklardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1.4 milyon ve Avrupa'da yaklaşık 2.2 milyon kişiyi etkilemektedir (Cohn et al, 2017). IBD, ishal, kanama ve karın ağrısı gibi devam eden gastrointestinal semptomlara neden olabilir. Bu belirtiler hastanın yaşam kalitesini çarpıcı şekilde etkileyebilmektedir. Tıbbi tedavilere direnç görülebilmektedir ve bu durumda tedavisi için sıklıkla ameliyat gerekmektedir. IBD, bu nedenle şu anda tedavisi olmayan masraflı bir hastalık durumundadır (Long et al, 2014). Yapılan çalışmalarda, IBD hastalarının, %56'sının IBD hastalığı dolayısıyla kariyerlerinin etkilendiği ve %31'inin de IBD nedeniyle işini bıraktığı veya kaybettiği bildirmektedir (Becker et al, 2015).

Bu hastalıkların patofizyolojisi, konağın genetik, mikrobiyal ve immün faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimleri içerir. Çalışmalar, substance P (SP) ve neurokinin-1 reseptorlerinin (NK-1R), IBD de dahil olmak üzere intestinal enflamasyonun patofizyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. NK-1R ekspresyonu, IBD hastalarının yanı sıra intestinal enflamasyonlu farelerin bağırsak mukozasında da artar. NK-1R'in çalışması engellenen ve SP reseptörü antagonistlerini kullanan fareler üzerinde yapılan çalışmalar, SP'nin NK-1R yoluyla ülseratif kolit gelişiminde ikili bir rol oynadığını göstermektedir. SP, akut bağırsak iltihabında proinflamatuar bir peptit görevi görür, fakat ayrıca, farklı koruyucu sinyal yolaklarını aktive ederek kronik kolit gelişimi sırasında da proliferasyon ve mukozal iyileşmeyi arttırır. Proinflamatuvar NK-1R ile ilişkili mekanizma, SP'nin epitelyal ve enflamatuvar hücreler üzerinde NK-1R ile etkileşimlerini ve öncelikle nükleer faktör κB›ye (NF- KB'nin) bağımlı olan aktive edici yolları aktive ederek kolit ve kolitle ilişkili hareketliliği modüle eden sitokinlerin salınmasına yol açtığını göstermektedir (Sideri et al, 2015).

IBD hastalarına yaklaşım, IBD'de sıklıkla gözlenen ilerleyici ve yıkıcı rotasını değiştirmek amacıyla tedavide immünomodülatörlerin ve anti-tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) kullanılmasıyla son on yılda dikkate değer bir şekilde değişti. Yapılan çalışmalarla, anti-TNF-α ajanlarının, mukozal iyileşmeyi teşvik ettiği, ameliyat ihtiyacını ve hastaneye yatış oranlarını azalttığını ve steroid içermeyen klinik remisyonları uzatarak potansiyel olarak hastalığın doğal seyrini değiştirebileceğini göstermiştir. Buna karşın bu agresif tedavilerin kullanımının artmasıyla birlikte, normalde önlenebilir olan fırsatçı enfeksiyonların önlenememesi ve neoplazi riski de kaygı uyandırmaktadır (Chebli et al, 2014). IBD'de, anormal dengeye sahip bağırsak mikrobiyotası (disbiyozis), belirli hastalık fenotipleriyle açıkça ilişkilidir ve kronik enflamasyonu sürdürmede nedensel veya sinerjik bir faktör olabilir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu, IBD'nin tedavisi için bir çözüm olabilir. Mikrobiyotayı manipüle etmenin bir şekli, sağlıklı bir donörden gelen fekal mikrobiyotanın hastanın gastrointestinal kanalına nakledildiği fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) yoluyla yapılabilir. FMT zaten Clostridium difficile enfeksiyonu için başarılı bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır ve halen IBD'nin potansiyel bir tedavisi olarak araştırılmaktadır (Weingarden and Vaughn, 2017).

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU

Fekal bakteriyoterapi veya intestinal mikrobiyota transplantasyonu olarak da bilinen fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir vericinin, üst veya alt gastrointestinal sisteminden alınan dışkının, hastaya perfüzyonu olarak tanımlanmaktadır (Wang et al, 2016).

Sağlıklı insanlardan dışkının alınarak tedavide kullanımının tarihçesine bakıldığında, Çin›de dördüncü yüzyıla kadar uzandığı belirtilmektedir. Dong Jin hanedanlığında

(MS:300-400 yılları) arasında Zhou Hou Bei Ji Fang'in acil tıp kitabında dışkı süspansiyonlarının besin zehirlenmesi, "Wen Bing (ateşli hastalıklar)" ve "Shang Han (tifo ateşi)" gibi hastalıklarda ayrıntılı olarak anlattığı bildirilmiştir (Zhang et al, 2012). FMT'nin eski zamanda Çin'de kullanımını gösteren başka kayıtlar olsa da (Zhang et al, 2018), FMT için temel oluşturan ilk ingilizce kaynak, 1958 yılında, şiddetli psödomembranöz kolitli hastalarda, fekal lavman kullanımı üzerine yayınlanmıştır (Eiseman et al, 1958). 2013 yılında da, FMT ilk kez tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu (CDI) için tedavi kılavuzlarına dahil edilmiştir (Surawicz et al, 2013). Günümüzde her ne kadar FMT hala bir araştırma ajanı olarak görülse ve araştırma amaçlı yeni bir ilaç uygulaması gerektirse de, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve ilaç bürosu FDA hali hazırda bir vankomisin tedavisi sonrası CDI nüksü olan hastalar için alternatif bir tedavi olarak FMT'yi önermektedir (Wang et al, 2016).

FMT işlemi kolay gibi görünse de, sağlıklı dışkı bağışçıları, bağışlanan dışkının işlenmesi ve saklanması için altyapısı olan ve bu işlenmiş dışkının, sağlıklı bağışçıdan, hastanın ince veya kalın bağırsağına transfer edebilecek altyapıya sahip tesis gerektirir. Donör taraması, dışkı işleme, depolama ve idare uygulamaları değişiklik gösterir, ancak deneyimli tesislerin verdiği geri bildirimler ile bazı standartlar ortaya çıkmıştır ve devam eden denemeler şüphesiz uygulamayı daha da geliştirecektir. FMT dışkı donörleri seçim için, tipik olarak tarihe göre, kronik tıbbi durumlarına, serolojik ve dışkı testlerine göre aktif enfeksiyonlar açısından taranır. Klinik deneyime sahip merkezler tarafından yayınlanan FMT tarama kılavuzlarında, genel olarak potansiyel bağışçıların; bulaşıcı ajanlar (HIV veya viral hepatit varlığı, yasadışı uyuşturucu kullanımı, korunmasız seks, cinsel ilişki yüksek HIV veya hepatit C virüsü edinme riski, vb.), Gastrointestinal sistem hastalıkları (IBD, irritabl bağırsak sendromu (IBS), Gastrointestinal sistem malignitesi, karın ameliyatı vb.) veya bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebilecek diğer tıbbi durumlar veya tedaviler (obezite, metabolik sendrom, atopik hastalık, son antibiyotik kullanım tarihi vb.) açısından ayrıntılı olarak bilgilerini öğrenmeye çalışmaktadırlar. Hatta Amerika Birleşik Devletlerinde, FDA rehber olarak, Tam donör geçmiş anketi'ni (Full-Length Donor History Questionnaire (DHQ) sürüm 2.0) klinik taramalar için bir çerçeve olarak kurumlarda önermektedir (Kelly and Tebas, 2017).

IBD altgruplarından olan Ülseratif kolitli hastalarda, FMT deneyimleri incelendiğinde yapılan metaanalizlerde, transplantasyon uygulama yolunun, FMT'nin etkinliğini etkileyen anahtar bir faktör olabileceği görülmüştür. FMT'nin genellikle hastaların mikrobiyotasında, bazı hastalarda büyük ve olumlu bir değişiklik meydana getirdiği belirtilmektedir. Özellikle donör seçiminin sonuçlar üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle daha fazla dikkat gerektirdiğini ortaya konulmuştur. Hasta ve donör arasındaki benzerlikler hastaların %50'sinde 2-3 ay boyunca devam etmiş olsa da bu benzerliğin geçici olduğu ve uzun bir süre boyunca stabil kalamadığına vurgu yapılmıştır. Ayrıca, benzer düzeyde benzerlik sahibi olan hastalarda farklı klinik sonuçların görülmüş olması, FMT'nin tedavi seçeneği olabilmesi için halen çalışmalarla standartize edilmesi gerektiğini düşündürmektedir (Shi et al, 2016). Benzer şekilde yapılan diğer bir metaanalizde, Ülseratif kolit hastalarında FMT kullanımı için elde edilen verilerin, FMT'nin, en azından standart tedavi başarısız olduğu, UC için etkili ve güvenli bir alternatif tedavi olabileceğini gösterdiğini bildirmiştir. Çalışma verilerindeki olumlu bulguların, yeterince iyi örneklenmiş iyi tasarlanmış, randomize, çift kör ve kontrollü iyi denemelerle doğrulanması ve desteklenmesi gerektiğine vurgu yapılmış ve FMT endikasyon sürecini standart hale getirmek için kılavuzlar geliştirmeye acil bir ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Sun et al, 2016). Yine yapılan çalışmalarda, elde edilen verilerin sınırlı ve zayıf olmasına karşın, FMT'nin, en azından standart tedaviler başarısız olduğunda, IBD için etkili ve güvenli bir tedavi olma potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (Anderson et al, 2012). Crohn hastalığı için yapılan çalışmalar incelendiğinde, FMT uygulanan bu olgu sunumunda, anti-enflamatuar ajanlar, steroidler, immünosupresif

ilaçlar ve biyolojik tedaviler gibi mevcut geleneksel tedaviye yanıt vermeyen refrakter CD hastasında, FMT'nin optimal bir tedavi olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir (Bak et al, 2017). Buna karşın, bir başka çalışmada, FMT uygulanan CD vakalarında, FMT metodolojisinin özellikle yan etkilerini azaltmak için önemli olduğunu fakat, diğer çalışmaların aksine, FMT'nin CD hastalarına kısa vadede klinik etkinliğinin az olduğunu bildirmişlerdir (Wang et al, 2018). Yine de birçok çalışmada, özellikle FMT'nin IBD'de etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu vurgulanmakta ancak, şu anda IBD'de FMT'nin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli verinin olmadığı vurgulanmaktadır (Fang et al, 2018). Özellikle, FMT'nin, ülseratif kolit'in etkilerini azalttığı bildirilirken, bu hastalarda uzun dönemli etkisinin ve güvenilirliğine dair verilerin eksik olduğu belirtilmektedir. Buna karşın, özellikle Crohn hastalığı ve poşit tedavisinde ise FMT kullanımı ile ilgili veriler eksiktir (Paramsothy et al, 2017).

SONUÇ

Sonuç olarak FMT'nin, IBD hastalarında kullanımına dair elde edilen verilerin kısıtlı olması nedeniyle, FMT henüz IBD hastalarının tedavisinde rutin olarak kullanılamamaktadır. İyi tasarlanmış, randomize kontrollü, geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalardan elde edilecek verilerle FMT, IBD hastaları için bir tedavi umudu olabilir. IBD alt grubu olan ülseratif kolit hastaları ile ilgili çalışma verilerinin biraz daha fazla olmasına karşın, Crohn hastalığında ise FMT kullanımı ile ilgili bilgiler daha kısıtlı görülmektedir.

FMT işlemini gerçekleştirebilecek tesislerin oluşturulması ve geliştirilmesi, standart yönergelerin oluşturulması ile bu tesislerde yapılacak hasta uygulamaları sonrası alınacak geri bildirimlerin IBD yanında bağırsak mikrobiyotasının karıştığı pek çok hastalığın tedavisi için FMT'nin kullanımında önemli bir umut olabileceği açıktır. Bu verilerden elde edilecek çıkarımlarla, özellikle yeni probiyotikler geliştirilerek, hastalarda disbiyozisin daha kısa sürede düzeltilmesi yönünde adımlar atılabilir.

KAYNAKLAR

1. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(6):503-16. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x.
2. Bak SH, Choi HH, Lee J, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease. Intest Res. 2017;15(2):244-248.
3. Becker HM, Grigat D, Ghosh S, et al. Living with inflammatory bowel disease: A Crohn's and Colitis Canada survey. Can J Gastroenterol Hepatol. 2015;29(2):77-84.
4. Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF-α therapy. Med Sci Monit. 2014;20:487-98. doi:10.12659/MSM.890331
5. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. Lancet. 2016;387(10014):156-67.
6. Cohn HM, Dave M, Loftus EV. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(8):1301-1315.
7. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44(5):854-9.
8. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:8941340. doi:10.1155/2018/8941340

9. Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. Medicine (Baltimore). 2014;93(19):e97.
10. Kapel N, Thomas M, Corcos O, Mayeur C, Barbot-Trystram L, Bouhnik Y, Joly F. Practical implementation of faecal transplantation. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):1098-105. doi: 10.1111/1469-0691.12796.
11. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, et al. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. Front Microbiol. 2018;9:2013. doi:10.3389/fmicb.2018.02013
12. Kelly BJ, Tebas P. Clinical Practice and Infrastructure Review of Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection. Chest. 2017;153(1):266-277.
13. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. Front Integr Neurosci. 2018;12:33. doi:10.3389/fnint.2018.00033
14. Long MD, Hutfless S, Kappelman MD, et al. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(2):398-415.
15. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2018;53(3):305-353.
16. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiol Mol Biol Rev. 2017;81(4):e00036-17. doi:10.1128/MMBR.00036-17
17. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, Castaño-Rodríguez N. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2017;11(10):1180-1199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.
18. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. Gut Microbes. 2017;8(6):574-588.
19. Shi Y, Dong Y, Huang W, Zhu D, Mao H, Su P. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(6):e0157259. doi:10.1371/journal.pone.0157259
20. Sideri A, Bakirtzi K, Shih DQ, et al. Substance P mediates pro-inflammatory cytokine release form mesenteric adipocytes in Inflammatory Bowel Disease patients. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2015;1(4):420-432.
21. Sun D, Li W, Li S, et al. Fecal Microbiota Transplantation as a Novel Therapy for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(23):e3765.
22. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):478-98. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
23. Wang H, Cui B, Li Q, et al. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. Adv Ther. 2018;35(11):1935-1944.
24. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS One. 2016;11(8):e0161174. doi:10.1371/journal.pone.0161174

25. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. Gut Microbes. 2017;8(3):238-252.
26. Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. Protein Cell. 2018;9(5):462-473.
27. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol. 2012;107(11):1755. doi: 10.1038/ajg.2012.251.

Uyku Bozuklukları ve Kardiyovasküler Etkileşimler

Engin AKGÜL[1]

CHAPTER 6

[1] Op. Dr., Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

Vücudun istirahat hali olan uyku için sağlıklı bir hemodinami şart olduğu gibi; kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenebilmesi için de uyku şarttır. Uyku ve kardiyovasküler sistem arasındaki bu karmaşık ilişki ciddi etkileşimlere de sebep olur. Söz gelimi konjestif kalp yetmezliğinde uyku bozukluğu olabileceği gibi uyku apnesi de aritmiye ve miyokard enfarktüsüne sebep olabilir. Dolayısıya uyku bozukluğu şkayetiyle başvuran bir hastanın kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerektiği gibi; kalp hastalarına da uyku sorgulaması yapmak elzemdir. Tabloda bu birlikteliğin ne şekilde olabileceği gösterilmiştir.

Uyku bozukluğu olanlarda hormonal değişiklikler olduğu ve insülin salınımında düzensizlikler geliştiği gösterilmiştir[1,2]. Ayrıca; insülin salgılanma bozukluğu aşırı kilo alımına ve bu da kardiyovasküler bozukluklara neden olmaktadır[1,2]. Yapılan bir araştırmada günde 7 saatten daha az uyuyan kişilerin hormonal bozukluklara ve kardiyovasküler hastalıklara daha yatkın oldukları gösterilmiştir[3].

Uyku bozukluklarında (Obstrüktif uyku apnesi ve Cheyne-Stokes solunumu) hipoksiye bağlı oluşan kan pH değişikliklerinin metabolik ve hemodinamik etkileri vardır[4]. Hipoksemi; pulmoner hipertansiyona yol açar, pulmoner hipertansiyon ise sağ ventrikül yüklenmesi, kan basıncı yükselmesi ve taşikardiye sebep olur[4]. Uykunun REM döneminde koroner vazokonstriksiyonlar olduğu bilinmektedir. Bu durum sabaha karşı uyku halindeyken insanların neden kalp krizi geçirdiklerine gösterilen sebeplerden biridir[5]. Dolayısıyla kaliteli uykunun kalp sağlığı açısından da ne kadar önemli olduğu ortadadır.

Var Olan Problemler	Riskin Yükseldiği Durumlar
Obstrüktif uyku apnesi, Santral Uyku Apnesi	• Ateroskleroz - Miyokard enfarktüsü • Aritmi • Konjestif kalp yetmezliği • İskemik inme • Ölüm
Kalp yetmezliği	• Obstrüktif uyku apnesi • Cheyne-Stokes solunumu
Uykusuzluk	• Miyokard enfarktüsü • İskemik inme • Geçici iskemik ataklar, İnme • Anormal kilo artışı
Horlama	• Kalp-Damar hastalıklarında kötü prognoz • İskemik inme sonrası yüksek mortalite

Tablo: Uyku ve Kardiyovasküler hastalıkların birlikteliği[6,7,8,9]

Uyku ve Kardiyovasküler Sistemin Fizyolojik Etkileşimleri

Uyku problemi olanların kardiyak hastalık yönünden sorgulanması gerekmektedir. Uykuya dalma süresi, uyanma sıklıkları, apne atakları, horlama, ortopne, paroksismal noktürnal dispne gibi durumların varlığı kalp rahatsızlığı olabileceğini akla getirmelidir.

Nörofizyolojik incelemelere göre uyku iki bölimden oluşur:

1. Uyuyarak geçirilen sürenin yaklaşık 1/4 ünü oluşturan hızlı göz hareketleri uykusu (REM)
2. Uykunun kalan 3/4 ünü oluşturan hızlı göz hareketleri olmayan (NREM) dönem.

Yapılan incelemelerde REM döneminde beyin ve beyin sapında aktivite artışı olduğu görülmüştür. Aynı şekilde kardiyovasküler sistem de beyin ve beyin sapı aktivitelerinden etkilenir, fonksiyonlarında artma-azalma epizotları gibi kararsızlıklar görülebilir. NREM dönemi ise uyanıklık ile derin uyku arasında geçiş zamanını oluşturur. NREM döneminde uyanıklıktan uykuya geçildiği için kan basıncı ve kalp ritminde düşüş görülür ve bu uyanıklık veya REM dönemine kadar bu şekilde devam eder[10].

NREM dönemindeki stabil durum REM evresine geçişle bozulur. REM döneminde görülen rüyaya bağlı olarak sirkadyen şekilde taşikardi veya bradikardi, hipo/hipertansiyon, termoregülasyon kaybı gibi pekçok durum oluşabilir. Kardiyak fonksiyonlardaki düzensizlik bazen uyanıkken olandan daha şiddetli şekilde koroner iskemiye sebep olabilir ve miyokard enfarktüsü (MI) gelişimine yol açabilir[11]. MI ların %20'si, atriyal fibrilasyonların %29'u, ani ölümlerin 15'i gece yarısı ile sabah 06:00 arasında görülmektedir[11]. Bu durum bize uyku ile kardiyak fonksiyonların ne kadar etkileşim içinde olduğunu göstermektedir.

Sol Ventrikül Yetmezliğinde Uyku Anormallikleri - Santral Uyku Apnesi (Cheyne-Stokes Solunumu)

Cheyne-Stokes solunumu; uykuda mükerrer apne ataklarından sonra hiperpne epizodları ile seyreden bir çeşit solunum fonksiyon bozukluğudur. Böbrek hastalıkları, santral sinir sistemi bozuklukları sonrasında da görülüyor olsa da en çok sol ventriküler yetmezliğine sekonder görülür[12]. Dolayısıyla tedavi edilen kalp hastalarında uyku apnesi ataklarının geçmesi ve solunumunun düzelmesi beklenebilir.

Bu hastalığın patofizyolojisi obstruktif uyku apnesinde görülen negatif intratorasik basınç değişiklikleri ile ilgili değildir. Esas problem uyku hastalığı sonrası oluşan nörohumoral sistem etkileşimleridir. Klinik belirtiler sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak kan basıncı artışı, taşikardi ve fatal aritmiler şeklinde kendini gösterir[13]. Santral uyku apnesi olan hastaların üriner ve plazma norepinefrin konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir[14]. Bu durum zaten kalp yetmezliği nedeniyle sempatik aktivasyona maruz kalan kişilerde geceleri miyokardiyal stresin daha da artmasına sebep olur[13].

Erkek cinsiyet, 60 yaş üstü olmak, atriyal fibrilasyon varlığı, ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olması Cheyne-Stokes için risk faktörüdür ve bu solunum tipinin varlığı kötü prognozun göstergesidir[15].

Uykunun başlangıcında oluşan Cheyne-Stokes; ventilasyon azalmasına, apneye ve uyanmaya sebep olacağı için uykusuzluğa da yol açar. Obstruktif uyku apnesinden farklı olarak uyanma apne sonunda değil hiperpne pikinde oluşur. Hiperpne piki en düşük oksijen seviyesinin olduğu döneme denk gelir. Paradoks gibi görünen bu durum esasında kalp yetmezliği olanlarda dolaşım süresinin uzun olmasıyla ilgilidir. Bu hastalarda oksijenize kanın perifer dokulara sunumu daha uzun sürmektedir.

Kalp yetmezliği tedavisi çoğunlukla Cheyne-Stokes solunumunun geçmesini sağlar[16]. Noktürnal hadiseler yetmezlik tedavisinin uygun yapılmadığının işareti olabilir. Böyle durumlarda hastaya detaylı bir şekilde tüm gece uyku çalışması-polisomnografi yapılmalıdır. Polisomnografi uyku sırasında nefes alma probleminin obstruktif uyku apnesine mi yoksa Cheyne-Stokes a mı bağlı olduğunu ayırt etmekte faydalı olur. Cheyne-Stokes solunumu tanısı konulduktan sonra da uygun kalp tedavisi yapılması elzemdir.

Obstrüktif uyku apnesi ve kardiyovasküler hastalıkların birlikteliği

Uyku bozukluklarında en sık görülen solunum şekli obstrüktif uyku apnesidir[17]. Hastalar uyku sırasında nefes almayı keserler ve yaklaşık 10 saniye boyunca solunum durur. Bunun sonucunda oksijen satürasyonunda ($SpO_{2)}$ azalma olur ve sempatik/parasempatik sinir sistemi aktivasyonu gerçekleşir. Bu hastalar toplam uyku zamanlarının yaklaşık %20

sini %90'ın altında SpO_2'de geçirirler.

Apne atakları sırasında oluşan hipotansiyon ve bradikardi, apne ortadan kalkınca yerini hipertansiyon ve taşikardiye bırakır. Ayrıca bu ataklar arasında ventriküler asistol ve ekstrasistoller de çokça görülür[18,19]. Hatta bu aritmiler uyku testi yapılmadan değerlendirilirse gereksiz yere hastalara pacemakerlar da takılabilir. Bu durum da Cheyne-Stokes solunumunda olduğu gibi aslında kalp hastaları için uykunun ne derece önemli olduğunu göstermektedir.

Bu hastalarda apne atakları sırasında hipotansiyon olsa da esasında hastalar hipertansif hastalardır. Yapılan çalışmalarda uyku apnesi olan hastaların diğer hastalara göre hipertansiyon görülme sıklığının üç kat daha yüksek olduğu anlaşılmıştır[20]. Dolayısıyla hipertansif hastalarda da uyku değerlendirilmesi yapılması şarttır. Uyurken tansiyonda oluşan bu dalgalanmalar vasküler plakların rüptürüne ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir[21]. Ayrıca hipoksemiye bağlı olarak hastalarda pulmoner hipertansiyon ve kor-pulmonale gelişmesi kaçınılmazdır[21,22].

Sonuç olarak klinik çalışmalar bize uyku kalitesinin kalp salahiyeti açısından aslında ne kadar önemli olduğunu kanıtlara dayalı olarak göstermiştir. Nitekim günümüzde ileri teknoloji ile adından söz ettiren Japonya gibi ülkelerde çalışanların gün içerisinde uyumaları için yeterli zaman ve olanaklar sunulmaktadır. Kalp fonksiyonlarının korunması için ''uyumak'' gibi güzel ve kolay bir yol varken; kaliteli bir uyku için de uygun altyapıyı sağlamak elzemdir. Böylece hem güzel bir uyku hem de sağlıklı bir kalp olacağından iki kere kazanç sağlanmış olunacaktır.

REFERANSLAR:

1. Seetho IW, Wilding JP. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chron Respir Dis*. 2014;11:257-275.
2. Flier JS, Elmquist JK. A good night's sleep: future antidote to the obesity epidemic? *Ann Intern Med*. 2004;141:885-886.
3. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol*. 2006;164:947-954.
4. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald R. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*. 2000;88:926-932.
5. Kryger M, Roth T, Dement WC: Principles and practise of sleep medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004
6. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*. 2003;163:205-209
7. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008;168:297-301.
8. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31:1079-1085
9. Janszky I, Ljung R, Rohani M, Hallqvist J. Heavy snoring is a risk factor for case fatality and poor short-term prognosis after a first acute myocardial infarction. *Sleep*. 2008;31:801-807.
10. Carskadon MA, Demeny WC: Normal human sleep: An overview. In Kryger M, Roth T, Dement WC Principles and practise of sleep medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004

11. Verrier R: Sleep-related cardiovascular risk Principles and practise of sleep medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004
12. Cheyne J: A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart converted into fat. Dublin Hosp Rep 2:216-223, 1818
13. Costanzo, M. R. et al. *Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure*. J. Am. Coll. Cardiol.65, 72–84 (2015).
14. Naughton, M. T. et al. *Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, 473–479 (1995).
15. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 99:1435-1440,1999
16. Harrison TR, King CE, Calhoun JA, Harrison WG Jr: Congestive heart failure: XX. Cheyne-Stokes respiratoin as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep. Arch Intern Med 53:891-910, 1934
17. Sleep apnea statistics. Sleep Disorders Guide website. http://sleepdisordersguide.com/sleepapnea/sleep-apnea-statistics.html. Accessed November 13, 2014.
18. Koehler U, Becker HF, Grimm W et al. Relations amoung hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. Am Heart J 139:142-148,2000
19. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT: Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome Chest 118:591-595, 2000
20. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G et al Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: A case control study , BMJ 300:1557-1558, 1990
21. Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea Am J Respir Crit Care Med 165:152-158, 2002
22. Parati, G. *et al*. *Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea*. *J. Hypertens.*30, 633–646 (2012).

Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları ve Tedavi Yaklaşımı

Raim İLİAZ[1]

CHAPTER 7

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., İstanbul-Türkiye

Alkole bağlı karaciğer hastalığı bilim adamları için çözülmesi gerekli birçok sorun içermektedir. Ciddi alkol kullanımı olan hastaların neden sadece bir bölümünde kronik karaciğer hastalığı-siroz gelişmekte olduğu bu muammalardan en önemlisidir. Alkolik karaciğer hastalığı sıklığı son yıllarda tedricen artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak en sık siroz nedenleri arasında yer almaktadır. ABD'de alkolik karaciğer hastalığı siroza bağlı ölümlerin %40'ını oluşturmaktadır.

Alkol kullanımının karaciğere hasar oluşturma mekanizmaları ve patogenezi kompleks bir yapıya sahiptir. Alkol metabolizmasında üç enzimatik sistem yer almaktadır. Bu enzimler alkol dehidrogenaz, sitokrom P450 2E1 ve katalazdır. Alkol, alkol dehidrogenaz enzimi ile asetaldehide devamında ise aldehid dehidrogenaz ile asetata metabolize edilir. Asetat bundan sonra dolaşıma katılmaktadır. Alkol dehidrogenaz enzim sistemi alkol metabolizmasında esas rolü oynamaktadır. Ancak alkol kullanımı yüksek düzeyde ve sürekli ise sitokom P450 enzim sistemi indüklenerek alkol metabolizmasında rolü artmaktadır. Alkol metabolizmasında oluşan asetaldehid küçük molekül ve proteinlere bağlanarak bu moleküllerin yapısını değiştirir. Bu şekilde normal biyolojik süreci etkileyebilmekte ve immün sistemi tetkikleyerek hastalık oluşturabilmektedir. Bununla birlikte sitokrom sisteminden açığa çıkan reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu etkilemekte ve endoplazmik retikulum stresini artırarak hücre apoptozuna neden olmaktadır. Alkol metabolizması sırasında enzimatik reaksiyonlar sonucunda $NADH/NAD^+$ oranı artmaktadır. Bu artış karbohidrat ve lipid metabolizmasını etkilemekte ve karaciğerde yağlanmaya neden olmaktadır.

Alkol ve karaciğer ilişkisinde önemli konulardan birisi karaciğer için güvenli bir alkol sınırının olup olmamasıdır. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Corrao G. ve arkadaşlarının 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada günde 25 gram alkol kullamının artmış siroz riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Son dönemde yapılan bir metaanaliz ise günde 12-24g alkol kullanımı kadınlarda daha belirgin olmak üzere erkeklerde de karaciğer sirozuna bağlı mortaliteyi arttırdığını göstermiştir. Dolaysıyla son çalışmalarda da görüldüğü gibi önceki yıllarda güvenli olabileceği düşünülen alkol kullanım düzeylerinin artmış karaciğer ile ilişkili mortaliteye neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle karaciğer hastalıkları acısından güvenli bir alkol kullanım sınırından bahsetmek günümüz bilgileri ışığında mümkün değildir.

Alkolik karaciğer hastalığı aslında bir hastalık spektrumudur. Hastalık alkol kullanımı ile basit steatozdan siroza ve komplikasyonlarına doğru progresif olarak ilerlemektedir. Devamlı alkol kullanımı olan kişilerin %90-95'inde steatoz görülmektedir. Bu süreç-fibrozis alkol kullanımının devamı ile ilerleyerek %8-20 hastada siroza neden olmaktadır. Steatozdan çok daha önemli bir klinik durum olan ve karaciğerde nekroinflamasyonla seyreden alkolik hepatik ciddi düzeyde alkol kullanımı olan hastaların %10-35'inde gelişmektedir.

Alkolik karaciğer hastalığının progresyonunu belirleyen faktörlerin başında alkol miktarı gelmektedir. Bununla birlikte alkol kullanım şeklide önemlidir örneğin hergün kullanım intermittant kullanımdan daha zararlıdır. Cinsiyet önemli bir faktördür. Kadınlarda alkole bağlı karaciğer hastalığı gelişmesi ve progresyon riski daha yüksektir. Obezite bir diğer önemli ve hastalık progresyonuna katkıda bulunan patolojidir. Dolaysıyla tüm kronik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi alkolik karaciğer hastalığında da değiştirilmesi/düzeltilmesi önerilen faktörlerden biridir. Genetik polimorfizmlerin hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu konuda ki bilgilerimiz gün ve gün artmaktadır. PNPLA3 geninde gelişen mutasyonların alkolik karaciğer hastalığı için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Hastalığa eşlik eden sigara kullanımı ve hepatit C gibi tabloların da hızlı progresyonla ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda karaciğer hastalıklarında yararlı etkisinden sıklıkla bahsedilmekte olan kahve tüketiminin alkolik karaciğer hastalığında da yararları gösterilmiştir.

Alkolik karaciğer hastalığı tanısında, birçok hastalıkta olduğu gibi, anamnez ve alkol kullanımının detaylı sorgulanması önemlidir. Çoğu alkolik karaciğer hastası asemptomatiktir ve başka nedenlerle kliniklere başvurduğunda karaciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bu grup karaciğer hastalarında alkol kullanımına bağlı ekstrahepatik bulgular diğer karaciğer hastalıklarından daha belirgindir. Bilateral parotis hipertrofisi, kas atrofisi, malnütrisyon, dupuytren kontraktürü ve simetrik periferal nöropati alkol kullanımı olan hastalarda olabileceği unutulmamalı ve fizik muayenede bunlara dikkat edilmelidir. Alkolik sirozlarda jinekomasti ve spider angiomlar çok daha belirgindir. Alkolik karaciğer hastalığı tanısı, ayrıntılı ve güvenilir öykü veren hastalarda, >30g/gün alkol kullanımı ve karaciğer hasar bulgularının varlığı ile klinik pratikte konabilmektedir. Bu tanıyı laboratuvarla desteklemek mümkündür. Karaciğer hastalıklarında karbohidrat eksik transferrin, GGT ve MCV' nin yüksekliğinin belirgin olması, AST/ALT oranının >1 olması klinisyenin aklına alkol etiyolojisini getirmeli ve daha ayrıntılı öykü alınmalıdır. Kronik karaciğer hastalıkları tanısında histolojik değerlendirme yani biyopsi değerini korumaktadır. Alkolik karaciğer hastalığında dört grup histolojik lezyon saptanır. Bunlar: steatozis (önplanda makroveziküller), balonlaşma ile kendini gösteren hepatosit hasarı, özellikle lobüler alanda belirgin olan inflamatuar infiltrasyon ve hastalığın evresine göre fibrozisdir. Fibrozis, karaciğer hastalıklarının progresyonu ile artmakta ve hastalığın klinik sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Dolaysıyla doğru şekilde evrelenmesi klinisyenlere hastalığın prognozunu öngörmede değerli bilgiler vermektedir. Son yıllarda popüleritesi giderek artan transient elastografinin alkolik karaciğer hastalıklarında kullanımı konusunda çok sayıda çalışma mevcuttur. Metaanalizlerde ciddi fibrozisi (≥F3) belirlemekte cutt-off olarak 9,5 kPa ve sirozu saptamada ise 12,5 kPa değerleri kabul edildiğinde yüksek başarı ile hastaları ayırt edilebildiği gösterilmiştir. Bu yöntem noninvaziv olması ve kolay tekrarlanabilmesi nedeniyle kullanılırlığı giderek artmaktadır.

Alkolik hepatit alkol kullanımı devam eden hastalarda yeni gelişen sarılık ve/veya asit ile karakterize klinik bir sendromdur. Alkolik hepatit konsorsiyumu tanı konulmasını kolaylaştırmak ve çalışmalarda standart oluşturmak amacıyla daha spesifik bir tanım önerisinde bulunmuştur. Bu tanıma göre alkolik hepatit; minimum altı aydır ≥50g/gün alkol kullan hastada yeni gelişen (<60 gün) sarılık, total bilirubinin >3mg/dl, yüksek AST (50-400 U/L), AST/ALT >1,5 ve bu klinik durumu açıklayacak belirgin başka bir neden olmaması olarak tanımlanabilir. Alkolik hepatite bağlı hastaneye yatış oranları artmasına rağmen tedavi ve takipteki gelişmelere bağlı olarak mortalite düşmektedir.

Alkolik hepatit tanısından sonra takip ve tedavi kararında önemli noktalardan biri hastanın prognozunu belirlemesi ve ciddi seyirli hastalarda daha agresif/etkin tedavilerin başlanmasıdır. Alkolik hepatitte sıklıkla kullanılan prognostik gösterge Maddrey diskriminant fonksiyondur. Diskriminant fonksiyonun 32 ve üzerinde saptanması ciddi seyirli alkolik hepatiti göstermektedir. Bu grup hastalarda 28 günlük mortalite %30-50'ye ulaşmaktadır. Diğer sık kullanılan prognostik göstergeler MELD, Gloskow alkolik hepatit skoru ve ABIC skorudur. Bu göstergeler tanı anında prognozu belirlemekte kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan diğer bir gösterge ise Lille modelidir. Bu model ciddi seyirli alkolik hepatitte steroid tedavisine cevabı değerlendirmekte kullanılmaktadır. Steroid tedavinin 7. gününde hesaplanır ve eğer ≥ 0.45 ise tedavi yanıtsızlığını göstermektedir. Steroid tedavisine yanıtsız olan bu grup hastalarda 6 aylık mortalite %75'e ulaşmaktar.

Ciddi alkolik hepatitte önerilen ilk tedavi kortikosteroidlerdir. Tedavinin 7. gününde etkinliği değerlendirilir. Steroid tedavisi etkinliği gösterilmiş iki grup hastaya önerilmektedir: diskriminant fonksiyonu ≥32 olan veya hepatik ensefalopatisi olan hastalar. Ancak tedavi öncesinde mutlaka hastalar steroid kontrendikasyonları açısından değerlendirilmelidir. Kontrolsüz enfeksiyon/sepsis, böbrek yetersizliği veya GİS kanaması olan hastalarda steroid tedavisi kontrendikedir. Bu grup hastalada alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Pentoksifilin selektif fosfodiesteraz inhibitörüdür. TNF-a, IL-8 ve makrofaj

inflamatuar protein-1a düzeylerini azaltarak etki eder. Özellikle hepatorenal sendrom gelişimini azaltarak hastane içi mortaliteyi azaltmaktadır. Alkolik hepatit tedavisinde sıklıkla gündeme gelen bir diğer molekül ise N-asetilsisteindir (NAC). NAC bir antioksidandır ve hepatosit içerisinde glutatyon düzeyini artırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Monoterapide etkisi gösterilememiştir. Ancak steroid ile birlikte kombine edildiğinde hem hepatorenal sendromu hem de enfeksiyon sıklığını azaltarak 28 günlük mortaliteye olumlu yönde etki etmektedir. Alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda özellikle alkolik hepatitlilerde malnütrisyon sıktır. Bu mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Dolaysıyla alkolik hepatit tanısı konulan tüm hastalar bu açıdan değerlendirilmeli ve gerektiğinde enteral destek verilmelidir. Standard tedavilere cevapsız ciddi seyirli hastalara çare olabilmek amacıyla birçok molekül denenmektir. Bunlar arasından granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) kullanımının etkili olabileceğine dair yeni kanıtlar mevcuttur. Ancak rutin kullanıma girmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Karaciğer destek sistemleri ve plasmaferez tedavisinin de etkili olabileceğine dair vaka bildirimleri ile küçük hasta sayılarından oluşan çalışmalar mevcuttur.

Tüm son dönem karaciğer hastalıklarında olduğu gibi alkolik karaciğer hastalıklarında da karaciğer transplantasyonu önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak birçok ülkede alkolik karaciğer hastalarına nakil yapılabilmesi için öncesinde minimum 6 aylık alkolsuz dönem olması istenmektedir. Bu süre ile karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi için bir şans verilmekte ve posttransplant dönemde tekrar alkol kullanım riskinin azaltılması amaçlanmaktadır. Ancak tedaviye cevapsız ciddi seyirli alkolik hepatitte 6 aylık mortalite çok yüksektir ve bu bekleme süresinde birçok hasta kaybedilmektedir. Dolaysıyla mortalitenin azaltılması için 6 ay süre beklemeden yani erken dönemde transplantasyon gündeme gelmiştir. Erken transplantasyon yapılmış olan hastaların 2 yıllık sürvisi %71 iken yapılmayan hastalarda ise sadece %23'tür. Erken transplantasyon yapılan hastalarda posttransplan dönemde tekrar alkol kullanımına başlama sıklığına bakıldığında ise 2. yılın sonunda %11.5 olduğu saptanmıştır. Dolaysıyla medikal tedaviye cevapsız ciddi seyirli alkolik hepatitli hastalarda erken karaciğer transplantasyonu gelecekte daha çok gündeme gelecektir.

Alkolik karaciğer hastalığı tedavisinde en etkili ve en ucuz yöntemin alkol bağımlılığı ile savaşmak olduğu unutulmamalıdır. Sağlıklı bir karaciğer için insanları aşırı alkol kullanımından ve alkol bağımlılığından uzak tutmak için sağlık politikalarının düzenlenmesi yararlı olacaktır.

REFERANSLAR

1. Wong RJ et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015
2. Sandeep S. Et all. New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review. Hepatol Int 2016
3. Corrao G. Et all. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol 1998
4. Rehm J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev 2010
5. The Korean Association for the Study of the Liver. Management of Alcoholic Liver Disease. Clinical and Molecular Hepatology 2013
6. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease 2012

7. Pavlov CS et all.Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther.2016
8. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. J Clin Gastroenterol. 2015
9. Rambaldi A et all Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther. 2008
10. Akriviadis E et all.Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial.Gastroenterology.2000
11. Nguyen-Khac E et all. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med.2011
12. Mathurin P et all. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med.2011

Besin Alımının Düzenlenmesinde Ghrelin Ve Leptinin Rolü

Aslı ZENGİN TÜRKMEN[1]

CHAPTER 8

[1] Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD

İnsanların en temel ihtiyaçlarından biri olan beslenme, birçok fizyolojik mekanizmayı etkilemektedir. Kandaki bazı kimyasal maddelerin oranlarının değişmesi ve sindirim organlarından gelen sinyaller orta beyinde bulunan açlık merkezinin uyarılmasını sağlamakta ve hipotalamustan kaynaklanan hormonal ve sinirsel uyarılar ile bizleri yemek arayışına yönlendirmektedir. Kişiyi besin bulmaya veya yemeyi sonlandırmaya yönlendiren sinyallerin oluşmasında biyolojik faktörlerin yanı sıra, çevresel ve psikolojik faktörlerin de etkisi bulunmaktadır.

Beslenmenin merkezi ve periferik kontrolünde rol alan, beslenmeyi artıran (oreksijenik) ve beslenmeyi azaltan (anoreksijenik) etkisi olan birçok molekül bulunmaktadır. Bu bölümde, beslenmenin düzenlenmesinde önemli rolleri olan ghrelin ve leptin peptidlerinin işlevlerinin açıklanması amaçlanmıştır.

Beslenmenin merkezi düzenlenmesi

Beslenme davranışının düzenlenmesinden sorumlu olan merkezler hipotalamustaki nöron gruplarıdır. Hipotalamusun lateral kısmında açlık merkezi, ventromedial kısmında tokluk ise merkezi bulunur ve bu bölgeler birbiri ile ilişkili olarak besin alımını düzenlemektedirler.

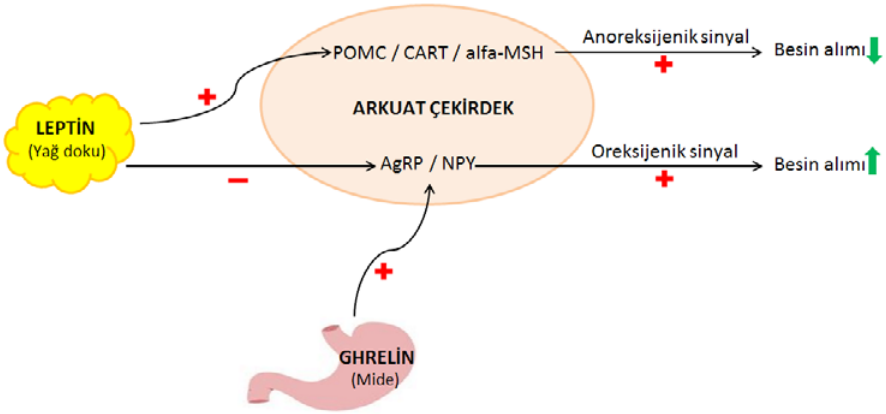
Hipotalamusun lateral alanının haraplanması hipofaji ve kilo kaybına, uyarılması ise besin alımına neden olurken; ventromedial alanın haraplanması hiperfaji ve obeziteye, uyarılması ise tokluk hissi oluşmasına yol açtığından açlık merkezinin lateral hipotalamusta, tokluk merkezinin ise ventromedial hipotalamusta olduğu kabul edilmiştir. Bu merkezlerin hem birbirleri ile hem de beynin diğer bölgeleri ile de nöronal ilişkisi bulunmaktadır.

Hipotalamusta bulunan arkuat çekirdek (ARÇ), beslenmenin düzenlenmesinde rol alan nöronların yoğun şekilde bulunduğu bir alandır. Bu alanda başlıca iki tip nöron bulunmaktadır. Birinci tip; beslenmeyi uyarıcı özelliği olan nöropeptit Y (NPY) ve agouti-ilişkili peptid (AgRP) salgılayan nöronlardır ve ghrelin peptidi bu nöronları uyarırken leptin bu nöronları baskılar. İkinci tip; beslenmeyi baskılayıcı özelliği olan proopiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART) salgılayan nöronlardır ve leptin bu nöronları uyarır. Arkuat çekirdekteki bu nöronlardan çıkan uyaranlar paraventriküler, ventromedial ve lateral hipotalamik çekirdeklere iletilmektedir.

ARÇ'deki NPY, AgRP ve POMC nöronları yiyecek alımının düzenlenmesinde en önemli duysal nöronlardır. Bu nöronlar hormonların, kan glikoz ve yağ asidi düzeyinin değişimini algılayıp, koordine etmekte ve uygun cevap oluşmasını sağlamaktadırlar (Gao & Horvath, 2007).

NPY ve AgRP azaldığında yemek yeme ve kilo alımında azalma olduğu, POMC salgısı azaldığında ise besin alımı ve vücut ağırlığında artma olduğu gösterilmiştir. Fareler ile yapılan çalışmalar, ghrelinin oluşturduğu güçlü beslenme uyarısının arkuat çekirdekte büyük ölçüde NPY ve AgRP nöronları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Ghrelin, arkuat çekirdekte NPY ve AgRP salınımını uyarmakta bu sayede yiyecek alımını arttırmakta, leptin ise POMC ve alfa-MSH salınımını uyararak yiyecek alımını azaltmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Arkuat çekirdekteki nöronlardan POMC, CART ve alfa-MSH salgılanması besin alımını azaltırken, AgRP ve NPY salgılanması besin alımını artırmaktadır. Ghrelin mideden salgılanan ve AgRP/ NPY nöronlarını uyaran; leptin ise yağ dokudan salgılanan AgRP/ NPY nöronlarını baskılarken POMC/ CART/ alfa-MSH nöronlarını uyaran bir peptiddir.

GHRELİN

Çoğunlukla mide mukozasındaki hücreler tarafından üretilen 26 aminoasitlik bir peptid olan ghrelin, ilk kez 1999 yılında tanımlanmıştır (Kojima & et al., 1999). Ghrelin, yeme davranışını düzenleyici etkisini hipotalamusta bulunan reseptörlerine etki ederek gösterir. (Ariyasu & et al., 2001; Mituzani & et al., 2009; Zhang & et al., 2009).

Ghrelin, midede öncül molekülü olan pro-ghrelin olarak sentezlenir, endoproteolitik işlemlenme ile üç ürüne dönüştürülür: ghrelin (açillenmiş), deaçil ghrelin ve obestatin. Posttranslasyonel düzenleme ile açillenmiş hale gelen ghrelin, kan beyin bariyerini geçebilme yeteneği kazanmaktadır. Açil grubu taşımayan ghrelin formunun hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanamamasından dolayı, açillenmenin reseptöre bağlanmak için çok önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir (Banks & et al., 2002; Bilgin, 2006, Tolle & et al., 2002).

Büyüme hormonu salgılatıcıları reseptörünün (GHS-R) doğal bir ligandı olarak tanımlanan ghrelin, büyüme hormonu salınımını uyarmakta ve bu etkisiyle vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol almaktadır. Büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü için endojen ligand olarak davranan form, ghrelinin açillenmiş formudur. Deaçil ghrelin, dolaşımdaki toplam ghrelinin yaklaşık % 70-80'ini oluşturmakta, ancak dolaşımda çok daha yüksek miktarda bulunmasına karşın GHS-R'ye bağlanma özelliği bulunmamaktadır. Dolayısı ile deaçil ghreline, inaktif ghrelin de denilmektedir (Broglio & et al., 2004; Anderson & Scanes, 2011).

Ghrelinin açillenmesinden sorumlu olan enzim, ghrelin o-açil-transferaz (GOAT) olarak tanımlanmıştır. Esasen mide ve sindirim kanalında bulunan GOAT enzimi, ghrelinin de ekspresyonu olan hücrelerde bulunmaktadır. (Andrews, 2011).

Ghrelin peptidinin beslenme ile ilişkisi

Ghrelinin oluşturduğu güçlü beslenme uyarısı arkuat çekirdekteki NPY ve AgRP nöronları ile ilişkilidir. Ghrelin, bu nöronlarda gen ekspresyonunu arttırarak NPY ve AgRP peptidlerinin oreksijenik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Ghrelinin, NPY ve AgRP'yi uyararak yiyecek alımını artırdığı immunolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar ile

gösterilmiştir (Kola & Korbonits, 2009; Andrews, 2011).

Özetle, yeme davranışının hipotalamik düzenlenmesinde ghrelinin hipotalamustaki nöronlar üzerindeki etkisi önemli rol oynamaktadır. (Toshinai, et al., 2003; Toshinai, et al., 2006).

Ghrelin reseptörü

Ghrelin reseptörü, işlevsel olarak adlandırılan tip 1a (GHS-R1a) ve işlevsel olmayan tip 1b (GHS-R1b) reseptörleri olarak ikiye ayrılır. GHS-R1a'nın başlıca arkuat çekirdekteki bazı özgül nöronlarda ayrıca hipofizde, tiroit bezinde, pankreasta, dentat girusta, substansiya nigrada, dorsal ve median raphe çekirdeği gibi hipotalamus dışındaki alanlarda da ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. GHS-R1b'nin ise mide, yemek borusu, bağırsak, böbrek, lenf düğümleri, akciğer, karaciğer, dalak, plasenta ve testis gibi birçok dokuda ekspresyonu olduğu saptanmıştır (Ganapavan, 2002; Ghersi & et al., 2011; Szczepankiewicz & et al., 2010).

Ghrelin, reseptörüne bağlandığında fosfolipaz C ve protein kinaz C yolağını etkileyerek hücre içinde Ca^{+2} seviyesini artırarak etki etmektedir (Kola & Korbonits, 2009).

Ghrelin plazma düzeyi

Besin alımıyla yakından ilişkili olan ghrelin düzeyi, beslenmeden 1-2 saat önce artmakta ve yaklaşık bir saat sonra da azalmaktadır. (Cummings & et al., 2001). Ghrelinin plazma yarılanma ömrünün yaklaşık 30 dakika olduğu gösterilmiştir (Tolle & et al., 2002).

Sağlıklı bireylerde, plazma ghrelin düzeylerinin farklı çalışmalarda değişik seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Besin alımı ile kan örneğinin alınması arasında geçen sürenin sabit olmaması farklı ghrelin düzeylerinin bulunmasının nedenlerindendir.

LEPTİN

Esas olarak yağ dokusunda sentezlenerek kana salınan 167 amino asitlik bir peptid olan leptin, ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır (Zhang et al., 1994). Leptin, hipotalamusta bulunan reseptörlerine etki ederek besin alımının azalmasına neden olmaktadır.

Leptin, plazmada serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur, serbest form esas leptin aktivitesinden sorumlu olan formdur. Serbest olmayan formda bulunan bağlayıcı proteinler leptinin aktivitesini etkilemekte ve yarılanma ömrünü belirlemektedir (Keleş ve ark., 2018). Merkezi ve periferik etkileri olan serbest leptin, merkezi etkisini hipotalamusu uyararak göstermektedir. Leptin, hipotalamustaki reseptörlerine etki ederek hipotolamo-hipofiz-adrenal aksındaki hormonların salınmasını ve beslenme davranışını etkilemektedir. Periferik etkisini ise bazal metabolizmayı hızlandırarak, kan yapımını ve insülin salınımını düzenleyerek göstermektedir.

Leptin peptidinin beslenme ile ilişkisi

Leptin, besin alımını baskılayıcı etkisini hipotalamustaki reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir. Leptin, arkuat çekirdekteki NPY ve AgRP salgılayan nöronları inhibe ederek, iştah açıcı peptidlerin salgılanmasını baskılamakta ve bu şekilde besin alımını engellemektedir. NPY günlük besin alımını artırırken, enerji harcanmasını azaltarak pozitif enerji dengesine neden olmaktadır (Keleş ve ark., 2018; Aslan, Serdar & Tokullugil, 2004; Spitzweg & Heufelder, 1997).

Leptin, arkuat çekirdekte NPY salgılayan nöronlara oldukça yakın bulunan ve besin alımının azalmasına neden olan POMC nöronlarını uyarmakta ve alfa-MSH seviyesini artırmakta, bu sayede besin alımının azalmasına neden olmaktadır. ARÇ' deki POMC salgılayan nöronlar, aynı zamanda besin alımının baskılanmasına neden olan CART da salgılamaktadırlar. Leptin eksikliğinde arkuat çekirdekteki CART, POMC ve alfa-MSH seviyeleri

azalmakta ve besin alımında artış görülmekte, NPY ve AgRP gibi oreksijenik moleküllerin seviyesi ise artmaktadır (Inui, 1999; Sahu & Karla, 1993).

Leptin besin alımını azaltıcı etkisini benzer bir mekanizmayla kortikotropin salgılatıcı hormon salınımını uyararak da göstermektedir (Qian & Tamas, 2007).

Leptin reseptörü

Leptin reseptörleri, kısa formlu ve uzun formlu reseptörler olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Tartaglia, 1997). Beyindeki kılcal damarlarda, böbrekte, akciğerde bulunan kısa formlu reseptörlerin sinyal iletimindeki görevi azdır. Hipotalamustaki arkuat çekirdekte çok miktarda bulunan uzun formlu leptin reseptörleri, esasen sinyal iletiminden sorumlu olan reseptörlerdir. İskelet kası, böbrek, akciğer ve yağ dokuda da bu formdaki leptin reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir.

Leptin reseptörlerinin yapısı sitokin reseptörlerine çok benzemekterdir, bu nedenle sınıf 1 sitokin reseptör ailesine dahil edilmektedirler. Leptin, reseptörüne bağlandığında hücre içinde JAK/STAT veya fosfoinozitid 3-kinaz yolaklarını aktive ederek iki yoldan etkisini göstermektedir (Takeshi, 1999; Chiesi, Huppertz & Hofbauer, 2001; Garcia-Galiano, 2019).

Leptin plazma düzeyi

Leptin, diurnal salınım ritmine sahip, yarı ömrü yaklaşık 30 dakika olan ve yemeklerden yaklaşık 2-3 saat sonra salgılanan bir hormondur.

Plazma leptin düzeyi, ırka, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Vücuttaki yağ oranı, vücut kütle endeksi (BMI) ve ergenlik döneminde olunması plazma leptin seviyelerini etkileyen faktörlerdir. Kadınlarda yağ dokusunun daha fazla olması nedeniyle plazma leptin düzeyi kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (Aslan, Serdar & Tokullugil, 2004).

Bölüm özeti

Hipotalamustaki açlık ve tokluk merkezinde bulunan nöron grupları, besin alımının düzenlenmesinde hem merkezi hem de periferik etkileri olan, birbiriyle karşılıklı etkileşimleri bulunan peptidler salgılamaktadırlar. Ghrelin, sindirim sisteminden salgılanan, merkezi etkisi ile hipotalamustaki nöronları uyararak besin alımının artmasına neden olan; leptin ise yağ dokudan salgılanan merkezi etkisi ile tokluk hissi oluşmasının sağlayarak yeme duygusunu baskılayan bir hormondur.

KAYNAKLAR

1. Anderson, L.L. & Scanes, C.G. (2012). Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med, 237,* 126-142.
2. Andrews, Z.B. (2011). Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. Peptides, 32, 2248-2255.
3. Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T. (2001). Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4753-4758.
4. Aslan, K., Serdar, Z. & Tokullugil H.A. (2004). Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 30*(2), 113-118.
5. Banks, W.A., Tscho, M., Robinson, S.M., Heiman, M.L. (2002). Extent and direction of ghrelin transport across the blood- brain barrier is determined by its unique primary structure*. JPET, 302,* 822-827.
6. Bilgin, H.M. (2006). Ghrelin; Gündemdeki hormon. *Dicle Tıp Dergisi, 33,* 268-272.

7. Broglio, F., Gottero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, G., Papotti, M., et al. (2004). Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab, 89,* 3062-3065.

8. Chiesi, M., Huppertz, C. & Hofbauer, K.G. (2001). Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences, 22,* 247-254.

9. Cummings, D.E., Purnell, J.Q., Frayo, R.S., Schmidova, K., Wisse, B.E., Weigle, D.S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, *50,* 1714-1719.

10. Ganapavan, S., Kola, B., Bustin, S.A., Morris, D.G., McGee, P., Fairclough, P., et al. (2002). The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab, 87,* 2988-2991.

11. Garcia-Galiano, .D, Borges, B.C., Allen, S.J., Elias, C.F. (2019). PI3K signaling in leptin receptor cells: role in growth and reproduction. *J Neuroendocrinol. Epub ahead of print.*

12. Ghersi, M.S., Casas, S.M., Escudero, C., Carlini, V.P., Buteler, F., Cabrera, R.J., et al. (2011). Ghrelin inhibited serotonin release from hippocampal slices. *Peptides, 32,* 2367-2371.

13. Inui, A. (1999). Neuopeptide Y: A key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Moleculer Medicine Today, 5,* 79-85.

14. Keleş, V., Büyükgüzel, K. & Büyükgüzel, E. (2011). Leptin ve Metabolik Düzenlenmedeki Rolü. *Turk J Diab Obes, 1,* 17-22.

15. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature, 402*(6762), 656-660.

16. Kola, B. and Korbonits, M. (2009). Shedding light on the intricate puzzle of ghrelin's effects on appetite regulation*. J Endocrinol, 202***,** 191-198.

17. Mizutani, M., Atsuchi, K., Asakawa, A., Matsuda, N., Fujimura, M., Inui, A., et al. (2009). Localization of acyl ghrelin and des-acyl ghrelin-immunoreactive cells in the rat stomach and their responses to intragastric pH. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 297,* 974-980.

18. Qian, G. & Tamas, L.H. (2007). Neurobiology of Feeding and Energy Expenditure. *Annu. Rev. Neurosci, 30*, 367-398.

19. Sahu, A. & Karla, S.P. (1993). Neuropeptidergic regulation of feeding behavior, neuropeptide Y. *Trends Endocrinol Metab, 4,* 217-224.

20. Spitzweg, C. & Heufelder, A.E. (1997). More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol,136,* 590-591.

21. Szczepankiewicz, D., Skrzypski, M., Pruszynska-Oszmalek, E., Zimmermann, D., Andralojc, K., Kaczmarek, P., et al. (2010). Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. *J Physiol Pharmacol, 61,* 443-449.

22. Takeshi, S.M.D. (1999). Orexins and orexin receptors: Implication in feeding behavior. *Regulatory Peptides, 85*, 25-30.

23. Tartaglia, L.A. (1997). The leptin receptor. *J Biol Chem, 272*(10), 6093-6096.

24. Tolle, V., Bassant, M.H., Zizzari, P., Poindessous-Jazat, F., Tomasetto, C., Epelbaum, J., et al. (2002). Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinol, 143,* 1353-1361.

25. Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M.S., Shimbara, T., et al. (2003) Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinol,*

144, 1506-1512.

26. Toshinai, K., Yamaguchi, H., Sun, Y., Smith, R.G., Yamanaka, A., Sakurai, T., et al. (2006) Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinol*, *147*, 2306-2314.
27. Zhang, W., Majumder, A., Wu, X., Mulholland, M.W. (2009). Regulation of food intake and body weight by recombinant proghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab, 297,* 1269-1275.
28. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature, 372,* 425-432.

Hastalıkta ve Sağlıkta Sirt6

Zeynep ÇALIŞKAN[1]

CHAPTER 9

[1] İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi

GİRİŞ

Yaşlanma ve obezitenin temel risk faktörü olduğu hastalıkların insidansının artması özellikle gelişmiş ülkelerdeki sağlık bakım sistemlerine büyük yük olmaktadır. Yaşlanma ve obezite ile savaşacak yeni terapötik ve önleyici stratejilerin araştırılması devam etmektedir. 1930'lu yıllardan beri kalori kısıtlamasının yaşlanma süreci, kanser, kardiyovasküler, metabolik ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıkların başlangıcını geciktirdiği iyi bilinmektedir. Kalori kısıtlamasının maya, nematodlar, kemirgenler ve maymunlar gibi pek çok organizmada yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (Barger, Walford & Weindruch, 2003; Bordone & Guarente, 2005). Tek hücreli mayada genetik ve fizyolojik anlamda kalori kısıtlamasını taklit eden *Silent Information Regulator 2* (Sir2) yaşam ömrünü düzenlemektedir (Lin, Defossez, & Guarente, 2000). Mayadaki Sir2 proteinin homoloğu olan sirtuinler (SIRTs) prokaryotlardan memelilere kadar çoğu türde iyi korunmuştur (Frye, 2000). Memelilerde 7 üyeden oluşan (SIRT1-SIRT7) sirtuin ailesi enerji metabolizması, hücresel stres direnci, genomik kararsızlık, yaşlanma ve tümörigenez gibi çok sayıda olayda yer alır (Finkel, Deng & Mostoslavsky, 2009).

Bu derlemede genomik kararlılık, DNA onarımı, glukoz homeostazı, lipid metabolizması, yaşam süresi ve yaşlanmada yer alan SIRT6'nın, kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar üzerine etkileri anlatılacaktır.

1. SIRT6'NIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Sirtuin fonksiyonlarının belirlenmesinde genellikle knockout fare modelleri kullanılmaktadır. SIRT6 geni eksik fareler yaşamlarının ilk 2 haftasında normal gelişim gösterirken, sonrasında ciddi bir akut dejeneratif sürece girerler ve yaklaşık 1 aylıkken ölürler. Farelerde ciddi bir hipoglisemi, düşük serum insülin büyüme faktör reseptör-1 (IGF-1) düzeyleri, subkutanoz yağ kaybı, eğrilmiş omurga ve lenfopeni görülür (Mostoslavsky vd., 2006). Buna karşın SIRT6 düzeylerinin artması faydalı sonuçlar doğurabilir. Örneğin, SIRT6'yı aşırı eksprese eden fareler diyet-indüklü obezite ile ilişkili metabolik patolojilere karşı dirençlidirler. Ayrıca yine bu fareler, yabanil-tip ile karşılaştırıldığında yaşam ömrünün uzadığı ve IGF-1 sinyalizasyonunda değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (Kanfi vd., 2012). Diğer yandan kalori kısıtlaması ile indüklenen SIRT6 ekspresyonunun yaşla-ilişkili patolojilere karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Kanfi vd., 2008).

SIRT6'nın üç farklı enzimatik aktivitesi vardır: deasetilaz, ADP-riboziltransferaz ve substratlardan yağ açil gruplarının uzaklaştırılması. İlk olarak histon deasetilaz olarak tanımlanmış olan SIRT6, histon H3'te asetilenmiş lizinleri (K9, K56 ve K18) deasetiller. Bu durum kromatin sıkılaşması, transkripsiyonun baskılanması ve DNA hasar yanıtı ile ilişkilidir. SIRT6 yaşlanma, kanser ve metabolizmada yer alan pek çok transkripsiyon faktörünün korepressörü olarak davranır, DNA onarımını düzenler ve genomik kararsızlık ile hücresel yaşlanmayı önlemek amacıyla telomerik kromatin yapısını korur (Kugel & Mostoslavsky, 2014). Histonlar dışında farklı substratları ve enzimatik aktiviteleri olan SIRT6 ayrıca mono-ADP ribozilasyon ve uzun-zincirli yağ açil gruplarının uzaklaştırılması gibi reaksiyonları da katalizler. SIRT6'nın farklı enzimatik aktiviteleri ve substratlarının ortaya çıkarılması spesifik hücresel ve fizyolojik fonksiyonların belirlenmesi açısından önemlidir.

1.1. Genomik Kararlılık ve DNA Onarımı

SIRT6 telomerik histonlardaki lizinleri (H3K9 ve H3K59) deasetiller. Bu aktivite, özellikle DNA replikasyonu ve telomer metabolizması süresince genom kararlılığında temel rol oynayan Werner sendrom (WRN) proteinin stabilitesi için gereklidir. SIRT6 eksikliği random telomer dizilerinin kaybı, DNA hasarı ve kromozomal uç-uç füzyonları gibi çeşitli problemlere yol açar (Kugel & Mostoslavsky, 2014). Dolayısıyla SIRT6 kaybında

görülen genomik kararsızlık WRN ve kromatin arasındaki etkileşimin kaybı ile kısmen açıklanabilir. Özet olarak SIRT6 telomer metabolizması ve fonksiyonunda önemli rol oynar.

SIRT6'nın DNA onarımında rol oynadığı, ilk kez SIRT6 geni eksik fare hücrelerinde görülen genomik kararsızlık ve DNA hasarına artan hassasiyete bağlı olarak önerilmiştir. SIRT6 geni eksik hücrelerin, çift-zincir kırıkları ve baz eksizyon onarımı da dahil olmak üzere çeşitli DNA hasarı tiplerini onarmada başarısız olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda SIRT6 DNA onarımı için kritik olan, kromatin yeniden modelleyici SNF2H'yi DNA kırıklarına yönlendirir ve bu bölgelerdeki H3K56'yı deasetiller (Toiber vd., 2013). SIRT6 histon deasetilasyonun yanı sıra başka mekanizmalar yoluyla da DNA onarımını etkiler. SIRT6 oksidatif strese yanıt olarak poli (ADP-riboz) polimeraz 1'i (PARP1) mono-ADP ribozilleyerek aktive eder ve bu yolla çift zincir kırıklarının onarımını indükler (Mao vd., 2011).

1.2. Glukoz Homeostazı

SIRT6 hem glikoliz hem de glukoneogenezde yer aldığı için glukoz homeostazının esas düzenleyicilerindendir. Daha önceden de bahsedildiği gibi, SIRT6 geni eksik farelerde ciddi bir hipoglisemi gelişir. Hipoglisemi, bağırsaktan glukoz emilimi veya böbrekler tarafından artmış glukoz atılımı nedeniyle gelişmez. İlginç şekilde SIRT6 geni eksik farede hem kas hem de kahverengi adipoz dokuya glukoz alımı artmıştır (Zhong vd., 2010). SIRT6 eksikliğinde glukoz alımındaki artış, membrandaki glukoz transporter-1 (GLUT1) ekspresyonu ve glikolizin artması, buna karşın mitokondriyal solunumun inhibisyonu ile ilişkilidir.

Glikolizin yanı sıra, SIRT6 eksikliğinde karaciğerde glukoneogenetik genlerin ekspresyonu da artmıştır ki bu durum karaciğerin hipoglisemiyi kompanse etmeye çalıştığını ortaya koymaktadır (Zhong vd., 2010). Ayrıca SIRT6, glukoneojenik genlerin ekspresyonunu arttırarak hepatik glukoneogenezi uyaran peroksizom proliferatör-aktive reseptör-α koaktivatör 1α'nın (PGC-1α) aktivitesini düzenler (Puigserver vd., 2003).

1.3. Lipid Metabolizması

SIRT6'nın lipid metabolizmasında da yer aldığına dair pek çok bulgu vardır. Bir çalışmada, SIRT1'in SIRT6 promoter bölgesi üzerinde FOXO3a (Forkhead box O3) ve nuklear respiratör faktör 1 (NRF1) ile kompleks oluşturarak, SIRT6 ekspresyonunu pozitif düzenlediği ve SIRT6'nın bu yolla β-oksidasyon ve trigliserid sentezinde yer alan bazı genlerin promoter bölgesindeki H3K9'u deasetillediği gösterilmiştir. SIRT6 geninin eksikliği trigliserid düzeylerinin artmasına yol açarak karaciğer hastalıklarına neden olur (Kim vd., 2010). SIRT6'yı aşırı eksprese eden transgenik fare yağdan-zengin diyetle beslendiğinde visseral yağ birikimi azalmış, lipid profili iyileşmiş ve lipid metabolizmasında önemli olan peroksizom proliferatör aktive reseptör γ (PPARγ) bağımlı genlerin ekspresyonu azalmıştır (Kanfi vd., 2010). SIRT6'nın hepatik susturulması, LDL reseptörünün yıkımında yer alan proprotein dönüştürücü subtisilin/kexin tip 9 (PCSK9) geninin ekspresyonu ve LDL-kolesterol düzeylerinin artmasına neden olmuştur (Tao, Xiong & DePinho, 2013). Son olarak, SIRT6 eksikliğinin preadipositlerin olgun adipositlere dönüşümünü bloke ettiği rapor edilmiştir (Chen vd., 2017). Bu çalışmalar göz önüne alındığında SIRT6'nin lipid metabolizmasında kritik rol oynadığı ve lipid metabolizması ile ilişkili hastalıklar için terapötik hedef potansiyeli olduğu söylenebilir.

1.4. Yaşam Süresi ve Yaşlanma

Transgenik fareler ile yapılan çalışmalar SIRT6'nın yaşam süresindeki rolünü ortaya çıkarmaktadır. SIRT6'yı aşırı eksprese eden transgenik erkek farelerde yaşam süresi %15 oranında uzamıştır. Bu fenomen, düşük serum IGF1 düzeyleri, yüksek IGF-bağlayıcı protein 1 düzeyleri ve adipoz dokuda IGF1 sinyalizasyonunu azalması ile açıklanabilir

(Kanfi vd., 2012). Hücredeki strese yanıt olarak oluşan RNA/protein kompleksleri olan stres granülleri (SGs), yaşam süresinin uzamasında önemlidir ve genellikle yaşlanma ile ilişkili süreçlerde bozulmuştur. Stres koşullarında sitoplazmaya geçen SIRT6 aracılığıyla, stres granüllerinin toplanması yaşamın devamı için kritik bir mekanizmadır (Jedrusik-Bode vd., 2013). Bu bulgular ışığında, SIRT6'nın yaşla ilgili süreçleri sadece histon deasetilaz aktivitesinin ile değil, stres granüllerinin yapı ve dinamiklerini düzenleme yoluyla da etkilediğini söylenebilir.

2. SIRT6 VE KANSER

SIRT6, hücrenin canlılığı ve proliferasyonunu düzenleyen hücresel yolakların kontrolünde yer alan bir kontrol noktası proteinidir. Sağlıklı durumda veya küçük hasarlarda, SIRT6 hücrenin canlılığı ve proliferasyonu veya onarım mekanizmalarının aktivasyonuna yönelik hareket eder. Hücrelerde ciddi hasar oluştuğunda, SIRT6 apoptozu indükleyerek hasarlı hücrelerin çoğalmasını önler. SIRT6 çoğu kanser tipinde baskılanmıştır. Bununla birlikte bazı kanserlerde aşırı eksprese olması tümör-baskılayıcı aktivitesinin yanı sıra onkojenik aktivitesi olduğunu da düşündürmektedir.

SIRT6 ve kanser arasındaki ilişki SIRT6'nın glukoz ve lipid homeostazı, inflamasyon, genomik kararlılık, DNA onarımı ve apoptozda oynadığı rol nedeniyledir. SIRT6 hipoksi-indüklenebilir faktör 1-α'yı (HIF-1α) baskılayarak kanser hücrelerinde glikolitik metabolizmayı inhibe eder ve bu yolla tümörigenezi baskılar (Lerrer, Gertler & Cohen, 2016). Bazı kanser türlerinde, SIRT6'nın downregüle olması sonucu GLUT-1, laktat dehidrogenaz (LDH) ve fosfofruktokinaz 1 (PFK1) upregüle olarak glikoliz hızlanır (Wu, Seto & Zhang, 2015). Ayrıca Zhang ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar göstermektedir ki; tümör baskılayıcı p53, SIRT6 yoluyla glukoz-6 fosfataz ve fosfoenolpürivat karboksikinazı (PEPCK) baskılar, böylece tümör hücrelerindeki glukoneogenez inhibe olur (Zhang vd., 2014). SIRT6'nın yağ metabolizması üzerinden kanser gelişimindeki rolü SIRT6'yı ekzojen olarak aşırı eksprese edilen erkek fareler ile gösterilmiştir. Bu fareler yüksek yağ içeren diyet ile beslendiklerinde trigliserid birikimi olmaz ve LDL-kolesterol seviyeleri düşüktür (Kanfi vd., 2010). SIRT6'nın bu özelliği özellikle obezite ile ilişkili kanser türlerine karşı korunmada önemli olabilir, çünkü bazı kanser türlerinde antianjiojenik tedavi sonrası lipid sentezinin bloke olması tümörün yeniden büyümesini ve metastazı önler (Sounni vd., 2014). Bu nedenle SIRT6'nın lipid homeostazındaki görevinin kanser açısından daha detaylı değerlendirildiği çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik inflamasyonun kanser gelişmesi ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) düzeyleri, inflamatuar hücreler tarafından tümör nekrozis faktör α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6), IL1β, IL2, IL8 ve interferon γ (IFNγ) gibi sitokinlerin sentezlenme kapasitesini etkiler. Dolayısıyla NAD^+-bağımlı deasetilaz olan SIRT6'nın sitokin üretimi ile bağlantısı incelenmiş ve pankreatik kanser hücrelerinde SIRT6'nın pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indüklediği rapor edilmiştir (Bauer vd., 2012). İnflamasyonla ilişkili kanserlerde esas aracı olan TNF-α, tümör mikroçevresinde üretildiğinde tümör gelişimini teşvik eder (Balkwill, 2006). Son yıllarda keşfedilen SIRT6'nın yağ açil gruplarını uzaklaştırma aktivitesi, TNF-α'nın sekresyonunu arttırmaktadır (Jiang vd., 2013). Dolayısıyla SIRT6 kanser gelişimine bu sitokinin üretimi yoluyla katkıda bulunur, SIRT6'nın inhibisyonu kanser-indüklü inflamasyon, anjiogenez ve metastaz ile savaşmaya yardım edebilir. Diğer yandan, bu sonuçlar ile çelişkili olarak SIRT6'nın kanser başlangıcı ve ilerlemesinde rolü olan nuklear faktör κB'ye (NFκB) bağlanarak onu represe ettiği gösterilmiştir (Kawahara vd., 2009). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında SIRT6'nın kanserdeki inflamatuar yolaklar ile ilişkisini aydınlatmak amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Memelilerde genomik kararlılık hem yaşlanma hem de tümör baskılanması ile bağlantılıdır (Lombard vd., 2005). DNA bütünlüğünün korunması hücresel fonksiyonlar için kritik önem taşır. Tek-zincirdeki DNA lezyonları lezyonun tipine göre, nükleotid eksizyon onarımı (NER) veya baz eksizyon onarımı (BER) ile onarılır. Her iki zincirdeki DNA kırıkları nonhomolog uç-katılımı veya homolog rekombinasyon ile onarılır. SIRT6 DNA onarım yolaklarının düzenlenmesi ve genomik kararlılığın korunmasında anahtar rol oynar. SIRT6'nın BER yolaklarını düzenleyerek genomik kararsızlığı baskıladığı gösterilmiştir. SIRT6 eksikliğinde DNA hasarına neden olan hidrojen peroksit, metil metansülfonat ve iyonize radyasyon gibi ajanlara olan hassasiyet artar (Mostoslavsky vd., 2006). Ayrıca hücrelerde SIRT6 delesyonu kromozomal kırılmalar ve füzyonlara neden olarak genomik kararsızlığa yol açar (Lombard vd., 2009). SIRT6'nın çeşitli yolaklar ile DNA onarımı ve genomik kararlılığı etkilemesi bu düzenlemenin karsinogenez için kritik olduğunu düşündürmektedir.

SIRT6'nın aşırı ekspresyonu pek çok tip kanser hücresinde apoptozu indüklerken, normal hücrelerde etkilemez. Bu fenomenin SIRT6'nın mono-ADP riboziltransferaz aktivitesi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. SIRT6, p53 veya p73 sinyalizasyonu yoluyla apoptozu indükler (Van Meter, Mao & Gorbunova, 2011). Ayrıca anti-apoptotik protein olan ve pek çok kanserde aktive olan survivin ekspresyonu SIRT6 tarafından kontrol edilir. SIRT6 survivini baskılayarak hücre ölümünü indükler (Fukuda vd., 2015). Dolayısıyla kanserin başlangıç evresinde SIRT6 düzeyini arttırarak survivinin anti-apoptik aktivitesinin hedeflenmesi yeni bir tedavi stratejisi olabilir.

Yukarıda da anlatıldığı gibi SIRT6 pek çok farklı yolak aracılığıyla tümörigenezi düzenleyen esas regülatördür. SIRT6 hem tümör baskılayıcı hem de onkogen olarak davranabildiği için kanserde ikili rol oynar ve yeni tedavi stratejileri geliştirilirken bu özelliği dikkate alınmalıdır.

3. SIRT6 VE DİYABET

Diyabet glukoz regülasyonunda bozukluk ile karakterize olan bir hastalıktır. SIRT6'nın glukoz homeostazının ana düzenleyicisi olduğu iyi bilinmektedir. Diyabetin iki önemli risk faktörü olan yaşlanma ve aşırı beslenmede SIRT6 düzeyleri ve fonksiyonunun azaldığı, bunun sonucunda lipid ve glukoz metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. SIRT6 obezite ve diyabete karşı koruyucu özelliktedir (Kuang vd., 2018). Sıklıkla β-hücre disfonksiyonu ile ilişkili olan diyabette SIRT6, pankreasın β hücrelerinden glukozla uyarılan insülin sekresyonunu iyileştirebilir (Xiong vd., 2016). Bu alanda yapılan klinik çalışmalar az olmakla birlikte, yaptığımız bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda SIRT6 ekspresyonu kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuş ve SIRT6'nın glukoz metabolizmasında yer alan genlerin düzenlenmesi yoluyla diyabet gelişiminde yer aldığı önerilmiştir (Çalışkan vd., 2018). SIRT6'nın tip 2 diyabet tedavisinde farmakolojik aktivasyonunun mu yoksa inhibisyonunun mu faydalı olduğu henüz netlik kazanmamıştır. SIRT6'yı aşırı eksprese eden farelerde diyet-indüklü obezitenin neden olduğu metabolik patolojiler gelişmemektedir (Kanfi vd., 2010). Ayrıca SIRT6 ekspresyonunun karaciğer veya adipoz dokuda baskılanması karaciğer steatozu, inflamasyon, glukoz intoleransı ve insülin direncine yol açar (Kim vd., 2010). Buna karşın, SIRT6 geni eksik farede karaciğer ve iskelet kasında glukoz transportu artmış ve insülin direnci ile ilişkili bir faktör olan serum TNF-α düzeyleri azalmıştır (Zhong vd., 2010; Jiang vd., 2013). Sociali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, diyabet tedavisi için SIRT6'nın farmakolojik inhibisyonu önerilmiş olsa da (Sociali vd., 2017) çalışmalardaki bu çelişkiler nedeniyle hangi yaklaşımın daha uygun olduğu bilinmemektedir. Sonuç olarak, SIRT6'nın diyabet patogenezinde oynadığı rolü aydınlatmak amacıyla bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4. SIRT6 VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

SIRT6 kardiyak hiperatrofisi, kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalıklarında kritik rol oynamaktadır. Kardiyomiyositlerdeki hiperatrofide NAD^+-bağımlı deasetilazların yer aldığının bilinmesinden sonra, 2012 yılında Cai ve arkadaşları tarafından NAD biyosentetik yolağında nikotinamid mononükleotid adenililtransferaz 2'nin (Nmnat2) anahtar enzim olduğu keşfedilmiş ve bu protein ekspresyonun kardiyak hiperatrofisinde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Nmnat2'yi aşırı eksprese eden fare modellerinde angiotensin II indüklü kardiyak hiperatrofisinin azaldığı gösterilmiştir (Cai vd., 2012). Bu vakalarda SIRT6 aktivitesinin de (protein ekspresyonu ve enzim aktivitesi) arttığı bildirilmiş ve SIRT6'nın kardiyak hiperatrofisinde negatif regülatör olarak davrandığı sonucuna ulaşılmıştır. SIRT6 geni eksik farede 8-12 hafta civarında spontan olarak konsantrik hiperatrofi gelişmiştir. Ayrıca SIRT6'yı az eksprese eden fare ile SIRT6 aşırı eksprese eden transgenik fare karşılaştırılmış ve transgenik farede kardiyak hiperatrofisi gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir. Bu durum SIRT6'nın, hiperatrofiyi bloke eden IGF sinyalizasyonunu doğrudan inhibe etmesiyle açıklanmaktadır (Sundaresan vd., 2012). Yeni keşfedilen PARP1 inhibitörü olan AG-690/11026014'ün hücresel NAD^+ tükenmesini önleyerek ve SIRT6 deasetilaz aktivitesini koruyarak angiotensin II indüklü kardiyomiyosit hiperatrofisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2014). Bu bulgular SIRT6 aktivatörlerinin kardiyak hiperatrofisinin tedavisinde yarar sağlayacağını düşündürmektedir.

5. SIRT6 VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nörodejenerasyon, ileri yaşta çok sayıda kişiyi etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Nöronlarda bol miktarda eksprese edilen SIRT6 düzeyleri yaşla birlikte önemli oranda azalır (Braidy vd., 2015). Beyin-spesifik SIRT6 geni eksikliği olan fareler yaşamlarını devam ettirebilir fakat bu farelerde 4 ay civarında majör öğrenme bozuklukları ile birlikte belirgin davranışsal anomaliler görülmektedir. Ayrıca bu farelerin beyinlerinde DNA hasarı, hücre ölümü ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için kritik belirteç olan hiperfosforile tau düzeyleri önemli oranda artmıştır (Kaluski vd., 2017). SIRT6 özellikle Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörodejeneratif hastalıklarda yer alır. HT22 fare hipokampal nöronları, AD hastalarının beyinleri ve 5XFAD AD (amiloid öncü protein ve presenilin 1 mutant olan transgenik ailesel AD fareler) fare modelinde yapılan çalışmalar sonucu önemli gözlemler elde edilmiştir. DNA hasarı ile indüklenen ve plakların önemli bir bileşeni olan Aβ42'nin oluşumu HT22 farede SIRT6 aşırı ekspresyonu ile önlenmiştir. Ayrıca üç örnekte de Aβ42, SIRT6 ekspresyonunu azaltmıştır (Jung vd., 2016). Aynı zamanda SIRT6'nın beyni serebrovasküler iskemiye karşı koruduğu ve iskemik inme için potansiyel teröpatik bir hedef olabileceği düşünülmektedir (Zhang, Wei & Zhang, 2017). SIRT6'nın genellikle nörokoruyucu olduğundan bahsedilse de bazı çalışmalar bunun aksini göstermektedir. Fare kortikal nöron hücre kültüründe SIRT6'nın aşırı ekspresyonu hidrojen peroksit stresine karşı nöronların canlılığını azaltmıştır (Cardinale vd., 2015). Yine insan nöroblastoma SH-SY5Y hücrelerinde SIRT6 aşırı ekspresyonu ile hidrojen peroksit indüklü oksidatif strese karşı nöron canlılığı azaltmış ve bu durum SIRT6'nın otofajiyi indüklemesi ile açıklanmıştır (Shao vd., 2016). Tüm bu bulgular dikkate alındığında SIRT6 ve nörodejeneratif hastalıklar arasında güçlü bir bağ olduğu söylenebilir. Bu bağlantıları daha detaylı olarak ortaya çıkarmak amacıyla bu alanda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Sirtuin ailesinin üyelerinden biri olan SIRT6, NAD^+'ı kofaktör olarak kullandığı üç farklı enzimatik reaksiyon ile hücresel fonksiyonları düzenler. Bu enzimatik reaksiyonlar gen ekspresyonu veya protein aktivitesini düzenlemek amacıyla çoğunlukla kromatin düzeyinde nükleusta meydana gelir. SIRT6 DNA onarımı, telomer homeostazı, glukoz ve lipid

metabolizması gibi çok sayıda hücresel sürecin kontrolünde yer alır. Bu nedenle SIRT6 kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşlanma ile ilişkili hastalıkların başlangıcı ve ilerlemesiyle ilişkilidir. SIRT6 aktivitesinin modülasyonu çeşitli hastalıklar için potansiyel tedavi stratejisi olabilir. Fakat bu alanda yapılan klinik denemelerin sayısı hala yeterli değildir. Sonuç olarak, gelecekte SIRT6'nın yeni biyolojik hedeflerinin ve SIRT6'yı aktive veya inhibe eden yeni farmakolojik ajanların keşfi sağlıkta ve hastalıkta SIRT6'nın önemini aydınlatmaya yönelik önemli adımlardır.

KAYNAKLAR

1. Balkwill, F. (2006). TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Reviews,* 25, 409–416.
2. Barger, J. L., Walford, R. L. & Weindruch, R. (2003). The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Experimental Gerontology*, 38, 1343–1351.
3. Bauer, I., Grozio, A., Lasigliè, D., Basile, G., Sturla, L., Magnone, M., Sociali, G., Soncini, D., Caffa, I., Poggi, A., Zoppoli, G., Cea, M., Feldmann, G., Mostoslavsky, R., Ballestrero, A., Patrone, F., Bruzzone, S., Nencioni, A. (2012). The NAD^+-dependent histone deacetylase SIRT6 promotes cytokine productionand migration in pancreatic cancer cells by regulating Ca^{2+} responses. *The Journal of Biological Chemistry,* 287, 40924–40937.
4. Bordone, L. & Guarente, L. (2005). Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology,* 6, 298–305.
5. Braidy, N., Poljak, A., Grant, R., Jayasena, T., Mansour, H., Chan-Ling, T., Smythe, G., Sachdev, P., Guillemin, G. J. (2015). Differential expression of sirtuins in the aging rat brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 167.
6. Cai, Y., Yu, S. S., Chen, S. R., Pi, R. B., Gao, S., Li, H., Ye, J. T., Liu, P. Q. (2012). Nmnat2 protects cardiomyocytes from hypertrophy via activation of SIRT6. *FEBS Letters,* 586, 866–874.
7. Çalışkan, Z., Mutlu, T., Güven, M., Tunçdemir, M., Niyazioğlu, M., Hacioglu, Y., Dincer, Y. (2018). SIRT6 expression and oxidative DNA damage in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Gene,* 642, 542-548. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.071.
8. Cardinale, A., de Stefano, M. C., Mollinari, C., Racaniello, M., Garaci, E., and Merlo, D. (2015). Biochemical characterization of sirtuin 6 in the brain and its involvement in oxidative stress response. *Neurochemical Research*, 40, 59–69. doi: 10.1007/s11064-014-1465-1.
9. Chen, Q., Hao, W., Xiao, C., Wang, R., Xu, X., Lu, H., Chen, W., Deng, C. X. (2017). SIRT6 is essential for adipocyte differentiation by regulating mitotic clonal expansion. *Cell Reports,* 18(13), 315566.
10. Finkel, T., Deng, C. X., Mostoslavsky, R. (2009). Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 460, 587–591. doi: 10.1038/nature08197
11. Frye, R. A. (2000). Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications,* 273, 793–798.
12. Fukuda, T., Wada-Hiraike, O., Oda, K., Tanikawa, M., Makii, C., Inaba, K., Miyasaka, A., Miyamoto, Y., Yano, T., Maeda, D., Sasaki, T., Kawana, K., Fukayama, M., Osuga, Y., Fujii, T. (2015). Putative tumor suppression function of SIRT6 in endometrial cancer. *FEBS Letters,* 589, 2274–2281.
13. Jedrusik-Bode, M., Studencka, M., Smolka, C., Baumann, T., Schmidt, H., Kampf, J., Paap, F., Martin, S., Tazi, J., Müller, K. M., Krüger, M., Braun, T., Bober, E. (2013). The sirtuin SIRT6 regulates stress granules formation in C. elegans and in mammals. *Journal of Cell Science,* 126, 5166-5177. doi: 10.1242/jcs.130708.
14. Jiang, H., Khan, S., Wang, Y., Charron, G., He, B., Sebastian, C., Du, J., Kim, R., Ge, E.,Mos-

toslavsky, R., Hang, H.C., Hao, Q., Lin, H., 2013. SIRT6 regulates TNF-secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature,* 496,110–113.

15. Jung, E. S., Choi, H., Song, H., Hwang, Y. J., Kim, A., Ryu, H., Mook-Jung, I. (2016). p53-dependent SIRT6 expression protects Aβ42-induced DNA damage. *Science Reports,* 6, 25628.
16. Kaluski, S., Portillo, M., Besnard, A., Stein, D., Einav, M., Zhong, L., Ueberham, U., Arendt, T., Mostoslavsky, R., Sahay, A., Toiber, D. (2017). Neuroprotective Functions for the Histone Deacetylase SIRT6. *Cell Reports,* 18, 3052–3062.
17. Kanfi, Y., Shalman, R., Peshti, V., Pilosof, S. N., Gozlan, Y. M., Pearson, K. J., Lerrer, B., Moazed, D., Marine, J. C., de Cabo, R., Cohen, H. Y. (2008). Regulation of SIRT6 protein levels by nutrient availability. *FEBS Letters,* 582, 543–548. doi: 10.1016/j.febslet.2008.01.019.
18. Kanfi, Y., Peshti, V., Gil, R., Naiman, S., Nahum, L., Levin, E., Kronfeld-Schor, N., Cohen, H. Y. (2010). SIRT6 protects against pathological damage caused by diet-induced obesity. *Aging Cell,* 9, 162-73. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00544.x.
19. Kanfi, Y., Naiman, S., Amir, G., Peshti, V., Zinman, G., Nahum, L., Bar-Joseph, Z., Cohen, H. Y. (2012). The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 483, 218–221.
20. Kawahara, T. L., Michishita, E., Adler, A. S., Damian, M., Berber, E., Lin, M., McCord, R. A., Ongaigui, K. C., Boxer, L. D., Chang, H. Y., Chua, K. F. (2009). SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell,* 136, 62-74. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.052.
21. Kim, H. S., Xiao, C., Wang, R. H., Lahusen, T., Xu, X., Vassilopoulos, A., Vazquez-Ortiz, G., Jeong, W. I., Park, O., Ki, S. H., Gao, B., Deng, C. X. (2010). Hepatic specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis. *Cell Metabolism,* 12(3), 22436. doi: 10.1016/j.cmet.2010.06.009.
22. Kugel, S. & Mostoslavsky, R. (2014). Chromatin and beyond: the multitasking roles for SIRT6. *Trends in Biochemical Sciences,* 39, 72–81.
23. Lerrer, B., Gertler, A. A. & Cohen, H. Y. (2016). The complex role of SIRT6 in carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 37, 108–118.
24. Lin, S. J., Defossez, P. A. & Guarente, L. (2000). Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in Saccharomyces cerevisiae. *Science*, 289, 2126–2128.
25. Liu, M., Li, Z., Chen, G. W., Li, Z. M., Wang, L. P., Ye, J. T., Luo, H. B., Liu, P. Q. (2014). AG-690/11026014, a novel PARP-1 inhibitor, protects cardiomyocytes from AngII-induced hypertrophy. *Molecular and Cellular Endocrinology,* 392, 1422.
26. Lombard, D. B., Chua, K. F., Mostoslavsky, R., Franco, S., Gostissa, M., Alt, F. W. (2005). DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*, 120(4), 497-512.
27. Lombard, D. B. (2009). Sirtuins at the breaking point: SIRT6 in DNA repair. *Aging,* 1, 12–16.
28. Mao, Z., Hine, C., Tian, X., Van Meter, M., Au, M., Vaidya, A., Seluanov, A., Gorbunova, V. (2011). SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*, 332, 1443-1446. doi: 10.1126/science.1202723.
29. Mostoslavsky, R., Chua, K. F., Lombard, D. B., Pang, W. W., Fischer, M. R., Gellon, L., Liu, P., Mostoslavsky, G., Franco, S., Murphy, M. M., Mills, K. D., Patel, P., Hsu, J. T., Hong, A. L., Ford, E., Cheng, H. L., Kennedy, C., Nunez, N., Bronson, R., Frendewey, D., Auerbach, W., Valenzuela, D., Karow, M., Hottiger, M. O., Hursting, S., Barrett, J. C., Guarente, L., Mulligan, R., Demple, B., Yancopoulos, G. D., Alt, F. W. (2006). Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell,* 124(2), 315-329.
30. Puigserver, P., Rhee, J., Donovan, J., Walkey, C. J., Yoon, J. C., Oriente, F., Kitamura, Y., Altomonte, J., Dong, H., Accili, D., Spiegelman, B. M. (2003). Insulin-regulated hepatic

gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1alpha interaction. *Nature,* 423, 550–555.

31. Shao, J., Yang, X., Liu, T., Zhang, T., Xie, Q. R., Xia, W. (2016). Autophagy induction by SIRT6 is involved in oxidative stress-induced neuronal damage. *Protein Cell,* 7, 281–290. doi: 10.1007/s13238-016-0257-6.
32. Sociali, G., Magnone, M., Ravera, S., Damonte, P., Vigliarolo, T., Von Holtey, M., Vellone, V. G., Millo, E., Caffa, I., Cea, M., Parenti, M. D., Del Rio, A., Murone, M., Mostoslavsky, R., Grozio, A., Nencioni, A., Bruzzone. S. (2017). Pharmacological Sirt6 inhibition improves glucose tolerance in a type 2 diabetes mouse model. *FASEB Journal*, 31, 3138–3149.
33. Sounni, N. E., Cimino, J., Blacher, S., Primac, I., Truong, A., Mazzucchelli, G., Paye, A., Calligaris, D., Debois, D., De Tullio, P., Mari, B., De Pauw, E., Noel, A. (2014). Blocking lipid synthesis overcomes tumor regrowth and metastasis after antiangiogenic therapy withdrawal. *Cell Metabolism,* 20, 280–294.
34. Sundaresan, N. R., Vasudevan, P., Zhong, L., Kim, G., Samant, S., Parekh, V., Pillai, V. B., Ravindra, P. V., Gupta, M., Jeevanandam, V., Cunningham, J. M., Deng, C. X., Lombard, D. B., Mostoslavsky, R., Gupta, M. P. (2012). The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c- Jun. *Nature Medicine*, 18, 1643–1650.
35. Tao, R., Xiong, X., DePinho, R. A., Deng, C. X, Dong, X. C. (2013). FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 29252-29259. doi: 10.1074/jbc.M113.481473.
36. Toiber, D., Erdel, F., Bouazoune, K., Silberman, D. M., Zhong, L., Mulligan, P., Sebastian, C., Cosentino, C., Martinez-Pastor, B., Giacosa, S., D'Urso, A., Näär, A. M., Kingston, R., Rippe, K., Mostoslavsky, R. (2013). SIRT6 recruits SNF2H to DNA break sites, preventing genomic instability through chromatin remodeling. *Molecular Cell,* 51, 454-468. doi: 10.1016/j.molcel.2013.06.018.
37. Van Meter, M., Mao, Z., Gorbunova, V., Seluanov, A. (2011). SIRT6 overexpression induces massive apoptosis in cancer cells but not in normal cells. *Cell Cycle,* 10, 3153–3158.
38. Wu, M., Seto, E., Zhang, J. (2015). E2F1 enhances glycolysis through suppressingSirt6 transcription in cancer cells. *Oncotarget,* 6, 11252–11263.
39. Xiong, X., Wang, G., Tao, R., Wu, P., Kono, T., Li, K., Ding, W. X., Tong, X., Tersey, S. A., Harris, R. A., Mirmira, R. G., Evans-Molina, C., Dong, X. C. (2016). Sirtuin 6 regulates glucose-stimulated insulin secretion in mouse pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 59, 151–160.
40. Zhang, P., Tu, B., Wang, H., Cao, Z., Tang, M., Zhang, C., Gu, B., Li, Z., Wang, L., Yang,Y., Zhao, Y., Wang, H., Luo, J., Deng, C. X., Gao, B., Roeder, R. G., Zhu, W. G. (2014).Tumor suppressor p53 cooperates with SIRT6 to regulate gluconeogenesis bypromoting FoxO1 nuclear exclusion. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.,* 111, 10684–10689.
41. Zhang, W., Wei, R., Zhang, L., Tan, Y., Qian, C. (2017). Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation. *Neuroscience,* 366, 95–104.
42. Zhong, L., D'Urso, A., Toiber, D., Sebastian, C., Henry, R. E., Vadysirisack, D. D., Guimaraes A., Marinelli, B., Wikstrom, J. D., Nir, T., Clish, C. B., Vaitheesvaran, B., Iliopoulo, O., Kurland, I., Dor, Y., Weissleder, R., Shirihai, O. S., Ellisen, L. W., Espinosa, J. M., Mostoslavsky, R. (2010). The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1alpha. *Cell*, 140, 280–293. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.041.

Hemoroidal Hastalık

Feridun Suat GÖKÇE[1]

CHAPTER 10

[1] Op. Dr., İstanbul Balıklı Rum Hastanesi

Hemoroid kelimesi Yunanca haima: kan, rhoos:akması demektir. Halk arasında basur olarak tanımlanır.

SIKLIK

Literatürde % 58 - % 86 arası farklı veriler mevcuttur (1,2). İngiltere'de aile hekimliği düzeyinde yaygınlık % 36.4 bulunmuştur (3). Hemoroidal hastalıkta cinsiyet arası farklılık yoktur. Fakat erkeklerde hastaneye başvuru oranı daha fazladır.

ANATOMİ VE PATOFİZYOLOJİ

Hemoroidler mukoza, submukozal fibroelastik bağ dokusu, düz kaslar ve kan damarlarından oluşur. Hemoroidal yastıklar kontinenste rol oynarlar. İnternal hemoroidler anal kanalın submukoza tabakasında üç yerde uzunluğuna yerleşmiş vasküler yapılardır. Anal kanalın sağ anterior, sağ posterior, sol lateral kesiminde yer alırlar. Yastıkların içinde hemoroidal arter dalları venöz pleksus ile çok sayıda arteriovenöz anastamozlar yapar. İstirahat sırasında özel vasküler yapıları ile adeta bir tıkaç işlevi görürler. Eksternal hemoroidler ise inferior hemoroidal pleksustan kaynaklanır ve dişli çizginin distalinde yer aldığından squamöz epitel ile kaplıdır.

Anal yastıklar kollajen bağ dokusu ve muskuler lifler ile submukozadaki yerlerinde tutunurlar. Bu lifler yastıkları internal sfinkter ve longitudinal kas tabakasına bağlarlar. Kollajen lifler yaşla birlikte gevşemeye ve yeryer kopmaya başlarlar. Bunun sonucunda anal yastıklar yerlerinden kayar ve dışa prolabe olurlar. Sonuç olarak hemoroidal hastalık oluşur.

Hemoroid etyolojisinde ana etken ıkınmadır. Ikınmayla artan basınç yastıkların genişlemesine yol açar. Genişleyip sarkmaya başlayan hemoroidler prolapsus ve kanamaya yol açarlar. Diğer etken faktörler ise kronik konstipasyon, diyare, yanlış beslenme, mesleki nedenler, gebelik, öksürmeye neden olan kronik akciğer hastalıkları ve şişmanlıktır.

Eksternal hemoroidler dentate line altında yerleşirler ve üzerleri deri ile örtülüdür.

SINIFLAMA

Hastalık internal hemoroidlerde kliniğe göre 4 evreye ayrılır.

Evre 1: İnternal hemoroidler dişli çizginin üzerindedir. Normal hemoroid pakelerinin sayı ve büyüklük olarak artması mevcuttur. Kanama görülür fakat prolabe olmaz.

Evre 2: Hemoroidler ıkınma ile dışarı çıkar ve sonrasında spontan olarak geri döner. Kanama ve defekasyon sırasında prolapsus mevcuttur.

Evre 3: Hemoroidler ellle redükte edilmeden içeri girmez. Kanama, elle redüksion gerektiren prolapsus, ıslaklık ve kaşıntı mevcuttur.

Evre 4: Hemoroidler devamlı dışarıdadır ve ellede redükte edilemez. Kanama, prolapsus, ağrı, ıslaklık, mukuslu salgı görülebilir (4), (Şekil 1).

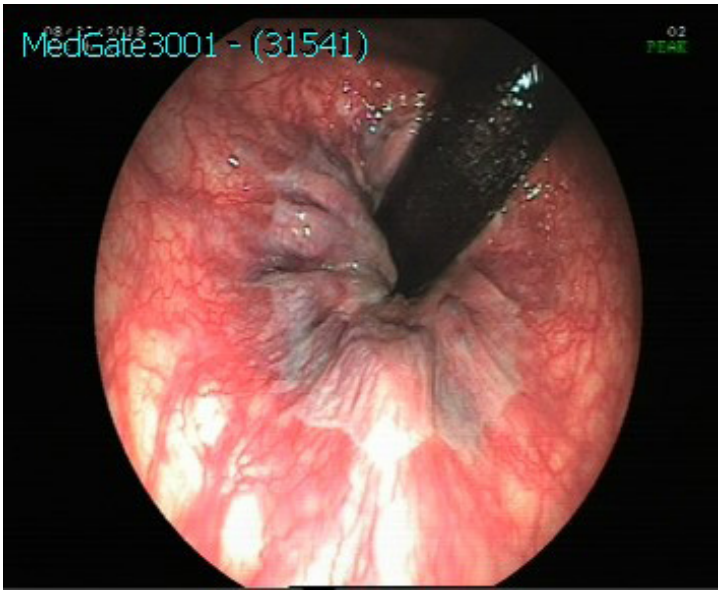
Şekil 1: Jinekolojik pozisyonda grade 4 internal hemoroid görüntüsü

KLİNİK

Ana semptomlar kanama ve prolapsustur. Kanama kırmızı renklidir ve uzun süreli kanamalar sonucunda anemiye neden olabilir. Bu oran bir çalışmada 100,000'de 0.5 bulunmuştur (5).

%20 hastada ağrı ön plandadır ve hemoroidin tromboze, ülsere ve enfekte olduğu durumlarda görülür. Ağrı mevcudiyetinde anal fissür, anorektal abse ve anal kanser gibi ayrırcı tanıları göz önüne almak gerekir. İleri dönemlerde kaşıntıda rahatsız edici bir yakınmadır.

Kanama ön planda olan hastalarda mutlaka kolonoskopi tetkiki ile malignite, inflamatuar barsak hastalıkları gibi diğer kanama nedenleri ekarte edilmelidir (Şekil 2).



Şekil 2: Kolonoskopide retrofleksiyonda internal hemoroid görüntüsü

Eksternal hemoroidlerde ise tromboza bağlı ağrı ön plandadır. Bazen ülserasyon ve kanamada görülebilir.

ANOREKTAL MUAYENE

Muayene sol dekübit (sims) veya diz-dirsek (Genu-Pectoral) pozisyonda yapılır. Ayırıcı tanıda anal kanser, rektal prolapsus, kondiloma akuminata, skin tag ve dermatitler göz önünde bulundurulur.

TEDAVİ

TIBBİ TEDAVİ

Evre 1 ve 2'de semptomlar minör düzeyde iken beslenme ve davranış değişiklikleri, ilaç tedavisi ile şikayetler genelde düzelir.Ana kural kabızlığın ve ıkınmanın önüne geçmektir. Sıvı alımının artırılması ve lifli gıdalardan zengin beslenme, lokal tahribat yapan acılı gıdalar, alkol vb. den uzak durulması gibi önerilerde bulunulur. Oturma banyoları ve ılık bez tatbikide hijyen ve semptomları rahatlatma yönünden faydalıdır.

Dışkı yumuşatılması için diet dışında laksatif ve purgatifler kullanılabilir (Laktilol, laktüloz, magnezyum tuzları vb.). Lokal anestetikler (lidokainli merhemler) ağrı ve kaşıntıda faydalıdır. Topkal lokal anestetik fitil ve kremlerin kortikosteroid ile kombine formlarıda kullanılabilir. Çok merkezli bir çalışmada bu tür krem ve fitillerle Evre 2 hastalarda iki hafta içinde şikayetlerin düzeldiği gösterilmiştir (6).

Sistemik olarak kullanılan venöz düzenleyici ilaçlar (Diosimin-Hesperidin, Kalsiyum dobesilat, Okserutin) ile hemoroid krizler ve erken evre hemoroidlerde fayda sağlanmaktadır.

Medikal tedavi ile hemoroidlerin tam olarak ortadan kalkmayacağı ve tam şifa beklenmemesi gerektiği unutulmamalıdır.

MİNÖR CERRAHİ TEDAVİ

SKLEROTERAPİ

Özellikle erken evrede ve kanamayı durdurmaya yönelik kullanılır. Enjeksion yapılan perihemoroidal alanda oluşan fibrotik doku aracılığı ile mukoza altındaki dokuya fikse olur, submukozal dokuda skleroz ve damarlarda büzüşme gelişir.

Sklerozan madde submukozal planda ve perihemoroidal uygulanır, damar içine uygulanmaz. Uygulamada ilk dönemler %5 fenol tercih edilirken günümüzde en çok %2 aethoxysclerol kullanılır (7).

Ciddi komplikasyonları çok nadirdir. En sık enjeksion yerinde kanama görülür. Ülser, nekroz, damar içi enjeksiona bağlı sorunlar ve maddenin prostata geçmesi nedeniyle oluşan problemler diğer nadir komplikasyonlardır.

Skleroterapi genelde birinci evre olgularda (Bazen ikinci evrede) ve özellikle kanama şikayetine yönelik uygulanabilecek basit ve tekrarlanabilir bir metoddur. Tedavi sonrası nüksleri sıktır ve tekrarlanması gerekebilir. Bu tedavinin eksternal hemoroidlerde yararsız ve çok ağrılı olduğu da belirtilmelidir.

LASTİK BANT LİGASYONU

İlk olarak 1950'li yıllarda denenmiş ve Barron tarafından geliştirilmiştir (8). Hemoroid memesinin tabanına özel aletle lastik halka talılır ve memenin kanlanması önlenerek iskemik nekroz oluşturulup 7-10 gün içinde memenin düşmesi sağlanır. Lastik bantların ağrıya duyarsız olan dentate line proksimaline yerleştirilmesi çok önemlidir. Aksi durumda şiddetli ağrı oluşur.Tek seansta ikiden fazla bant uygulanmaması, gereğinde aralıklı birkaç seans uygulanması önerilir. Tek seansta uygulanan bant sayısı arttıkça ağrı oranı artmaktadır.

Ağrı, vasovagal semptom, idrar şikayetleri, tenesmus, enfeksiyon ve kanama gibi nadiren komplikasyonlar gelişebilir. İşlemden 7-10 gün sonra bantlanan dokunun erimesiyle geç dönem kanamaları olabilir. Çok nadir akut perianal sepsis ve ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Lastik bant ligasyonu evre 2 ve 3 hastalar için önerilmektedir. Bu yöntemle hastalarda %80-90 arası başarılı sonuçlar alındığı ve %65 tek seansla tedavi sağlandığı bildirilmiştir (9).

İNFRARED KOAGULASYON

Kızıl ötesi ışınlarla hemoroid pakelerinde ısıyı artırarak doku harabiyeti, fibrozis ve fiksasyon sağlanmasıdır. İlk kez 1977 yılında Neiger tarafından önerilmiştir (10). Evre 1 ve 2 hemoroidlerde önerilir. Çalışmalarda %67-96 başarı bildirilmiştir (11). Nadiren hafif ağrı ve kanama yapabilir. Kısa sürede ve minimal invaziv yapılabilmesi, güvenli olması avantajlarıdır. Başarı oranlarının lastik bant uygulamasına göre düşük olması ve ileri evrede etkinliğinin az olması dezavantajlarıdır.

KRİYOTERAPİ

Doku sıvı nitrojen ile -96 dereceye getirilen prob ile temas ettirilerek nekroz ve fiksasyon sağlanır. Evre 1 ve bazen 2 için uygulanabilir. İşlemin anestezi gerektirmesi, iyileşmenin uzun sürmesi ve bu süreçte ağrı ve kötü kokulu akıntı olması, stenoz ve inkontinans gibi yan etkilerin sık görülmesi ve uzun dönem sonuçların çok başarılı olmaması nedeniyle giderek kullanımı azalmıştır.

LAZER TEDAVİSİ

1984 yılından beri CO2 ve neodymium YAG laserleri kullanılmaktadır. Laserle sağlanan vaporizasyon hemoroid dokusunda doku hasarı sonucu fiksasyon sağlar. Laserle hemoroidektomide yapılabilir. Laser tedavisi ile klasik cerrahi yöntemler karşılaştırıldığında ağrı ve iyileşme süreçleri açısından bazı çalışmalarda laserin üstün olduğu belirtilse de arada fark görülmeyen prospektif randomize çalışmalar mevcuttur (12). Sonuç olarak laserin ek bir üstünlüğü bulunamamıştır ve hasta başına getirdiği ek maliyet yükleri de mevcuttur.

CERRAHİ TEDAVİ

HEMOROİDEKTOMİ

AÇIK HEMOROİDEKTOMİ

İlk defa 1935 yılında İngiltetre'de Milligan ve Morgan isimli cerrahlar tarafından uygulanan ameliyat bu isimle bilinir. Genelde Evre 3-4 hastalarda uygulanır.Amaç hemoroidal dokunun içindeki damarlarla beraber eksize edilip dibinin normal mukoza bileşkesinden sütüre edilmesidir. Hemoroidektomi sonrası aralarda sağlam deri ve mukoza köprüleri bırakılmalıdır.

KAPALI HEMOROİDEKTOMİ

İlk defa 1959 yılında Ferguson tarafından tanımlanmıştır ve bu adla anılır.Diğer yöntemden farkı hemoroid pakesi çıkarıldıktan sonra mukozanın sütüre edilmesidir. Yine Evre 3 ve 4 hastalarda tercih edilir.

WHİTEHEAD AMELİYATI

İlk kez 1882 yılında İngiliz cerrah Whitehead tarafından önerilmiştir. Bu teknikte mukoza dentate line proksimalinden çepeçevre kesilir ve anal kanala sütüre edilir. Bu teknik anal stenoz, fekal inkontinans, mukozal ektropion gibi komlikasyonları çok yüksek oranda görülebildiği için günümüzde kullanımı çok azdır. Fakat tecrübeli merkezlerde özellikle özellikle çepeçevre prolabe ve-veya tromboze hemoroidlerde kalıntı pake kalmaması yönünden tercih edilebilir.

STAPLER HEMOROİDOPEKSİ

1998 yılında Longo tarafından tarif edilmiştir. Amaç prolabe olan anal kanalın 3-4 cm proksimalinden çepeçevre rektum mukozası çıkarılarak pakeleri yukarı çekmek ve sarkmalarını önlemektir. Yine Evre 3 ve 4 için önerilir. Dentate line 2-4 cm üzerinden mukoza ve submukozadan geçen kese ağzı dikişler konulur. Stapler ağızları arasında bağlanan dikiş distal rektumdan 2 cm ende çepeçevre mukoza eksizyonu yapar. Dikişler derin alınırsa vagen veya rektum duvarı kesilmesi, fistül-abse gibi kompliklasyonlar gelişebilir. Ayrıca stapler ağızlarının arasına anal kanal mukozası veya hemoroidlerin girmemesi de önemlidir. Aksi durumda şiddetli ağrı, inkontinens, anal stenoz gibi komplikasyonlar görülebilir.

İlk zamanlar özellikle ağrısı az olduğu için çok büyük rağbet gördüysede stoma gerektiren pelvik sepsis, rektumda tam kat kapanma vb. ciddi komplikasyonlar gelişebilmesi ve nüks oranları yüksek olması nedeniyle eski popülaritesi azalmaya başlamıştır. Ağrının az olması ve çabuk işe dönüş avantajı yanında ekstra tek kullanımlık cihazın maliyeti ve yüksek nüks oranları önemli dezavantajlarıdır. Fakat özellikle 3. evre ve çepeçevre yerleşen olgularda , internal rektal prolapsta başarılı sonuçlar alınmaktadır.

AMELİYAT YÖNTEMLERİ KARŞILAŞTIRMASI

Kapalı ve açık yöntemler yara iyileşmesi, ameliyat sonrası ağrı, kanama ve nüks gibi parametrelerle karşılaştırıldığında aralarında farklar gösteren çalışmalar olsa da birçok yayında birbirlerinden çok farklı üstünlükleri olmadığı gösterilmiştir (13,14).

Ameliyatlarda eksizyon için bistüri, makas, elektrokoter yerine son dönemde harmonik bistüri (Ethicon) ve damar mühürleyici (Ligasure) cihazların kullanımı da yaygınlaşmıştır. Ağrı ve ameliyat süresi açısından Ligasure'un üstünlüğünü gösteren çalışma mevcuttur (15). Başka bir çalışmada da harmonik bistürinin koter ve makasa göre ağrı ve hasta memnuniyeti açısından üstün olduğu bulunmuştur (16).

Longo ve konvansiyonel hemoroidektomi yöntemleri karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda ağrı ve iyileşme açısından longo yöntemi avantajlı bulunmuştur. Fakat ciddi bir çalışmada ağrı, kaşıntı ve inkontinans yönünden anlamlı fark görülmemiş; Longo yönteminde nüks ve prolapsusların daha sık olduğu belirtilmiştir (17).

Sonuç olarak hemoroidektomilerde açık ve kapalı konvensiyonel yöntemler halen ''altın standart '' olarak devam etmektedir.

KOMPLİKASYONLAR

Ağrı en sık görülen problemdir. Narkotik analjezikler, antiinflamatuar analjezikler, topikal kremler, oturma banyoları ile genelde hasta rahatlar.

Üriner retansiyon erken dönem sık görülen komplikasyondur . Gereğinde idrar sonda ile drenaj uygulanır. Spinal anestezi, sıvı yüklemesi, ağrı spazmı, tampon baskısı gibi nedenlerle olur.

Kanama postoperatif erken dönemde %2-4 görülür. Yarısından çoğu konservatif yöntemlerle durur. 7-14 gün sonrada nadiren gecikmiş kanamalar görülebilir.Sepsis çok nadir ama immun yetmezlikli hastalarda dikkat edilmesi gereken bir komplikasyondur. Yara enfeksionu, fekal tıkaç eksternal ven trombozu gibi nadir komplikasyonlarda görülebilir.

Geç komplikasyonların sıklığı %6 civarıdır ve en sık görülenler anal fissür, anal stenoz, anal fistül, inkontinens, nüks, cilt plileridir.

KAYNAKLAR:

1. Corman ML. Hemorrrhoids. In: Corman ML, editor. Colon and rectal surgery. 4Th ed. pp. 147-205, Philadelphia: Lippincot raven; 1998
2. Law W-1, Chu K-W. Triple rubber bant ligation for hemorrhoids: prospectıve, randomized trial of use of local anesthetic injection. Dis Colon Rectum, 1999; 42: 363-6
3. Nivatvongs S Hemorhoids. Gordon Ph, Nivatvongs S, ed. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus.2nd ed, pp. 193-215. St. Louis: Quality Medical Publishing Inc.; 1999.
4. Baykan A., Füzün M., Zorluoğlu A., Şen D.:Hemoroid Hastalığı ve Tedavisi. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği yayını. İstanbul, 2007, sayfa 34.
5. Arbman G, Krook H, Haapaniemi S. Closed vs. open homorrhoidevtomy- is there any difference? Dis Colon Rectum, 2000; 43: 311-34
6. Moesgaard F. Nielsen ML, Hansen JB, High fiber diet reduces bleeding and pain in patients with hemorrhoids. Dis Colon Rectum 1982; 25: 454-456.
7. Mann CV. Sclerotherapy, Chapter-8. İn; Mann CV (Ed). Surgical treatment of hemorrhoids.57-64. Springer Verlag-London, 2002
8. Corman, ML.: Colon and Rectal Surgery. Hemorrhoids, Rubber-Ring Ligation. J. B. Lippincot Company, Philedalphia, 1984, page, 113-117

9. Alemdaroğlu K., Akçal T. ve Buğra D.: Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi derneği yayını. İstanbul, 2004, sayfa 150
10. Neiger A. Le traitement svlerosant des hemorrhoides par coagulation a l'infrarouge. Ann Gastr Hepat 1977, 13: 701-5.
11. Walker AJ, Leicester RJ, Nicholls RJ, Mann CV. A prospective study of infrared coagulation, injection and rubber band ligation in the traitement of haemorrhoids. Int J Colorectal Dis 1990,5:113-6
12. Leff EI. Hemorrhoidectomy-laser vs. nonlaser: outpatient surgical experience. Dis Colon Rectum 1992; 35: 743-6
13. Rafig K., Scott P.D., Closed versus open hemorrhoidectomy little choose betxeen two techniques. Ann King Edward Med Coll, 2001, 7; 6-7
14. Arbman G., Krook H., Haapaniemi S., Closed vs open hemorrhoidectomy-Is there any difference? Dis Colon Rectum, 2000, 43; 31-34
15. Y.C.Chung and H.J. Wu, Clinical experience of suturelles closed hemorrhoidectomy with LigaSure. Dis Colon Rectum 2003: 46:87-92
16. C.C. Chung , J.P. Ha and Y.P. Tai et al., Double-blind, randomized trial comparing harmonic Scalpel hemorrhoidectomy, nipolar scissor hemorrhoidectomy, and scissors excision: ligation technique, Dis colon Rectum 2002; 45: 780-794
17. Jayaraman S, Colquhoun PH, Malthaner RA. Stapled versus conventionel surgery for hemorrhoids. Cochrane Databae Syst rev 2006;4:cd005393

Endometriyal Reseptivitenin Aydınlatılmasında Moleküler Ve Hormonal Mekanizmalara Güncel Yaklaşım

Jale SELLİ[1]

CHAPTER 11

[1] Dr., Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

İnsan embriyosunun implantasyon sürecinin detaylı bir şekilde öğrenilmesi infertilite tedavisi için önemli bir basamağı oluşturacağından bilim dünyası tarafından implantasyon süreçleri güncel metotlarla araştırılmaktadır. Fakat implantasyon sürecindeki insan embriyolarının incelenmesi etik, ahlaki ve yasal yönlerden korunduğundan, bu süreçler şimdiye kadar yapılan hayvan modelleri üzerinde incelendiği için ve insan ve deney hayvanları metabolizmalarındaki farklılıklar bulunduğundan insan embriyosunun implantasyon mekanizmaları ve sürecin devamlılığı tam olarak henüz anlaşılamamıştır. Bütün bu engellere karşı, üremeye yardımcı uygulamalara geliştirilmiş analitik tekniklerin eklenmesi ve bu metotların insan dokuları ve omurgalı memelilerde deneysel olarak uygulanması ile önemli bilgilere ulaşılmıştır.

Son on yılda konuyla ilgili çalışmalarda reprodüktif tedavilerin başarı oranlarını arttırmak için ağırlıklı olarak embriyo kalitesi ve implantasyon mekanizmaları üzerine yoğunlaşıldı ve yoğunlaşılan konular arasında ovulasyonun indüksiyonu kadar endometriyumun bu dönemdeki durumunun değerlendirilmesi de dikkat odağı oluşturmaya başladı. Embriyonun maternal endometriyum içerisine başarılı implantasyonu, i) uygun bir blastosistin gelişimini, ii) endometriyumun reseptivite için uygun olmasını ve iii) bu iki doku arasında etkileşimi içeren mükemmel bir senkronizasyonu gerektirmektedir (Cha J, 2013). İmplantasyon mekanizmaları araştırılırken bu konuda şimdiye kadar daha çok embriyo gelişimi değerlendirilimiş, embriyonun endometriyum epiteline tutunması ve desidualize stromaya nüfus etmesi için trofoblast invazyonunu da kapsayan durumu dikkate alınmıştır. Oysaki başarılı implantasyon için bu kritik sürecin parçaları olan çözünür ligangların üretilmesi ve onların reseptörleriyle etkileşimi ve implantasyon öncesi gelişim durumu da en az diğer etkenler kadar önemlidir. Maalesef şimdiye kadarki araştırmalarda implantasyon sürecinin önemli kolunu oluşturan endometriyal bileşenlere daha az yer verilmiştir.

Endometriyum embriyo implantasyonu için cinsiyet steroidleri, sitokinler, kemokinler ve hücre içi sinyal mekanizmalarını birlikte ihtiva eden karmaşık otokrin, parakrin ve endokrin etki mekanizmalarına sahiptir (Carson et al., 2000). Başarılı bir gebeliğin oluşması için endometriyum karmaşık değişiklikler geçirerek bu sürece en uygun şekilde hazırlanır (Evans & Salamonsen, 2012). İnsanlarda menstrual siklus boyunca endomertiyumda iki faz görülür: proliferatif ve sekretuar fazlar. Her faz boyunca endometriyal dokular morfolojik ve fizyolojik değişiklikler sergiliyor. Menstrual siklusun ilk yarısında yükselen östrojen seviyeleri endometriyal hücre proliferasyonunu artırır. Ovulasyonu takiben, luteinize foliküllerden salgılanan progesteron epiteliyal hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Bu noktada endometriyum artık olgunlaşmış ve embriyonun implantasyonu için hazır duruma gelmiştir. Maternal endometriyum menstrual siklusun sadece belirli bir süresi boyunca embriyo implantasyonu için yüksek düzeyde açık olup (reseptif hale gelip), bu süreç implantasyon penceresi olarak bilinmektedir. Klasik olarak, bu süre ovulasyondan sonraki 8-10. günler arasında olup, genellikle 2 veya 3 gün devam eder. Bu klasik tanımlama ilgili klinik çalışmalara dayanarak oluşturulmuş olup (Wilcox, Baird, & Weinberg, 1999), malesef temel araştırma destekleri yeterince yapılmamıştır. Konu hakkında önemli çalışmalar ilk olarak Wilcox ve arkadaşları tarafından yapılarak ovulasyon zamanı, estradiol metaboliti olan estron 3-glukuronid ve progesteron metaboliti olan pregnanediol 3-glukuronidin idrarla atılım seviyelerinin radyoimmunolojik yöntemlerle ölçülmesiyle belirlenmiştir (Wilcox et al., 1999). İlgili araştırmacılar tarafından idrarla atılan hormonların oranları ölçülerek ovulasyonun tayin edilmesi için algoritm üretilmiş ve bu testin lüteinize edici hormonun (LH) en yüksek seviyesinin ölçümüne denk geldiği bildirilmiştir. Fakat uzun süre önce geliştirilen bu yöntemin ne yazık ki, klinik olarak uygulanması mümkün olmamış, günümüzde hala LH seviyeleri ile ovulasyon dönemi tayin edilmektedir (Direito, Bailly, Mariani, & Ecochard, 2013). Endometriyumun klinik değerlendirmesi için altın standart olan yöntem ise uzun zaman önce Noyes ve arkadaşları tarafından histolojik

değerlendirme ölçütleri olarak açıklanmıştır (Noyes, Hertig, & Rock, 1975) ve tanımlamada menstrual siklus boyunca endometriyumun farklı bölgelerinde görülen karakteristik morfolojik bulgular tarif edilmiştir. Bu eşsiz çalışmanın uzun yıllar boyunca literatürde binlerce kez atıf almasına ve endometriyal araştırmalarda tanı aracı olarak dünya çapında kabul edilmiş olmasına rağmen, son on yılda yapılan bazı randomize çalışmalar sadece histolojik analizlerin değerlendirilmesinin endometriyal reseptivitenin tahmin edilmesinde yeterli olmadığını göstermiştir (Coutifaris et al., 2004; Murray et al., 2004). Aslında bu çalışmaların altını çizdiği nokta endometriyal örneklerin objektif analizini sağlayacak yeni teknolojilerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu vurgulamaktır.

Günümüze kadar endometriyal reseptiviteyi tarafsız ve güvenilir bir şekilde belirlemek için herhangi bir moleküler ya da histolojik belirtecin geliştirilememesi konunun tam olarak anlaşılmamasına sebep olmuştur. Bu tür diagnostik kriterlerin yokluğunda endometriyum yetersizliğine bağlı infertilite tedavisi gören hastalara "endometriyum tedavisi için" progesteron veya insan koryonik gonadotropin (hCG) uygulaması yapılarak endometriyal reseptivite desteklenmeye çalışılmış, sonraki süreçte implantasyon için başarı kriteri olarak embriyonun gelişim durumu ve endomertiyumun kalınlığı dikkate alınmıştır. Oysaki tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarını %25'nin nedeni endometriyal faktöre bağlı olup (Ruiz-Alonso et al., 2013), başarılı gebeliğin oluşturulması için klinik açıdan da çok önemlidir. Transkriptomik analizlerle birlikte moleküler biyoloji tekniklerindeki son önemli gelişmeler, insan endometriyumunun gelişiminin genetik açıdan incelenmesine olanak sağlamıştır (Ruiz-Alonso, Blesa, & Simon, 2012). Transkriptomik analizlerle herhangi bir zaman aralığında aktif olan genlerin ekspesyonu mRNA düzeyinde tanımlanmış olup (Galliano & Pellicer, 2014), menstrual siklusun farklı evrelerinde, reseptif faz da dâhil olmakla, farklı gen ekspresyonları ortaya konulmuştur (Horcajadas, Pellicer, & Simon, 2007). Fakat diferansiyel transkriptomik analizler, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalarda uygulanan kontrollü over stimülasyonu (KOS) veya hormon replasman tedavisi (HRT) protokolleri boyunca gen ekspresyonu kalıplarının tanımlanmasında başarısız olmuştur (Altmae et al., 2010; Habermann et al., 2011; Koler et al., 2009). Sonraki çalışmalarla yeni bir metot, endometriyal reseptivite dizini (ERD), geliştirilerek endometriyumun transkriptomik analizlerle moleküler durumu histolojik durumu göz önüne alınmadan değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Genomik ve proteomik analizlerle karşılaştırıldığında, lipidomik analizler şimdiye kadar endometriyumla ilgili yapılan tüm araştırmalarda daha az kullanılmıştır. Diğer taraftan endometriyumun çok önemli lipid içeriğine sahip olması bilinmektedir. Trigliserid ve eikosanidler endometriyumdan salgılanan çok önemli lipid mediatörler arasında sayılmaktalar. Eikosanidlerlerden prostaglandin, thromboksan, lökotrienler, ayrıca endokannabinoidler ve sfingolipidler üremede çok önemli role sahiptirler (Maccarrone, 2009; Mizugishi et al., 2007; Wang & Dey, 2005). Bunlar arasında, özellikle endokannabinoidlerden lizofosfatidik asit (LPA) ve prostaglandinler daha çok araştırılmıştır (Sordelli et al., 2012). Farklı deneysel modellerden alınan sonuçların bir biriyle uyumlu olması lipidlerin implantasyonda kritik önemi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Donör hücreleriyle yapılan in vitro fertilizasyon (IVF) siklusları insanlarda endometriyal reseptivitenin düzenlenmesine kinik açıdan derin bakış açısı geliştirmiş oldu. Gerçekleştirilmiş üremeye yardımcı uygulamalar arasında en yüksek başarı oranına sahip olan vakaların incelenmesi, başarının endometriyumun hormonal hazırlığının iyi optimize edilmesine bağlı olduğunu ortaya koymuştur (Vanderlinden, Degoeij, Dunselman, Erkens, & Evers, 1995). Östrojen ve progesteronun birlikte ardışık tedavi protokolleriyle verilerek implantasyon için endometriumun hazırlandığı girişimlerin daha sonraki incelemeleri endometriyal reseptivitenin mekanizmalarının belirlenmesine net bir bakış açısı getirmiştir. Östrojen ve progesteronun implantasyon başarısının kilit noktası olan endometriyal reseptivitedeki rolünü açıklamadan önce bu iki hormonun moleküler etkilerine bakalım.

Östrojen ve progesteron hormonlarının her ikisi de spesifik, yüksek afiniteli, nükleer reseptörler üzerinden transkripsiyon faktörleri olarak etki eder ve çok sayıda genin ekspresyonunu düzenlerler (Cheung & Kraus, 2010). Fakat bu mekanizma üzerinden önemli olan diğer anahtar nokta ise östrojen ve progesteron reseptörlerinin birden fazla izoformlarının mevcut olmasıdır ki, bu izoformların her birinin genler üzerinde farklı eylemleri bilinmektedir. Farklı fizyolojik durumlarda bu izoformların diferansiyel ekspresyonu steroid hormonların farklı etkilerinin ortaya çıkması ile sonuçlanır.

Her biri ayrı bir genden türetilmiş olmakla birlikte, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β olmak üzere iki adet nükleer östrojen reseptörleri (ESR1 ve ESR2, sırasıyla) mevcuttur. Östrojen reseptörleri yapısal olarak her ne kadar benzer olsalar da, deneysel modellerde farklı etkilere sahip oldukları ve insanlarda görülen hastalıklarda farklı örneklerle ifade edildikleri bildirilmiştir (Bulun et al., 2010; Hewitt & Korach, 2003). Progesteron reseptörlerinin de en az iki izoformları var, progesteron reseptörü A ve progesteron reseptörü B. Östrojen reseptörlerinin aksine progesteron reseptörünün izoformları tek bir genin farklı bölgelerinden alternatif transkripsiyon ve translasyon yöntemleriyle oluşur (Jacobsen & Horwitz, 2012). Konunun daha ileri derecede karmaşıklığı steroid reseptörlerle gen transkripsiyonunda nükleer reseptörlerin etkilerine arabuluculuk yapan ko-aktivatörler ve ko-reseptörler arasında görülmektedir. Ko-aktivatörler ve ko-reseptörlerin ekspresyonu yetişkinlerde gelişimsel ve dinamik bir süreç olup, steroid hormonların ileride görülecek pleiotropik etkilerine zemin hazırlamaktadır. Burada önemli başka bir husus da memeli türler arasında steroid hormon ve ko-aktivatörlerin ekspresyonunda belirgin farklılıklar bulunmasıdır ki, bu da deneysel modellerle klinik izlenimler arasında farklılıkların ortaya çıkmasını önemli derecece açıklamaktadır. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin izoformları DNA'ya sadece çekirdekte kromatinin yapısı açık olduğu zaman bağlanabilir. Belli bir hücre tipi için belirli fizyolojik bir ortamda kromatinin açık ve kapalı alanlarının bulunması da, östrojen ve progesteronun dokuya özgü etkilerinin ortaya çıkmasında başka bir mekanizma olarak devreye girmektedir (Grontved & Hager, 2012). Bu bağlamda, epigenetik mekanizmalar ve mikro RNA ekspresyonunun progesteronun etkilerini değiştirecek önemli araçlar olduğunu da vurgulamak gerekmektedir. Şöyle ki, yapılan ilk çalışmalarla menstrual siklusun fazına bağlı olarak DNA metiltransferaz ve histon modifiye edici enzim ekspresyonunu da içeren epigenetik değişikliklerin görüldüğü (Guo, 2012), siklus boyunca mikro RNA'da siklusla düzenlenen önemli değişikliklerin gözlemlendiği bildirilmiştir (Altmae et al., 2013). Doğrudan genomik etkilerinin yanı sıra östrojen ve progesteronun alışılmış olmayan diğer etkileri i) hızlı şekilde hücrenin plazma membranıyla etkileşimiyle, ii) diğer transkripsiyon faktörleri ile nükleer reseptörlerin etkileşimiyle veya daha az bilinen iii) mRNA stabilitesi yoluyla gerçekleşmektedir. Bütün bu mekanizmaları birlikte ele aldığımızda ise tablo oldukça kompleks olarak karşımıza çıkmaktadır.

Embriyo implantasyonu için önem arz eden endometriyal reseptivite çok kısa zaman aralığını oluşturmakta olup, bu kısa pencere dönemi endometriyumun progesterona maruz kalma süresine denk gelmektedir. Fakat sürecin başarılı olması için ise endometriyumun bu sürecin başında yeteri kadar östrojene maruz kalması şartı da göz ardı edilemez. Bu kısa özel implantasyon aralığıyla ilgili mekanizmalar araştırılırken menstrual siklusun farklı aşamalarında steroid reseptörleri ve onların düzenleyicilerinin ekspresyonunun belirgin bir şekilde değişikliğe uğraması gerçeği de dikkate alınmalıdır. Nitekim sürecin herhangi aşamasında transkripsiyon faktörlerinin yanlış ekspresyonu bu sürecin başarısız olmasında rol alacaktır. Daha önce memelilerle yapılan tüm çalışmalarda östrojen reseptörlerinin endometriyal epitelden embriyo implantasyon sırasında kaybolduğunu gösterilmiştir (Donaghay & Lessey, 2007). İnsanlarda yapılan araştırmalarda ise endometriyum epitelinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin implantasyon penceresi süresinde önemli derecede azaldığı bulunmuştur (Young & Lessey, 2010). Proliferatif fazın

erken ve orta dönemlerinde progesteron reseptörleri A ve B insan endometriyumunun hem epitel hücrelerinde hem de stromal yapılarında kolayca tespit edilirken (Mote, Balleine, McGowan, & Clarke, 2000), sekretuar fazdaki endometriyum epitelinde progesteron reseptörleri A neredeyse tamamen kaybolmuş, progesteron reseptör B'nin ekspresyonu düşük konsantrasyonlarda bulunmuş ve sekretuar fazın ileri dönemlerinde düşüşlerini devam ettirmiştir. Stromada bu süreçler ilginç şekilde farklı yolla devam ediyor, progesteron reseptörü A'nın ekspresyonu siklus boyunca progesteron reseptörü B'den daha yüksek tespit edilirken, hatta bu durum geç sekretuar fazda bile görülmeye devam ediyor. Orta veya geç sekretuar fazda östrojen reseptörleri ve progesteron reseptörü A, progesteron reseptörü B'nin yokluğu veya yetersizliğinde östrojen ve progesteronun siklusun bu fazında görülen etkileri muhtemelen stroma ve aktif epitel kaynaklı parakrin faktörlere bağlıdır. Bu parakrin faktörler estromedinler ve progestomedinler olarak bilinirler. İnsan endometriyumunda olası estromedinler ve progestomedinler insülin benzeri büyüme faktörü-1, heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü 7'dir (Young et al., 2002).

1. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA ÖSTROJENİN ROLÜ

Kadınlarda 4 östrojen hormonu bulunur: östron (E1), östradiol (E2), östriol (E3), östetrol (E4). Bunlar arasında en fazla bulunan ve etkili olan östradioldür. Östrojenler esas olarak overlerde üretilir ve periferik dokularda (özellikle yağ dokusunda) androjenlerin aromatizayonu yoluyla elde edilir. Östrojen endometriyumun epitel ve stroma bileşenlerinde proliferasyona neden olarak, endometriyumda progesteron reseptörlerinin oluşumunu arttırarak, ovulasyon öncesinde pozitif feedback etkisi ile LH salınımıyla ovulasyonu sağlayarak fertiliteye önemli katkıda bulunur. Östrojen ve progesteron reseptörleriyle yapılan moleküler çalışmalar her ne kadar endometriyal reseptivitenin anlaşılmasına bir çerçeve açsa da, bu konuda yapılan fizyolojik ve klinik araştırmalar implantasyon mekanizmalarının aydınlatılmasına deneyimle sabitlenen bilgiler sunuyor. Endometriyum proliferasyonunda östrojenin başlıca role sahip olması çok sayıda yapılan klinik araştırmalarda ve deney hayvanları modellerinde gösterilmiştir. Maalesef östrojenin sekretuar fazda ve implantasyındaki rolleri ise henüz net olarak açıklanamamıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda östrojenin implantasyon aşamasında ve erken gebeliğin desteklenmesinde kritik olduğu bildirilmiştir (Dey et al., 2004). İlginç şekilde, farelerde yapılan çalışmada desidualize olunmuş endometriyumun korpus luteum kaynaklı östrojenlere gerek kalmadan kendi östradiolünü ürettiği bildirilse de (Das et al., 2009), insan endometriyumunda bu mekanizmayı destekleyecek hiçbir somut veri bulunamamıştır. Ayrıca insan endometriyumunda östrojenin sekretuar fazın ortasında gösterdiği etkileri muhtemelen diğer non-steroid östrojen reseptör agonistleri ile meydana gelmektedir. Nitekim eikosanoidlerin, lipoksin A4'ün, östrojen reseptörü agonisti olarak hareket ettiği ve östrojen reseptörlerine bağlandığı son çalışmalarla gösterilmiştir (Russell, Gori, Pellegrini, Kumar, & Canny, 2011). Ancak lipoksin A4'ün insan endometriyumunda olası etkilerini belirlemek için daha fazla çalışma yapılmasına ve konunun aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Fonksiyonel yumurtalık yetmezliği bulunan kadınlarla yapılan araştırmalarda luteal fazda östrojen reseptörlerinin düzenlenmesinde östrojenin fazla öneme sahip olmadığı vurgulanırken, başka bir çalışmada ise östrojen antagonistlerinin uygulanmasının endometriyumun histolojik açıdan olası olgunlaşma belirtilerini oldukça geciktirdiği bildirilmiştir (Fritz, Westfahl, & Graham, 1987). Östrojen antagonistlerinin implantasyonda rolü ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada ise preimplantasyon döneminde östrojen antagonistlerinin uygulanmasının gebelik oluşumunu belirgin bir şekilde azalttığı, fakat tamamen önlemediği bildirilmiştir (Ghosh, De, & Sengupta, 1994). Bu konuda oluşan çelişkili verilerin anlaşılması için, gonadotropin- serbestleştirici hormonun (GnRH) baskılandığı sikluslar takip edilerek, baskılanan hormonun yerine östrojen ve progesteronun değişen dozla-

rıyla idame tedavileri yapılmış (Groll et al., 2009), endometriyum histolojisi geleneksel ve immunboyama metodları izlenerek integrin subunit β, osteopontin, östrogen reseptörü ve progesteron reseptorleri A ve B incelenmiştir. Çalışmanın sonunda ilginç şekilde, estradiol almayan gruplarla fizyolojik veya suprafizyolojik miktarda östradiol alan gruplar arasında farklılık oluşmadığı bildirilmiştir. Bu konuda dikkat çekici başka bir husus ise, östrojen reseptörlerine inhibisyon uygulanan çalışmalarda luteal faz döneminde östrojenin önemi çok fazla vurgulanırken, progesteron replasman tedavisi (östrojen ile veya östrojen olmadan) uygulanan modellerde luteal fazda östrojen gereksiniminin olmadığını bildirilmiştir. Bu konunun olası açıklaması, progesteronun dışarıdan verildiği çalışmalarda progesteronun yumurtalık dışında östrojene dönüşümünün yeterli miktarda olduğu ve bu miktarların endometriyum fonksiyonlarının sürdürülmesine olanak sağlaması düşüncesiyle yapılmıştır. Östradiol antagonistleriyle yapılan çalışmalar bu konuya daha etkili bir vurgu sağlamasa da, primatlarla insan arasındaki farklılıklar konunun tam olarak aydınlatılmasına engel teşkil etmektedir. Fakat bu konuda yapılan klinik izlenimler insan endometriyumunda östrojen agonistleri ve antagonistleri hakkında daha gerçekçi fikir sunmaktadır. Gonadotropin agonistlerinin verilmesinin luteal fazı kısalttığı ve ya luteal faz bozukluklarına neden olduğu iyi bilinmektedir. Böylece, progesteron ve bazen östrojen ile luteal faz desteği sağlanmaktadır. Luteal fazda östrojen takviyesinin faydaları bulunduğu (Farhi et al., 2000; Lukaszuk, Liss, Lukaszuk, & Maj, 2005) ya da hiçbir yararının olmadığı (Fatemi et al., 2007) farklı klinik raporlarla sunulsa da son zamanlarda yapılan sistematik derlemeler daha çok östrojen takviyesinin faydalarını desteklemektedir (Young, 2013).

2. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA PROGESTERONUN ROLÜ

Progestereron menstrual siklusun luteal evresinde önemli miktarda salgılanır. Östrojenin etkilerini bastırarak gebeliğin oluşumunu ve devamlılığını sağlar. Progesteron hormonu başarılı bir implantasyon ve gebeliğin idamesi için kesinlikle gerekli olup, progesteron yetmezliği infertilite gelişiminde önemli yere sahiptir. Ancak progesteron yetmezliğinin tanı yöntemleri ve buna bağlı olarak progesteronun infertilitedeki rolü birçok yönden tartışmalara neden olmaktadır. İnfertilitede luteal faz yetmezlikleriyle ilgili 3 tane önemli faktör bu konunun tam olarak aydınlatılmasına engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan ilki korpus luteumla ilgilidir. Bilindiği üzere korpus luteum tarafından progesteron salınımı pulsatil şekilde olup, aynı zamanda vücuttan atılımı da hızlı şekilde gerçekleşmektedir. Bu da progesteronun serum konsantrasyonunda belirgin dalgalanmalara neden olmaktadır. Serum progesteron seviyelerinde görülen bu hızlı dalgalanmalar progesteron seviyelerinin ölçümlerine de engel teşkil etmektedir. İkinci problem embriyo implantasyonuda önemli faktör olan endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesi için "altın standart" ın mevcut olmamasıdır. Endometriyal reseptivite belirteçlerinin tespiti halen devam etmekte olan süreç olup, yakın gelecekte reseptivite belirteçleriyle ilgili standartların geliştirilmesi konunun daha anlaşılmasına ışık tutacaktır. Progesteronunun infertilitedeki rolünün belirlenmesiyle ilgili üçüncü problem ise, embriyo implantasyonunu düzenleyen mekanizmaların türler arasında farklılık göstermesidir. İnsanlarda endometriyal reseptivitenin araştırılması etik düzenlemeler nedeniyle kısıtlı olup, insan embriyosuyla endometriyal etkileşimlerin in vivo takip edilmesi ise yukarıda gösterilen düzenlenmeler açısından mümkün olmamaktadır. Sağlıklı kadınlarla yapılan bir çalışmada progesteronun fizyolojik (40 mg doz, 15-25 ng/ml kararlı konsantrasyon) ve subfizyolojik dozları (10 mg doz, 4-6 ng/ml kararlı konsantrasyon) verilerek endometriyumda gelişen histolojik bulgular incelenmiş, endometriyal integrinler için immunohistokimyasal metotlar kullanılırken, kabul edilen fonksiyonel belirteçler için de kantitatif gerçek zamanlı PCR analizleri uygulanmıştır (Usadi et al., 2008). Ancak, progesteronun uygulanan dozları arasında çok fazla fark olmasına rağmen, endometriyal yapı ve fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan belirteçlerin hiçbiri gruplar arasında önemli bir fark göstermemiştir. Progesteronun

endometriyum için kritik önemi ve endometriyumun progeterona doz bağımlı yanıtları dikkate alınarak, çalışmaların ilerleyen aşamasında uygulanan doz miktarı azaltılmış ve önemli kabul edilen hem histolojik değişiklikler hem de gen ekspresyonu değişiklikleri kayıt edilmiştir. Bu veriler ışığında normal kadınlarda progesteronun gen ekspresyonu ve histolojik olgunlaşmaya neden olan doz eşiği tanımlanmıştır. Fakat bu eşik klinik açıdan kabul edilen en düşük serum konsantrasyonunun da altında olduğundan, çalışmanın verileri aşağıdaki iki sonuca ulaşılmasını sağlamıştır: (i) yalnızca progesteron eksikliği infertiliteye neden olmamaktadır; (ii) sağlıklı genç kadınlarda sekretuar fazda endometriyumun normal yapı ve işlevi progesteronun geniş aralıktaki konsantrasyonu ile elde edilmektedir. Sonuç olarak şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar cinsiyet steroidlerinin lokal etkilerinin metabolik etkenlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini vurgulamaktadır ve yapılacak yeni çalışmalar lokal metabolik etkenlerin rolünü açığa çıkarmaya yönlendirilmelidir.

3. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA PİNOPODLARIN ROLÜ

Pinopodlar endometriyum epitelinin apikal yüzeyinde birkaç mikrometre genişliğinde, mikrovillus seviyesinde uterusun lümenine çıkıntı oluşturan uzantılardır ((Usadi et al. , 2003). Elektron mikroskobu bu yapıları göstermek için kullanılan en önemli araç olup, pinopod ekspresyonu menstrual siklusun implantasyon penceresi olarak bilinen çok kısa süresiyle sınırlıdır (Aghajanova, Velarde, & Giudice, 2009; Stavreus-Evers, Nikas, Sahlin, Eriksson, & Landgren, 2001). Yapılan farklı çalışmalarda pinopodlar geç sekretuar fazda tespit edilse de, bu dönemde ayır edilen pinopodların siklusa bağlı morfolojik değişimler gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar pinopodların implantasyon döneminde varlığından ziyade daha çok, morfolojik bulgularının önem arz ettiğini göstermektedir. Pinopod bağımlı ekspresyon dizininin siklus boyunca ayırt edilmesi pinopodların implantasyon sürecinin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılmasını zaruri kılmaktadır. Luteal fazın ortasında progesteron seviyelerinde artışın belirlenmesi ve pinopodların siklus boyunca ilk kaybedilmesinin bu döneme rastlaması (Stavreus-Evers et al., 2001; Usadi et al., 2008), pinopodların progesterona bağımlı gelişen yapılar olmasını desteklemektedir. Ayrıca implantasyon sürecinde endometriyal reseptiviteyi belirleyen HOXA-10, homeobox genlerinin ekspresyonu da pinopod gelişiminde önemli rol oynamaktadır. HOXA-10 geni endometriyal stromada proliferasyon ve epitel hücrelerinin morfogenezinin düzenlenmesinde etkilidir. Nitekim HOXA-10 ekspresyonunun bloke edlmesi epiteliyal yüzeyde pinopod sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır (Bagot, Kliman, & Taylor, 2001). Pinopodların rolünün henüz tam aydınlatılmamasına rağmen, blastosist adhezyonu için gerekli reseptörlerin pinopod yüzeyinde bulunacağı varsayımından yola çıkarak, embriyo ile endometriyum arasında tercih edilen etkileşim alanları olarak kabul edilirler. Bu yüzden pinopodların tam araştırılmasının endometriyal reseptivite değerlendirmesi için iyi bir örnek teşkil edeceği düşünülmektedir.

4. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA HÜCRESEL ADHEZYON MOLEKÜLLERİNİN ROLÜ

Endometriyal reseptiviteyi belirlemede endometriyal sıvılar da özel iki nedenle araştırmacıların dikkatini çekmiştir: bunlardan birincisi endometriyal sıvıların içeriğidir. Endometriyal sıvıların moleküler içeriğinin bilinmesi endometriyumun implantasyona uygun olmasını değerlendirmede önemli olmakla birlikte, in vitro fertilizasyonda (İVF) tanı değerine de sahip olabilir. İkinci neden ise blastosist uterus lümenine ulaştığında endometriyumdaki moleküler ortamın tam açıklığa kavuşturulmuş içeriğinin bilinmesidir. Bu dönemde zaruri moleküllerin bilinmesi hem endometriyumun implantasyon için hangi şartlarda reseptif olabileceğini hem de blastosist gelişimi için nasıl uygun olacağını belirlemede tanısal değer olabilir.

4.1. Hücresel adhezyon molekülleri ailesi

Hücresel adhezyon molekülleri (HAM) ailesi, integrinler, kaderinler, selektinler ve immünoglobülinler olarak bilinen dört üyeden oluşur.

4.1.a. İntegrinler

Transmembran glikoproteinlerden oluşan integrinler non-kovalent bağ oluşturan, alfa ve beta alt üniteleri içermektedirler. Alt ünitelerin yapısı incelendiğinde ekstraselüler, transmembran ve hücre içi bölgelere sahip oldukları görülmektedir. Ekstrasellüler bölge integrinlerin ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenleri, kompleman ve diğer hücrelerle etkileşimi için reseptör görevi yapar. Hücre-hücre, hücre- ekstrasellüler matriks adhezyonuyla birçok fizyolojik olaya katılan integrinler embriyo implantasyonunda da önemli rol oynamaktalar (Hynes, 2002). İntegrinlerin çoğunluğu esasen siklus boyunca ayırt edilseler de, bazıları siklus içerisinde farklı dizilim gösterirler. Ekspresyonları luteal fazın ortalarında artan integrinlerin implantasyon penceresini değerlendirmede belirteç olarak kullanılmaları önerilmiş (Lessey et al., 2000) ve insanlarda menstrual siklusun 20-24. günleri arasında α1β1, α4β1 ve αVβ3 integrinlerinin ekspresyonunun birlikte gerçekleştiği, özellikle αVβ3'ün embriyo tutunmasında güçlü bir reseptör olacağı bildirilmiştir (Lessey, 2003). Ayrıca siklusun ortalarından itibaren integrin seviyeleri normal seviyelerde saptanan hastalarda gebelik oranlarının integrin seviyeleri düşük olan hastalara nazaran daha yüksek olması infertilite tedavilerinin takibinde integrinlerin belirteç olarak kullanılmasını önermektedir(Thomas et al., 2003) (Revel et al., 2005). αVβ3 interginlerinin infertilitede, endometriozisde, polikistik over sendromunda, luteal faz yetmezliğinde atipik ekspresyonunu gösteren çalışmaları da göz önüne aldığımızda (Apparao, Lovely, Gui, Lininger, & Lessey, 2002), gelecekte bu proteinin implantasyon süreci için klinik ve araştırma belirteci olarak kullanılmasının umut vaat eden yönleri bulunmaktadır (Achache & Revel, 2006).

4.1.b. Selektinler

Selektinler de HAM ailesine ait glikoproteinlerdir ve P-selektin, L-selektin ve E-selektin olarak farklı şekilleri var. İmplantasyon sürecinde çok önemli rolü olan L-selektinler ekstraselüler, transmembran ve hücre içi bölgelere sahip, oldukça yüksek glikozillenmiş moleküllerdir. Endometriyal epitelde yerleşen L-selektin ligandları sekretuar fazın ortalarında daha yoğun boyanma özellikleri sergilerler (Lai et al., 2005). Trofoblastlarda bulunan L-selektin ile endometriyal L-selektin ligandlarının etkileşimi implantasyon sürecinin başlangıcında çok önemlidir (Fazleabas & Kim, 2003). Fakat günümüze kadar yapılan araştırmalar henüz selektinlerin uterusta adheyzonunun hangi faktörlere bağlı değişiklik gösterdiğini tam olarak açıklayamamaktadır.

4.1.c. Kadhreinler

Kalsiyum bağımlı hücre-hücre adhezyon molekülleri olan kadherinler bu bağlantılarını homofilik etkileşim üzerinden gerçekleştiriler. E-kadherinler epitel hücrelerinin lateral plazma membranlarında transmembran glikoproteinleri olarak bulunurlar. Embriyo gelişiminde gastrulasyon, nörülasyon ve organogeneziste önemli role sahip olan bu moleküller implantasyon sürecine katılımları sayesinde de çok sayıda araştırmaya konu olmuşlar. Fare embriyolarının implantasyon sürecini inceleyen bir çalışma E-kadherin genlerindeki mutasyonların preimplantasyon döneminde yetersizlikleri tetiklediğini göstermiştir (Riethmacher, Brinkmann, & Birchmeier, 1995). İnsan embriyolarının implantasyonunda E-kadherinlerin etkisi tam bilinmese de, bu konuda ekspresyon dizilimlerine dikkat çekilmiş ve özellikle luteal fazda E-kadherin mRNA seviyelerinin yüksek olmasının önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle siklusun sekretuar fazında endometriyum epitelinden kalsiyum ekspresyonunun progesteron tarafından tetiklenmesi ve implantasyon

sürecinde kalsiyum ekspresyonunun çok önem arz etmesi de ayrıca bir detaydır (Kumar et al., 1998; Li, Wang, Armant, Bagchi, & Bagchi, 2002). İlginç bir şeklide E-kadherinlerin endometriyum üzerinde ikili etkilerinin olması dikkat çekicidir. İmplantasyon öncesi E-kadherinlerin ekspresyonu blastosist tutunmasının sağlanması için ne kadar önemli ise, blastosist implantasyonu sırasında epitel yüzeyinde E-kadherinlerin azalması sonucu epitel hücrelerinin birbirinden ayrılması ve sonuç olarak blastosist invazyonunun sağlanması da o kadar önemlidir.

4.1.d. Immunoglobulinler

HAM arasında en geniş aileye sahip olan immunglobulin süper ailesidir. Bu aileye mensup ICAM-1 transmemebran glikoproteini farklı hücre tiplerinin yüzeyinden salgılanmaktadır ve salgı şekli enflamatuar ve non-enflamatuar sitokinler tarafından düzenlenebilmektedir. ICAM-1‘ın adheziv etkileşimleri lenfositlerin transendoteliyal migrasyonu ve çeşitli immünolojik fonksiyonlar için gereklidir. Normal koşullarda insan endometriyumu çok miktarda makrofajlar, T lenfositler ve granüler lökositlerden oluşan lökosit popülasyonuna sahiptir ve bu hücreler desidualizasyon (King, 2000), menstruasyon (Salamonsen & Lathbury, 2000) doğum (Yellon, Mackler, & Kirby, 2003) gibi eylemlerde görev alırlar. Endometriumda ICAM-1 üretilmesi hem epitel hücreleri hem de stromal hücreler tarafından gerçekleşmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıplarında ICAM-1’in rolünü açıklamak için yapılan çalışmalarda luteal faz evresinde hasta ve kontrol grubunda ICAM-1 ekspresyonunun karşılaştırılması hasta grubunda çözünür ICAM-1 seviyelerinin düşük olduğu göstermiştir (Gaffuri et al., 2000).

5. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA MUSİNLERİN ROLÜ

Musinler yüksek molekül ağırlığına sahip treonin veya serine O-bağlı glikoproteinlerdir. İnsanda 14’den fazla musin bildirilmesine rağmen, insan endometriumunda sadece Musin-1 (MUC-1) önemli düzeyde ayırt edilmiştir. Birçok epitel hücresinin apikal yüzeyindeki kalın glikokaliks içinde bulunan musinlerin hücre yüzeyini koruduğu düşünülmektedir. İnsan endometriyumunda da kalın glikokaliks içinde yerleşen MUC-1 muhtemelen embriyonun implantasyon sırasında karşılaştığı ilk moleküllerdendir. MUC-1 blastosistin tutunmasını, implantasyon için uygun lokalizasyon ve zaman oluşmazsa engellemektedir. Östrojenler MUC-1 mRNA ekspersyonunu uyarırken, yüksek progesteron düzeyleri MUC-1 ekspersyonunu önemli derecede düşürerek implantasyonu kolaylaştırırlar ve endometriyal reseptivite oluşumunu desteklerler (Bowen, Bazer, & Burghardt, 1996; HildPetito, Fazleabas, Julian, & Carson, 1996; Surveyor et al., 1995). İlginç bir şeklide preimplantasyon döneminde MUC-1 seviyelerinin, sekretuar fazda arttığı gösterilmişti. Araştırmanın sonuçları implantasyon zamanı MUC-1’in diğer türlerde olduğu gibi insanlarda da inhibitör etki göstereceği fikriyle uyuşmamaktaydı. Fakat daha sonraki araştırmalarda insanlarda implantasyon zamanı MUC-1’in ortadan kaldırılması için yerel etki mekanizmalarının devreye girdiği gösterildi (Thathiah & Carson, 2004). MUC-1’in immonuhistokimyasal ve elektron mikroskobik olarak tayin edilmesine yönelik çalışmalarda MUC-1’in siliyalı hücrelerde daha fazla bulunduğu, aksine uterusun siliyasız hücrelerinde ve pinopodlarda bulunmadığı görüldü (Horne et al., 2002). Bu bilgilere dayanarak pinopodların embiyo ile endometriyum arasında etkileşimde inhibitör olan MUC-1’in de bulunmadığı, implantasyon için ilave alan olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca insanlarda yapılan in-vitro çalışmalar da embriyo tutunma bölgesinde MUC-1’in kaybolduğunu doğrulamıştır (Meseguer et al., 2001). Blastosist tarafından salgılanan bazı maddelerin MUC1’in ortadan kaldırılmasında önemli olduğu fikri de bu bilgileri desteklemektedir (Thathiah & Carson, 2004). Konuyla ilgili çalışılmış proteolitik enzimler MUC1’in proteolizine neden olarak (Thathiah, Blobel, & Carson, 2003), hem endometriyum hem de gelişmekte olan blastosist tarafından salgılanan proinflamatuar sitokinlerden olan TNFα, proteolitik en-

zimlerin ekspresyonunu arttırmak suretiyle, sebat eden MUC1'in yerel olarak ortadan kaldırılmasında çok büyük öneme sahiptir (Thathiah et al., 2004).

6. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA SİTOKİNLERİN ROLÜ

6.1. Lif

Lösemi İnhibitör Faktörü (LİF) IL-6 pleotropik sitokinler ailesine mensup olup, 4 adet α-heliks halkası içermesiyle hematopoetik faktörlerin karakteristik özelliklerine sahiptir. Hücre döngüsü, çoğalması, farklılaşması gibi önemli süreçlere katılımı nedeniyle, LİF'in blastosist gelişimi ve implantasyon süreçlerinde incelenmesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir. LİF hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanarak çeşitli sinyal yolaklarını aktive eder (JaK/Stat, MAP Kinaz ve PI3 - kinaz). Endometriumun progesteronun etkilerine maruz kaldığı sekretuar fazda, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda her ne kadar progesteronun LİF ekspresyonu üzerine doğrudan etkisi gösterilmese de, bu dönemde LİF ekspresyonunun en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir (Hombach-Klonisch, Pocar, Kietz, & Klonisch, 2005). Progesteron antagonistlerinin in-vivo uygulandığı araştırmalarda tahmini implantasyon sürecinde endometriyal LİF ekspresyonunun azalması da bu bulguları destekler niteliktedir. Endometriyal epitel hücre kültüründe hCG, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve IGF-2 LİF salınımını doz-bağımlı bir şekilde uyarmaktadır (Perrier d'Hauterive et al., 2004). Açıklanamayan infertiliteye sahip hastalarda proliferatif fazdan sekretuar faza geçiş evresinde LİF ekspresyonunun oldukça zayıf artışı bildirilmiştir (Steck et al., 2004).

Salin İnfüzyon Sonohisterografisi (SİS) steril serum fizyolojik solüsyonunun endometriyal lümene transservikal infüzyonunu sağlar. Bu yöntem uterus biyopsisinden basit, hızlı ve minimal invaziv olması nedeniyle daha avantajlı yöntemdir. Bu nedenle yöntemin implantasyon başarısızlıklarının tanısında farklı bir araç olarak kullanılması son zamanlarda önerilmektedir (Olivennes et al., 2002). Yakın zamanlarda yapılan araştırmalarda endometriyumun değerlendirilmesinde mükemmel bir yöntem olan Salin İnfüzyon Sonohisterografiyle implantasyon başarısızlıkları ile takip edilen hastaların endometriyumları incelenmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda farklı türlerde ve klinik çalışmalarda tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları ile takip edilen hastalarda endometriyal reseptiviteyi arttırmak için rekombinant insan LİF (r-hLIF) uygulanmasından (Brinsden et al., 2003) sonra Salin İnfüzyon Sonohisterografisinde değerlendirilen sonuçların olumlu olması, LİF'in implantasyondaki önemli rolü de göz önüne alınarak gelecekteki çalışmalarda r-hLIF uygulamasının daha detaylı araştırılmasına ışık tutmaktadır.

6.2. IL-6

IL-6 çok fazla etkilere sahip sitokindir. İnsan endometriyumunda IL-6 luteal fazda en yüksek seviyelerde tespit edilmiş, sekretuar fazın ortalarına doğru kademeli bir şeklide artarken fazın sonuna doğru azaldığı görülmüştür (von Wolff et al., 2002). İmplantasyon penceresi aralığında tespit edilebilir immünreaktivite gösteren IL-6 sekretuar fazdaki endometriyumun epitel ve stromal hücrelerinde belirgin şekilde ayırt edilir. IL-6 reseptörleri sadece endometriyumda değil, aynı zamanda blastosist ve trofoblastlarda da bulunmaktadır. IL-6'nın implantasyon penceresi sırasında maksimum düzeyde eksprese edilmesi, reseptörlerinin hem blastosist hem de endometriyumda bulunması preimplantasyon döneminde IL-6'nın endometriyum üzerinde parakrin etkilerini desteklemektedir. Fakat farelerde IL-6 genlerinin hasarına yol açan çalışma modelinde implantasyon sürecinde olumsuzluğun gösterilmemesi IL-6'nın implantasyonda önemli olduğu fakat gerekli temel molekül olmadığını da düşündürmektedir (Salamonsen, Dimitriadis, & Robb, 2000).

6.3. IL-1

Enflamatuar ve immünolojik yanıtlarda anahtar rol oynayan IL-1 3 polipeptid içermektedir: IL-1α, IL-1β ve IL-1 reseptör antagonisti olan IL-1ra. IL-1 'in implantasyon süreciyle ilişkisi birçok çalışmayla incelenmiştir. Endometriyal epitel hücre kültürüne IL-1 ilave edilmesi hem integrin β3 ekspresyonunun artmasına hem de blastosistin implantasyon olasılığının artışına neden olmaktadır. Ayrıca IL-1β leptin sekresyonunu ve leptin reseptörü Ob-R sayısının artışını uyarmaktadır. İlginç bir şekilde leptin de integrin β3 ekspresyonunun artışını IL-1 ailesinin bileşenleri kadar tetiklemektedir (Gonzalez & Leavis, 2001). Mononükleer fagositik sisteme mensup makrofajlar menstrual siklusun bütün fazları boyunca endometriyumda tespit edilen IL-1'in önemli kaynağıdırlar. Siklusun özellikle luteal fazında IL-1 ekspresyonu en yüksek düzeyde bulunur. IL-1 antagonisti uygulamasının implantasyon penceresinin süresini azalttığı bildirilmiş ve bu konuda farklı bir hipotez ileri sürülmüştür. Bu hipoteze göre IL-1 antagonisti reseptör sayısının azalması IL-1 inhibisyonunu hafifleterek preimplantasyon döneminde etkilerini arttırır (Boucher, Kharfi, Al-Akoum, Bossu, & Akoum, 2001).

7. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA PROSTAGLANDİNLERİN ROLÜ

Embriyonun endometriyuma tutunması ve invazyonu maternal vasküler sistemle embriyo arasında bağlantı oluşturduğundan, implantasyon süreci proinflamatuar bir yanıt olarak düşünülebilir. Birçok türde bu süreç implantasyon bölgesinde vasküler geçirgenliğin artışı ile karakterizedir ve bu süreçte vazoaktif ajan olarak prostaglandinlerin önemli rol oynadığı daha önceden ileri sürülse de, sonradan prostaglandinlerin başarılı implantasyon için zaruri olduğu açıklanmıştır (Hama et al., 2007b; Song et al., 2002b). Eikozanoidler ailesinden olan prostaglandinler araşidonik asit metabolizmasının son ürünleridir ve membran fosfolipidlerinden iki ardışık reaksiyonla oluşur. Hücre içi prostaglandin biyosentezi membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aracılığıyla araşidonik asit (AA) oluşumuyla başlar, AA siklooksijenazlarla (COX1-COX2 sırasyıla) oksidasyon yoluyla daha sonra prostaglandinlere dönüşür. PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ ve prostasiklin (PGI_2) olmak üzere prostaglandinlerin dört üyesi bulunmaktadır. Prostaglandin sentezine katılan enzimlerdeki yetersizlik prostaglandin üretiminin az veya tamamen olmaması sayesinde implantasyon hasarıyla da ilişkilendirilmiş (Song et al., 2002a), ekzojen olarak prostaglandin uygulanmasının implantasyonu düzenlediği bildirilmiştir (Song et al., 2002a; Ye et al., 2005). PGE_2 sentezinin sekretuar fazda gittikçe azalması PGE_2'nin siklusun proliferatif fazında daha etkili olduğunu düşündürmektedir (Milne, Perchick, Boddy, & Jabbour, 2001). Diğer prostaglandinlerin de vasküler fonksiyonlarda, epiteliyal hüce proliferasyonunda (Milne & Jabbour, 2003), menstrual siklus değişikliklerinde (Battersby, Critchley, de Brum-Fernandes, & Jabbour, 2004) önemi her ne kadar vurgulansa da, kusurlu prostaglandin ekspresyonunun fertiliteyi etkilediği kanıtı henüz bulunmamaktadır. Prostaglandin yetmezliği olan fareler fertil özelliklerini korusalar da, insanlarda prostaglandinlerin implantasyon penceresini etkilediği ve gelecekte yapılacak çalışmaların bu konuyu aydınlatacağı düşünülmektedir. İnsan endometriyumunda prostaglandin üretimi oksitosin tarafından düzenlenmektedir. İn vitro çalışmalarda oksitosinin prostaglandin üretimini uyarıcı etkisinin progesterona bağlı geliştiği gösterilmiştir (Kotani, Iwase, Ando, & Mizutani, 2005). Ayrıca endometriyal reseptivitede önemli rolü olan IL-1, prostoglandin ekspresyonunu COX-2 üretimini arttırarak göstermektedir. Endometriyal hücrelerden yetersiz prostaglandin üretimi IVF uygulana hastalarda tekrarlayan implantasyon başarısızlığı ile bağlantılı bulunmuştur (Achache, Tsafrir, Prus, Reich, & Revel, 2010). İnsan endomertiyumunda prostaglandin ekspresyonu kapsamlı şekilde ifade edilmeye çalışılsa da, bu bilgiler klinik gözlemleri açıklamak için henüz yeterli değil. Biyolojik sıvılarda bulunan belirteçlerin

tanıda invaziv tanı yöntemlerinin yerine alternatif olarak kullanılması gittikçe rağbet görmektedir. Endomertiyal epitel hücreleri tarafından salgılanan endometriyal sıvıda PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$'nın olası biyomarkır olarak araştırılması gelecekte bu prostaglandinlerin endometriyal reseptiviteyi belirlemede belirteç olarak kullanılmasını vaat etmekledir (Vilella et al., 2013).

8. EMBRİYO İMPLANTASYONUNDA LİZOFOSFATİDİK ASİDİN ROLÜ

Lizofosfatidik asit (LPA) fosforilize lipitlerden olup, hücre yüzeyinde G protein reseptörlerine bağlanarak hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, adhezyon gibi oldukça farklı eylemlerin ortaya çıkmasına neden olur. LPA lizofosfatidilkolinin hidroliziyle oluşmaktadır. LPA sinyal yolaklarının incelenmesi onun fertilitede önemli yere sahip olduğunu göstermektedir (Sheng, Yung, Chen, & Chun, 2015). Dişi genital sistemde LPA mRNA ekspresyonu ovulasyondan sonra görülen granulosa-lutein hücreleri tarafından yapılır. LPA reseptörlerinin bozukluğu implantasyon sürecinin uzamasına ve embriyo gelişiminde bozukluğa neden olmaktadır (Ye et al., 2005). Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar LPA'nın endometriyuma parakrin/otokrin etkilerinin olduğunu, emdometriyal reseptivitede etkili genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir (Boruszewska et al., 2017).Ovaryum ve uterus dokularında LPA sinyal yolaklarının incelenmesi LPA'nın preimplantasyon döneminde olmakla birlikte embriyo ile endometriyum arasındaki etkileşimde de direk rol oynadığını göstermektedir. Üstelik LPA'nın reprodüktif sistemdeki etkileri bununla sınırlı kalmayıp, yumurta maturasyonu, fertilizasyon olaylarında da güçlü bir etkiye sahiptir (Boruszewska, Sinderewicz, Kowalczyk-Zieba, Grycmacher, & Woclawek-Potocka, 2016; Hinokio et al., 2002). Preimplantasyon döneminde endometriyum epitel hücrelerinden yüksek düzeyde salgılanan LPA erken gebelik döneminde de çok önemlidir (Ye et al., 2005). Farelerde yapılan çalışmalarda LPA'nın COX-2 uyarısıyla blastosist implantasyonunu etkilediği gösterilmiştir (Wei, Clair, Fu, Stratton, & Nieman, 2009). LPA reseptör yetmezliği olan farelere prostaglandin uygulaması sonrasında LPA eksikliğine bağlı gelişen bulguların kısmen iyileştiğini bildirilmiştir (Hama et al., 2007a). Embriyo gelişiminin erken döneminde LPA aracılı sinyal yolaklarının aktive olması embriyo- maternal etkileşimi arttırarak aynı zamanda embriyo gelişimini de desteklemektedir (Torres et al., 2014). Farklı türlerde implantasyon penceresi döneminde gelişmekte olan embriyo tarafından interferon tau (IFNτ) salgılanması, endometriyumda luteolitik mekanizmaları önlemek için en yüksek düzeye ulaşır(Bazer et al., 2010; Spencer, Johnson, Bazer, & Burghardt, 2007). Aynı sürede LPA düzeylerinin yüksek olması bu süreçte hem endometriyal değişimleri hem de embriyo gelişimini destekler. Bahsedilen sürede internal sinyal yolaklarıyla LPA ve IFNτ arasındaki modülatörlerin araştırılması konunun daha net anlaşılmasına neden olacaktır. Sığır endometriyumunda LPA, PGE_2 salgılanmasını ve PGE_2/ $PGF_{2\alpha}$ oranını arttırarak embriyo gelişimi için endometriyum değişimlerini dolaylı yoldan etkiler (Woclawek-Potocka, Brzezicka, & Skarzynski, 2009). LPA' nın embriyo gelişimini doğrudan etkilemesi ve ya bu etkilerini endometriyal dokuları değişime uğratarak dolaylı yoldan yapması birçok çalışmanın araştırma konusu olup, konuyla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

Yukarıda sıralanan bütün etkenler de dikkate alındığında endomeriyel reseptivitenin aydınlatılmasının infertilite başarısızlıklarını aradan kaldırmada önemli bir araç olduğu düşünülmektedir. Gelecekte yapılacak klinik öncesi ve klinik araştırmalar embriyo implantasyonu için endometriyumda gelişen olaylar dizinini daha detaylı anlamaya yardımcı olacaktır. Bu araştırmalardan elde edilen bilgiler de aynı zamanda kadın infertilitesinin tedavi başarısını arttıracaktır. Bu konuda yapılan in-vivo araştırmalarda embriyo kültür sıvılarına veya endometriyal sıvılara adhezyonu arttıran faktörler eklenerek, tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında başarı oranı arttırılmaya çalışılmaktadır. İmplantasyon sürecini inceleyen araştırmalar çoğunlukla hayvan deneylerinden oluştu-

ğundan ve bu araştırmaların sonuçlarının insanlarda implantasyon süreciyle her zaman uyumlu olmadığından, endometriyal biyopsi örneklerinin ağırlıkla moleküler yönden incelenmesi insanlarda implantasyon sürecine ışık tutacaktır. Ayrıca embriyo- endometriyum etkileşimini daha detaylı öğrenmek için geliştirilecek fonksiyonel in-vitro sistemler de, bu süreçte yer alan moleküller arasındaki mevcut etkileşimleri detaylı şekilde tanımlamaya yardımcı olacaktır. Değerlendirme sonrası en iyi kalite embriyo transferi sağlayan tekrarlayan denemelerde, bugüne kadar yapılan sadece birkaç yöntemle implantasyon başarısızlıkları tedavi edilmeye çalışılmıştır. Mevcut çalışmaların hiçbiri luteal fazın progesteron uygulamasıyla desteklenmesi dışında, implantasyon artışı veya gebelik oranlarında etkin veri sunmamaktadır. Bu yüzden ileride yapılacak çalışmalar endometriyumun sadece karakteristik morfolojik bulgularının değil, aynı zamanda fonksiyonel bulgularının da açığa çıkarılmasına yönelik olmalıdır. Bu araştırmalar doğrultusunda elde bilgiler embriyo implantasyonunun en iyi şekilde sağlanması için araştırmacılara yeni tedavi ölçütleri geliştirmede yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update, 12*(6), 731-746. doi:10.1093/humupd/dml004
2. Achache, H., Tsafrir, A., Prus, D., Reich, R., & Revel, A. (2010). Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility, 94*(4), 1271-1278. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1668
3. Aghajanova, L., Velarde, M. C., & Giudice, L. C. (2009). The Progesterone Receptor Coactivator Hic-5 Is Involved in the Pathophysiology of Endometriosis. *Endocrinology, 150*(8), 3863-3870. doi:10.1210/en.2009-0008
4. Altmae, S., Martinez-Conejero, J. A., Esteban, F. J., Ruiz-Alonso, M., Stavreus-Evers, A., Horcajadas, J. A., & Salumets, A. (2013). MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reproductive Sciences, 20*(3), 308-317. doi:10.1177/1933719112453507
5. Altmae, S., Martinez-Conejero, J. A., Salumets, A., Simon, C., Horcajadas, J. A., & Stavreus-Evers, A. (2010). Endometrial gene expression analysis at the time of embryo implantation in women with unexplained infertility. *Molecular Human Reproduction, 16*(3), 178-187. doi:10.1093/molehr/gap102
6. Apparao, K. B. C., Lovely, L. P., Gui, Y. T., Lininger, R. A., & Lessey, B. A. (2002). Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biology of Reproduction, 66*(2), 297-304. doi:DOI 10.1095/biolreprod66.2.297
7. Bagot, C. N., Kliman, H. J., & Taylor, H. S. (2001). Maternal Hoxa10 is required for pinopod formation in the development of mouse uterine receptivity to embryo implantation. *Dev Dyn, 222*(3), 538-544. doi:10.1002/dvdy.1209
8. Battersby, S., Critchley, H. O. D., de Brum-Fernandes, A. J., & Jabbour, H. N. (2004). Temporal expression and signalling of prostacyclin receptor in the human endometrium across the menstrual cycle. *Reproduction, 127*(1), 79-86. doi:10.1530/rep.1.00038
9. Bazer, F. W., Wu, G., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., & Bayless, K. (2010). Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Mol Hum Reprod, 16*(3), 135-152. doi:10.1093/molehr/gap095
10. Boruszewska, D., Kowalczyk-Zieba, I., Sinderewicz, E., Grycmacher, K., Staszkiewicz, J., & Woclawek-Potocka, I. (2017). The effect of lysophosphatidic acid together with interferon tau on the global transcriptomic profile in bovine endometrial cells. *Theriogenology, 92*, 111-120. doi:10.1016/j.theriogenology.2017.01.021

11. Boruszewska, D., Sinderewicz, E., Kowalczyk-Zieba, I., Grycmacher, K., & Woclawek-Potocka, I. (2016). Studies on lysophosphatidic acid action during in vitro preimplantation embryo development. *Domest Anim Endocrinol, 54*, 15-29. doi:10.1016/j.domaniend.2015.08.003
12. Boucher, A., Kharfi, A., Al-Akoum, M., Bossu, P., & Akoum, A. (2001). Cycle-dependent expression of interleukin-1 receptor type II in the human endometrium. *Biology of Reproduction, 65*(3), 890-898. doi:DOI 10.1095/biolreprod65.3.890
13. Bowen, J. A., Bazer, F. W., & Burghardt, R. C. (1996). Spatial and temporal analyses of integrin and Muc-1 expression in porcine uterine epithelium and trophectoderm in vivo. *Biology of Reproduction, 55*(5), 1098-1106. doi:DOI 10.1095/biolreprod55.5.1098
14. Brinsden, P. R., Ndukwe, G., Engrand, P., Pinkstone, S., Lancaster, S., Macnamee, M. C., & De Moustier, B. (2003). Does recombinant human leukaemia inhibitory factor improve implantation in women with recurrent failure of assisted reproduction treatment? *Human Reproduction, 18*, 18-18.
15. Bulun, S. E., Cheng, Y. H., Pavone, M. E., Xue, Q., Attar, E., Trukhacheva, E., . . . Kim, J. J. (2010). Estrogen Receptor-beta, Estrogen Receptor-alpha, and Progesterone Resistance in Endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine, 28*(1), 36-43. doi:10.1055/s-0029-1242991
16. Carson, D. D., Bagchi, I., Dey, S. K., Enders, A. C., Fazleabas, A. T., Lessey, B. A., & Yoshinaga, K. (2000). Embryo implantation. *Dev Biol, 223*(2), 217-237. doi:10.1006/dbio.2000.9767
17. Cha J, V. F., Dey S K, Simón C. (2013). *Molecular Interplay in Successful Implantation: Ten Critical Topics in Reproductive Medicine - A Sponsored Supplement to Science*. Retrieved from Washington, DC:
18. Cheung, E., & Kraus, W. L. (2010). Genomic Analyses of Hormone Signaling and Gene Regulation. *Annual Review of Physiology, 72*, 191-218. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135840
19. Coutifaris, C., Myers, E. R., Guzick, D. S., Diamond, M. P., Carson, S. A., Legro, R. S., . . . Medicin, N. N. C. (2004). Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertility and Sterility, 82*(5), 1264-1272. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.03.069
20. Das, A., Mantena, S. R., Kannan, A., Evans, D. B., Bagchi, M. K., & Bagchi, I. C. (2009). De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A, 106*(30), 12542-12547. doi:10.1073/pnas.0901647106
21. Dey, S. K., Lim, H., Das, S. K., Reese, J., Paria, B. C., Daikoku, T., & Wang, H. (2004). Molecular cues to implantation. *Endocr Rev, 25*(3), 341-373. doi:10.1210/er.2003-0020
22. Direito, A., Bailly, S., Mariani, A., & Ecochard, R. (2013). Relationships between the luteinizing hormone surge and other characteristics of the menstrual cycle in normally ovulating women. *Fertility and Sterility, 99*(1), 279-U338. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.047
23. Donaghay, M., & Lessey, B. A. (2007). Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med, 25*(6), 461-475. doi:10.1055/s-2007-991044
24. Evans, J., & Salamonsen, L. A. (2012). Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord, 13*(4), 277-288. doi:10.1007/s11154-012-9223-7
25. Farhi, J., Weissman, A., Steinfeld, Z., Shorer, M., Nahum, H., & Levran, D. (2000). Estra-

diol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility, 73*(4), 761-766. doi:Doi 10.1016/S0015-0282(99)00632-9

26. Fatemi, H. M., Camus, M., Kolibianakis, E. M., Tournaye, H., Papanikolaou, E. G., Donoso, P., & Devroey, P. (2007). The luteal phase of recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles during supplementation with progesterone or progesterone and estradiol. *Fertility and Sterility, 87*(3), 504-508. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.07.152
27. Fazleabas, A. T., & Kim, J. J. (2003). What makes an embryo stick? *Science, 299*(5605), 355-356. doi:DOI 10.1126/science.1081277
28. Fritz, M. A., Westfahl, P. K., & Graham, R. L. (1987). The Effect of Luteal Phase Estrogen Antagonism on Endometrial Development and Luteal Function in Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 65*(5), 1006-1013. doi:DOI 10.1210/jcem-65-5-1006
29. Gaffuri, B., Airoldi, L., Di Blasio, A. M., Vigano, P., Miragoli, A. M., Santorsola, R., & Vignali, M. (2000). Unexplained habitual abortion is associated with a reduced endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule-1 in the luteal phase of the cycle. *European Journal of Endocrinology, 142*(5), 477-480. doi:DOI 10.1530/eje.0.1420477
30. Galliano, D., & Pellicer, A. (2014). MicroRNA and implantation. *Fertility and Sterility, 101*(6), 1531-1544. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.023
31. Ghosh, D., De, P., & Sengupta, J. (1994). Luteal-Phase Ovarian Estrogen Is Not Essential for Implantation and Maintenance of Pregnancy from Surrogate Embryo-Transfer in the Rhesus-Monkey. *Human Reproduction, 9*(4), 629-637. doi:DOI 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138561
32. Gonzalez, R. R., & Leavis, P. (2001). Leptin upregulates beta 3-integrin expression and interleukin-1 beta upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine, 16*(1), 21-28. doi:Doi 10.1385/Endo:16:1:21
33. Groll, J. M., Usadi, R. S., Lessey, B. A., Lininger, R., Young, S. L., & Fritz, M. A. (2009). Effects of variations in serum estradiol concentrations on secretory endometrial development and function in experimentally induced cycles in normal women. *Fertility and Sterility, 92*(6), 2058-2061. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.06.018
34. Grontved, L., & Hager, G. L. (2012). Impact of chromatin structure on PR signaling: transition from local to global analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology, 357*(1-2), 30-36. doi:10.1016/j.mce.2011.09.006
35. Guo, S. W. (2012). The endometrial epigenome and its response to steroid hormones. *Molecular and Cellular Endocrinology, 358*(2), 185-196. doi:10.1016/j.mce.2011.10.025
36. Habermann, J. K., Bundgen, N. K., Gemoll, T., Hautaniemi, S., Lundgren, C., Wangsa, D., . . . Ried, T. (2011). Genomic instability influences the transcriptome and proteome in endometrial cancer subtypes. *Molecular Cancer, 10*. doi:Artn 132
37. 10.1186/1476-4598-10-132
38. Hama, K., Aoki, J., Inoue, A., Endo, T., Amano, T., Motoki, R., . . . Arai, H. (2007a). Embryo spacing and implantation timing are differentially regulated by LPA3-mediated lysophosphatidic acid signaling in mice. *Biol Reprod, 77*(6), 954-959. doi:10.1095/biolreprod.107.060293

39. Hama, K., Aoki, J., Inoue, A., Endo, T., Amano, T., Motoki, R., . . . Arai, H. (2007b). Embryo spacing and implantation timing are differentially regulated by LPA3-mediated lysophosphatidic acid signaling in mice. *Biology of Reproduction, 77*(6), 954-959. doi:10.1095/biolreprod.107.060293

40. Hewitt, S. C., & Korach, K. S. (2003). Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors alpha and beta in reproductive tissues. *Reproduction, 125*(2), 143-149.

41. HildPetito, S., Fazleabas, A. T., Julian, J., & Carson, D. D. (1996). Mucin (Muc-1) expression is differentially regulated in uterine luminal and glandular epithelia of the baboon (Papio anubis). *Biology of Reproduction, 54*(5), 939-947. doi:DOI 10.1095/biolreprod54.5.939

42. Hinokio, K., Yamano, S., Nakagawa, K., Iraharaa, M., Kamada, M., Tokumura, A., & Aono, T. (2002). Lysophosphatidic acid stimulates nuclear and cytoplasmic maturation of golden hamster immature oocytes in vitro via cumulus cells. *Life Sciences, 70*(7), 759-767.

43. Hombach-Klonisch, S., Pocar, P., Kietz, S., & Klonisch, T. (2005). Molecular actions of polyhalogenated arylhydrocarbons (PAHs) in female reproduction. *Current Medicinal Chemistry, 12*(5), 599-616. doi:Doi 10.2174/0929867053362857

44. Horcajadas, J. A., Pellicer, A., & Simon, C. (2007). Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Human Reproduction Update, 13*(1), 77-86. doi:10.1093/humupd/dml046

45. Horne, A. W., White, J. O., Lalani, E. N., Mobberley, M. A., Margara, R. A., Trew, G. H., & Ryder, T. A. (2002). Analysis of epitopes on endometrial epithelium by scanning immunoelectron microscopy. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 292*(1), 102-108. doi:10.1006/bbrc.2002.6624

46. Hynes, R. O. (2002). Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell, 110*(6), 673-687.

47. Jacobsen, B. M., & Horwitz, K. B. (2012). Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Molecular and Cellular Endocrinology, 357*(1-2), 18-29. doi:10.1016/j.mce.2011.09.016

48. King, A. (2000). Uterine leukocytes and decidualization. *Human Reproduction Update, 6*(1), 28-36. doi:DOI 10.1093/humupd/6.1.28

49. Koler, M., Achache, H., Tsafrir, A., Smith, Y., Revel, A., & Reich, R. (2009). Disrupted gene pattern in patients with repeated in vitro fertilization (IVF) failure. *Human Reproduction, 24*(10), 2541-2548. doi:10.1093/humrep/dep193

50. Kotani, Y., Iwase, A., Ando, H., & Mizutani, S. (2005). Oxytocin-induced prostaglandin E-2 (PGE(2)) synthesis is regulated by progesterone via oxytocinase in Ishikawa cells. *Hormone and Metabolic Research, 37*(1), 4-9. doi:10.1055/s-2005-861022

51. Kumar, S., Zhu, L. J., Polihronis, M., Cameron, S. T., Baird, D. T., Schatz, F., . . . Bagchi, I. C. (1998). Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 83*(12), 4443-4450. doi:DOI 10.1210/jc.83.12.4443

52. Lai, T. H., Shih, I. M., Vlahos, N., Ho, C. L., Wallach, E., & Zhao, Y. L. (2005). Differential expression of L-selectin ligand in the endometrium during the menstrual cycle. *Fertility and Sterility, 83*, 1297-1302. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.040

53. Lessey, B. A. (2003). Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception. *Steroids, 68*(10-13), 809-815. doi:10.1016/j.steroids.2003.09.004

54. Lessey, B. A., Castelbaum, A. J., Wolf, L., Greene, W., Paulson, M., Meyer, W. R., & Fritz, M. A. (2000). Use of integrins to date the endometrium. *Fertility and Sterility, 73*(4), 779-787. doi:Doi 10.1016/S0015-0282(99)00604-4

55. Li, Q. X., Wang, J., Armant, D. R., Bagchi, M. K., & Bagchi, I. C. (2002). Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *Journal of Biological Chemistry, 277*(48), 46447-46455. doi:10.1074/jbc.M203555200

56. Lukaszuk, K., Liss, J., Lukaszuk, M., & Maj, B. (2005). Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility, 83*(5), 1372-1376. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.055

57. Maccarrone, M. (2009). Endocannabinoids: Friends and foes of reproduction. *Progress in Lipid Research, 48*(6), 344-354. doi:10.1016/j.plipres.2009.07.001

58. Meseguer, M., Aplin, J. D., Caballero-Campo, P., O'Connor, J. E., Martin, J. C., Remohi, J., . . . Simon, C. (2001). Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biology of Reproduction, 64*(2), 590-601. doi:DOI 10.1095/biolreprod64.2.590

59. Milne, S. A., & Jabbour, H. N. (2003). Prostaglandin (PG) F(2 alpha) receptor expression and signaling in human endometrium: Role of PGF(2 alpha) in epithelial cell proliferation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88*(4), 1825-1832. doi:10.1210/jc.2002-021368

60. Milne, S. A., Perchick, G. B., Boddy, S. C., & Jabbour, H. N. (2001). Expression, localization, and signaling of PGE(2) and EP2/EP4 receptors in human nonpregnant endometrium across the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86*(9), 4453-4459. doi:DOI 10.1210/jc.86.9.4453

61. Mizugishi, K., Li, C. L., Olivera, A., Bielawski, J., Bielawska, A., Deng, C. X., & Proia, R. L. (2007). Maternal disturbance in activated sphingolipid metabolism causes pregnancy loss in mice. *Journal of Clinical Investigation, 117*(10), 2993-3006. doi:10.1172/Jci30674

62. Mote, P. A., Balleine, R. L., McGowan, E. M., & Clarke, C. L. (2000). Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma. *Hum Reprod, 15 Suppl 3*, 48-56.

63. Murray, M. J., Meyer, W. R., Zaino, R. J., Lessey, B. A., Novotny, D. B., Ireland, K., . . . Fritz, M. A. (2004). A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertility and Sterility, 81*(5), 1333-1343. doi:10.1016/j.fernstert.2003.11.030

64. Noyes, R. W., Hertig, A. T., & Rock, J. (1975). Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol, 122*(2), 262-263.

65. Olivennes, F. J., Ledee-Bataille, N., Samama, M., Taupin, J. L., Chaouat, G., & Frydman, R. (2002). Assessment of endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) levels by uterine flushing at the time of egg retrieval in IVF-ET. *Fertility and Sterility, 78*(3), S119-S120. doi:Doi 10.1016/S0015-0282(02)03696-8

66. Perrier d'Hauterive, S., Charlet-Renard, C., Berndt, S., Dubois, M., Munaut, C., Goffin, F., . . . Geenen, V. (2004). Human chorionic gonadotropin and growth factors at the embryonic-endometrial interface control leukemia inhibitory factor (LIF) and interleukin 6 (IL-6) secretion by human endometrial epithelium. *Human Reproduction, 19*(11), 2633-2643. doi:10.1093/humrep/deh450

67. Revel, A., Koler, M., Prus, D., Tsafrir, A., Laufer, N., & Reich, R. (2005). Implementation of integrin beta(3) level as predictor of implantation in an IVF program. *Fertility and Sterility, 84*, S144-S144. doi:DOI 10.1016/j.fertnstert.2005.07.352

68. Riethmacher, D., Brinkmann, V., & Birchmeier, C. (1995). A Targeted Mutation in the Mouse E-Cadherin Gene Results in Defective Preimplantation Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92*(3), 855-859. doi:DOI 10.1073/pnas.92.3.855

69. Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., Diaz-Gimeno, P., Gomez, E., Fernandez-Sanchez, M., Carranza, F., . . . Simon, C. (2013). The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility, 100*(3), 818-824. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.004

70. Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., & Simon, C. (2012). The genomics of the human endometrium. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease, 1822*(12), 1931-1942. doi:10.1016/j.bbadis.2012.05.004

71. Russell, R., Gori, I., Pellegrini, C., Kumar, R., & Canny, G. O. (2011). Lipoxin A4 Is a Novel Estrogen Receptor Agonist. *Inflammation Research, 60*, 117-117.

72. Salamonsen, L. A., Dimitriadis, E., & Robb, L. (2000). Cytokines in implantation. *Seminars in Reproductive Medicine, 18*(3), 299-310. doi:DOI 10.1055/s-2000-12567

73. Salamonsen, L. A., & Lathbury, L. J. (2000). Endometrial leukocytes and menstruation. *Human Reproduction Update, 6*(1), 16-27. doi:DOI 10.1093/humupd/6.1.16

74. Sheng, X., Yung, Y. C., Chen, A., & Chun, J. (2015). Lysophosphatidic acid signalling in development. *Development, 142*(8), 1390-1395. doi:10.1242/dev.121723

75. Song, H., Lim, H., Paria, B. C., Matsumoto, H., Swift, L. L., Morrow, J., . . . Dey, S. K. (2002a). Cytosolic phospholipase A2alpha is crucial [correction of A2alpha deficiency is crucial] for 'on-time' embryo implantation that directs subsequent development. *Development, 129*(12), 2879-2889.

76. Song, H., Lim, H., Paria, B. C., Matsumoto, H., Swift, L. L., Morrow, J., . . . Dey, S. K. (2002b). Cytosolic phospholipase A(2)alpha is crucial for 'on-time' embryo implantation that directs subsequent development (vol 129, pg 2879, 2002). *Development, 129*(15), 3761-3761.

77. Sordelli, M. S., Beltrame, J. S., Cella, M., Gervasi, M. G., Martinez, S. P., Burdet, J., . . . Ribeiro, M. L. (2012). Interaction between Lysophosphatidic Acid, Prostaglandins and the Endocannabinoid System during the Window of Implantation in the Rat Uterus. *PLoS One, 7*(9). doi:ARTN e46059

78. 10.1371/journal.pone.0046059

79. Spencer, T. E., Johnson, G. A., Bazer, F. W., & Burghardt, R. C. (2007). Fetal-maternal interactions during the establishment of pregnancy in ruminants. *Soc Reprod Fertil Suppl, 64*, 379-396.

80. Stavreus-Evers, A., Nikas, G., Sahlin, L., Eriksson, H., & Landgren, B. M. (2001). Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertility and Sterility, 76*(4), 782-791. doi:Doi 10.1016/S0015-0282(01)01993-8

81. Steck, T., Giess, R., Suetterlin, M. W., Bolland, M., Wiest, S., Poehls, U. G., & Dietl, J. (2004). Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 112*(1), 69-73. doi:10.1016/S0301-2115(03)00315-4

82. Surveyor, G. A., Gendler, S. J., Pemberton, L., Das, S. K., Chakraborty, I., Julian, J., . . . Carson, D. D. (1995). Expression and Steroid Hormonal-Control of Muc-1 in the Mouse Uterus. *Endocrinology, 136*(8), 3639-3647. doi:DOI 10.1210/en.136.8.3639

83. Thathiah, A., Blobel, C. P., & Carson, D. D. (2003). Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme/ADAM 17 mediates MUC1 shedding. *Journal of Biological Chemistry, 278*(5), 3386-3394. doi:10.1074/jbc.M208326200

84. Thathiah, A., Brayman, M., Dharmaraj, N., Julian, J. J., Lagow, E. L., & Carson, D. D. (2004). Tumor necrosis factor alpha stimulates MUC1 synthesis and ectodomain release in a human uterine epithelial cell line. *Endocrinology, 145*(9), 4192-4203. doi:10.1210/en.2004-0399

85. Thathiah, A., & Carson, D. D. (2004). MT1-MMP mediates MUM shedding independent of TACE/ADAM17. *Biochemical Journal, 382*, 363-373. doi:10.1042/Bj20040513

86. Thomas, K., Thomson, A., Wood, S., Kingsland, C., Vince, G., & Lewis-Jones, I. (2003). Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome. *Fertility and Sterility, 80*(3), 502-507. doi:10.1016/S0015-0282(03)00792-1

87. Torres, A. C., Boruszewska, D., Batista, M., Kowalczyk-Zieba, I., Diniz, P., Sinderewicz, E., . . . Lopes-da-Costa, L. (2014). Lysophosphatidic acid signaling in late cleavage and blastocyst stage bovine embryos. *Mediators Inflamm, 2014*, 678968. doi:10.1155/2014/678968

88. Usadi, R. S., Groll, J. M., Lessey, B. A., Lininger, R. A., Zaino, R. J., Fritz, M. A., & Young, S. L. (2008). Endometrial development and function in experimentally induced luteal phase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93*(10), 4058-4064. doi:10.1210/jc.2008-0460

89. Vanderlinden, P. J. Q., Degoeij, A. F. P. M., Dunselman, G. A. J., Erkens, H. W. H., & Evers, J. L. H. (1995). Expression of Cadherins and Integrins in Human Endometrium Throughout the Menstrual-Cycle. *Fertility and Sterility, 63*(6), 1210-1216. doi:Doi 10.1016/S0015-0282(16)57599-2

90. Vilella, F., Ramirez, L., Berlanga, O., Martinez, S., Alama, P., Meseguer, M., . . . Simon, C. (2013). PGE2 and PGF2alpha concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab, 98*(10), 4123-4132. doi:10.1210/jc.2013-2205

91. von Wolff, M., Thaler, C. J., Zepf, C., Becker, V., Beier, H. M., & Strowitzki, T. (2002). Endometrial expression and secretion of interleukin-6 throughout the menstrual cycle. *Gynecological Endocrinology, 16*(2), 121-129. doi:Doi 10.1080/713603031

92. Wang, H. B., & Dey, S. K. (2005). Lipid signaling in embryo implantation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 77*(1-4), 84-102. doi:10.1016/j.prostaglandins.2004.09.013

93. Wei, Q. X., Clair, J. B. S., Fu, T., Stratton, P., & Nieman, L. K. (2009). Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertility and Sterility, 91*(5), 1686-1691. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.121

94. Wilcox, A. J., Baird, D. D., & Weinberg, C. R. (1999). Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med, 340*(23), 1796-1799. doi:10.1056/NEJM199906103402304

95. Woclawek-Potocka, I., Brzezicka, E., & Skarzynski, D. J. (2009). Lysophosphatic Acid Modulates Prostaglandin Secretion in the Bovine Endometrial Cells Differently on Days 8-10 of the Estrous Cycle and Early Pregnancy. *Journal of Reproduction and Development, 55*(4), 393-399. doi:DOI 10.1262/jrd.20206

96. Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K., . . . Chun, J. (2005).

LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature, 435*(7038), 104-108. doi:10.1038/nature03505

97. Yellon, S. M., Mackler, A. M., & Kirby, M. A. (2003). The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 10*(6), 323-338. doi:10.1016/S1071-5576(03)00116-3
98. Young, S. L. (2013). Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reproductive Biomedicine Online, 27*(5), 497-505. doi:10.1016/j.rbmo.2013.06.010
99. Young, S. L., & Lessey, B. A. (2010). Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med, 28*(1), 5-16. doi:10.1055/s-0029-1242988
100. Young, S. L., Lessey, B. A., Fritz, M. A., Meyer, W. R., Murray, M. J., Speckman, P. L., & Nowicki, B. J. (2002). In vivo and in vitro evidence suggest that HB-EGF regulates endometrial expression of human decay-accelerating factor. *J Clin Endocrinol Metab, 87*(3), 1368-1375. doi:10.1210/jcem.87.3.8350

Yaşlanma Ve Endoplazmik Retikulumda Proteostaz Kaybı

Sevtap HAN[1]

CHAPTER 12

[1] Arş. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Yaşlanma her canlı organizmanın yaşadığı doğal bir süreçtir. Hayatta kalma ve doğurganlık için gerekli fizyolojik fonksiyonların zamana bağlı olarak bozulması olarak tanımlanabilir. Yaşlanma sürecinde, birçok temel hücresel işlev bozulmaya başlar; hücresel stres cevapları da bunlara dâhildir. Başka bir deyişle, çeşitli hücresel streslere karşı cevap oluşturma kabiliyeti yaşlanmayla birlikte azalmaktadır.

Hücresel savunma yolaklarının her biri hem hücresel homeostazı korumak için bir kalite kontrol mekanizması olarak iş yapar hem de strese karşı bir cevap oluşmasını sağlar. Bu moleküler yolaklardaki bozulmalar ve inaktivasyonlar yaşam süresinde azalmaya ve dejeneratif hastalık riskinde artışa neden olur. Yaşlanma ile birlikte endoplazmik retikulum (ER) protein homeostazında (proteostaz) bozulma ve sonrasında ER stres oluşur; bu durum pek çok hastalık için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkar (Taylor, 2016).

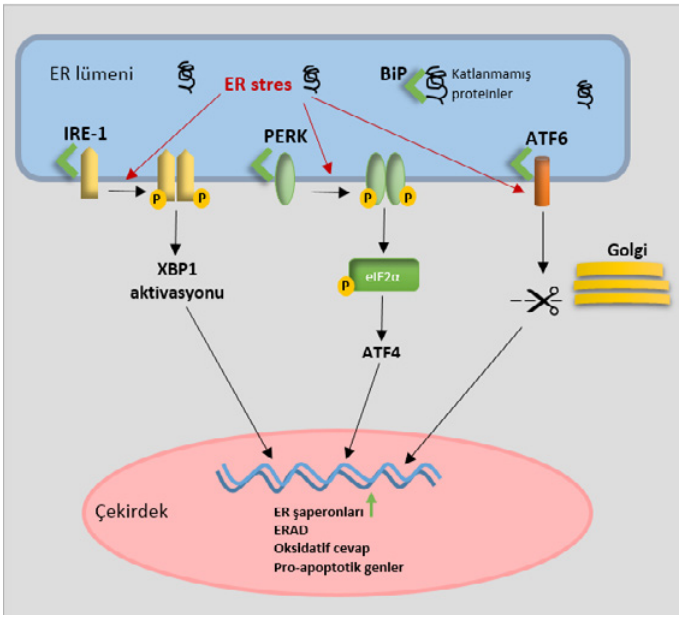
Endoplazmik Retikulum Proteostazı

Proteostaz protein sentezi, katlanması, sekresyonu ve yıkımı gibi hücrenin farklı bölümlerine dağılmış mekanizmaların uyum içinde çalışması sonucu oluşur. Bu ağın ana elemanları arasında şaperonlar, foldazlar, ubikuitin-proteazom sistemi, otofaji yolağı, ısı-şok cevabı, katlanmamış protein cevabı (UPR), ER ile ilişkili degradasyon (ERAD) ve mitokondriyal UPR bulunur (Balch ve ark., 2008).

ER, yeni oluşan peptidlerin katlanmasını yöneterek hücresel ağda protein homeostazını muhafaza etme görevini taşır. Ancak, fizyolojik veya çevresel faktörlerin neden olduğu hücresel stres, ER'de katlanmamış protein yanıtının aktivasyonuna yol açan ER işlev bozukluğuna neden olabilir.

Katlanmamış Protein Cevabı

ER, membrana bağlı bir organeldir ve strese karşı kendine özgü cevap yolaklarına sahiptir. Transmembran ve salgılanmış proteinlerin büyük çoğunluğu için sentez ve katlanma yeri olan ER, yanlış katlanmış proteinlerin akümülasyonunun neden olduğu stresi algılamak ve iletmek için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir (Frakes ve Dillin, 2017). Yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin ER lümeninde birikmesi gibi ER homeostazındaki bozulmalar ER stresine ve sonuç olarak UPR olarak adlandırılan bir sinyal yolağının aktivasyonuna neden olur (Zhang ve Kaufman, 2006) (Bkz. Şekil 1).



Şekil 1. UPR'nin şematik gösterimi

ER stres sinyalleri, UPR'nin üç proksimal sensörü ile ER membranı boyunca iletilir. Bu transmembran sensörler: inositol bağımlı element-1 (IRE-1), çift sarmal RNA-aktivasyonlu protein kinaz benzeri ER kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6)'dır (Naidoo, 2009; Lebeau ve ark., 2018). UPR ilk olarak, IRE-1, PERK ve ATF6 yolakları aracılığıyla koruyucu hücresel cevapları tetikler. Bu koruyucu cevaplar: proteinlerin tekrar katlanmasını sağlamak için bağlayıcı immunoglobulin protein (BiP; GRP78) gibi şaperonların miktarının artırılması; protein translasyonunun azaltılması ve ERAD adı verilen bir işlemle proteazom tarafından yanlış katlanmış proteinlerin yıkımıdır. Bu üç cevap, protein yükünün sınırlanarak ER stresin azaltılması ve protein homeostazının tekrar sağlanması için çalışır (Naidoo, 2009). Bu mekanizmalar başarısız olduğunda, ER tarafından başlatılan sinyal yolakları alarm verir. ER stresin aşırı olması ve uzun süre devam etmesi hücre ölümüne yol açar (Sano ve Reed, 2013).

Katlanmamış Protein Cevabı Yaşlanma ile Nasıl Değişir?

Hücrenin adaptif mekanizmalarından biri olan UPR, protein homeostazını tekrar sağlayabilmek için ER şaperonlarının ekspresyonunu artırır. Bu şaperonlar: BiP (GRP78), ısı şok protein 90 (HSP90) – benzeri GRP94, GRP170, HSP47, kalneksin, kalretikulin ve protein disülfid izomerazlar (PDI)'dır (Ma ve Hendershot, 2004). ER şaperonları, katlama enzimleri ile birlikte ER'deki protein katlama olayını sağlar ve kontrol ederler. ER stresi sırasında birçok protein düzgün bir şekilde katlanamaz ve bu nedenle şaperon ihtiyacı artar. Şaperon ve katlama enzimlerinin seviyelerindeki artışın esas nedeni, ER stresi durumunda da normal fizyolojik koşullar sırasında yapılan fonksiyonları sağlamaktır. Bu sebeple, UPR'nin uygun bir şekilde tetiklenebilmesi hücrede homeostazı sağlamak açısından büyük önem taşır. Yapılan birçok çalışmada, UPR aktivasyonunun yaşa bağlı olarak azaldığı ve bu durumun yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür.

BiP, ER strese karşı oluşan hücresel cevabın kontrolünde anahtar rol oynar; protein homeostazını sağlayan UPR'nin düzenleyicisi olarak görev yapar (Ron D, Walter, 2007).

Yaşlı farelerde yapılan bir çalışmada, BiP şaperonunun aracılık ettiği protein katlanmasının ve diğer işlevlerin yaşlanmayla birlikte azaldığı gösterilmiştir (Nuss ve ark., 2008). Yaşlı farelerin (24 aylık) karaciğer dokularında, BiP ekspresyonu genç farelere (3 aylık) göre anlamlı olarak azalmaktadır (Rabek ve ark., 2003). Yaşlı farelerin (22-24 aylık) serebral kortekslerinde de BiP protein seviyelerinin genç farelerdeki protein seviyelerine göre düşük olduğu bulunmuştur. Yine bu araştırmada, genç hayvanlardaki dokuların ER'de adaptif cevaplar oluşturma konusunda daha elverişli olduğu, ve bu adaptif cevap oluşturma kabiliyetinin yaşla birlikte azaldığı vurgulanmıştır (Naidoo ve ark., 2008). Bir diğer çalışma sonucuna göre, genç sıçanların beyin, akciğer, karaciğer, kalp ve dalak dokularında BiP ekpresyon miktarları yaşlı sıçanların dokularına kıyasla daha fazladır (Hussain ve Ramaiah, 2007). Farklı yaş gruplarındaki farelerde gerçekleştirilen bir araştırmada, BiP ekspresyonunun yaşla birlikte azaldığı ortaya konmuştur (Naidoo ve ark., 2018). UPR'nin en önemli düzenleyicilerinden olan BiP'in ekspresyon seviyelerinin yaşlanma ile birlikte azalması, ER homeostazını etkilemektedir.

PDI, hem oksidoredüktaz hem de şaperon aktivitesi gösteren çok fonksiyonlu bir proteindir. PDI, ER'de oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur ve protein katlanması ile kalite kontrolününde anahtar rol oynar (Wang ve ark., 2015). Yaşlı sıçanların hipokampüs dokularında PDI ve BiP ekspresyonları azalmıştır (Paz Gavilán ve ark., 2005). Yaşlı farelerde, PDI'nin yer aldığı protein katlanması ve diğer işlevlerin gençlere göre azaldığı gösterilmiştir (Nuss ve ark., 2008).

Bir transmembran protein olan kalneksin, glikoproteinlerin kalite kontrolünden sorumlu bir ER şaperonudur (Lamriben ve ark., 2016). İnsan diploid fibroblast hücrelerinde kalneksin miktarının yaşlanmaya bağlı olarak azaldığı, oksidatif stresle tetiklenen kalneksin ekspresyonunun yaşlı hücrelerde genç hücrelere kıyasla düştüğü gözlenmiştir (Choi ve Kim, 2004). Başka bir çalışmada, yaşlı sıçanların hipokampüslerinde kalneksin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (Paz Gavilán ve ark., 2006).

ER stres sensörleri (PERK, IRE-1, ATF6), ER membranında BiP'e bağlı ve böylece inaktif halde bulunurlar. Katlanmamış proteinlerin birikmesi üzerine, bağlı BiP, yanlış katlanmış proteinleri işlemek için IRE-1, ATF6 ve PERK'den ayrılır. Ve böylece bu transmembran sensörler aktif hale geçebilirler (Zhang ve Kaufman, 2006). PERK, BiP ile ayrıldıktan sonra homodimerizasyona uğrar ve kendini fosforile ederek aktif hale geçer. Daha sonra, PERK'in eIF2alfa kinaz aktivitesi tetiklenir ve eIF2alfa fosforile olarak aktifleşir. eIF2alfa aktivasyonu ise genel olarak pek çok proteinin translasyonunu azaltır (Wek, 2018). Yaşlanma sonucu, dokularda eIF2alfa fosforilasyonunun azaldığı gösterilmiştir (Hussain ve Ramaiah, 2007). Farelerde yapılan bir diğer çalışmada, yaşlı hayvanların serebral kortekslerinde hem fosforile PERK hem de fosforile eIF2alfa seviyelerinin azaldığı bulunmuştur (Naidoo ve ark., 2008). Yaşlı sıçanların hipokampüs dokularında, PERK mRNA ekspresyonunun daha düşük olduğu gözlenmiştir (Paz Gavilán ve ark., 2006).

UPR'nin yolaklarından bir diğeri ise IRE-1 yolağıdır. BiP şaperonunun IRE-1'den ayrılması, IRE-1 dimerizasyonuna ve endoribonükleaz aktivitesinin açığa çıkmasına yol açar. Bu aktivite, XBP1 proteininin sentezi için XBP1 mRNA'sının kesilmesine neden olur. XBP1 ise BiP ekspresyonunu artırır; ER'de protein matürasyonu, katlanması, taşınması, yanlış katlanmış proteinlerin yıkımı gibi işlemlerle ilgili genlerin trankripsiyonel aktivatörü olarak çalışır (Naidoo, 2009). Yaşlı insanlardan alınan periferik mononükleer kan hücrelerinde, fosforile IRE-1 seviyeleri gençlere göre daha düşük bulunmuştur (Estébanez ve ark., 2019). XBP1 mRNA ekspresyonu yaşlı sıçanların hipokampüslerinde azalmıştır (Paz Gavilán ve ark., 2006).

Üçüncü UPR yolağı olan ATF6'nın aktivasyonu, golgiye transloke olmasına ve proteaz enzimleriyle kesilmesine yol açar. Kesilen ATF6 hücre çekirdeğine taşınır ve bazı şaperonların ekspresyonlarında artışa neden olur. ATF6 ayrıca XBP1 ve protein yıkımı için gerekli

olan bazı genlerin ekspresyonlarını başlatır (Frakes ve Dillin, 2017). Wang ve arkadaşlarının (2018) yaptığı bir araştırmada, insan mezenkimal kök hücrelerinde ATF6 seviyesinin yaşlanmayla birlikte azaldığı gösterilmiştir.

Yapılan araştırmaların çoğu, yaşlanma sırasında UPR'nin her üç yolağının bileşenlerinde ve şaperonlarda bir azalma olduğu görüşünü destekleyici sonuçlar ortaya koymaktadır. Fakat UPR ile ilgili proteinlerin yaşlanmayla değişmediğini veya arttığını gösteren bazı çalışmalarda mevcuttur. Bu konuda yapılan literatür çalışmaları Tablo 1' de özetlenmiştir.

Kaynak	Doku / Hücre	Azalanlar	Artanlar	Değişmeyenler
Rabek ve Boylston (2003)	Fare karaciğer dokusu	BiP		PDI, kalretikulin
Choi ve Kim (2004)	İnsan diploid fibroblast hücresi	kalneksin		
Li ve Holbrook (2004)	Karaciğer hücresi		p-eIF2α	
Paz Gavilán ve ark. (2006)	Sıçan hipokampüs dokusu	BiP, kalneksin, PDI		GRP94
Hussain ve Ramaiah (2007)	Sıçan beyin, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer dokuları	eIF2α, p-eIF2α, BiP, ATF4	PERK, CHOP, GADD34	
Naidoo ve ark. (2008)	Fare beyin dokusu	BiP, p-PERK, p-eIF2α	CHOP, GADD34	
Wu ve ark. (2010)	Fare böbrek dokusu	p-PERK	CHOP mRNA, p-eIF2α	BiP mRNA
Naidoo ve ark. (2011)	Fare beyin dokusu		CHOP, p-PERK, GADD34	
Jiao ve ark. (2012)	Fare kalp dokusu			mRNA: BiP, ATF6, IRE1, PERK, XBP1
Baehr ve ark. (2016)	Sıçan iskelet kası dokusu			BiP, CHOP, PDI
Sreedhar ve ark. (2016)	Fare kalp dokusu		CHOP, BiP	
Mihailidou ve ark. (2017)	Fare pankreas adacık hücreleri	BiP, CHOP, GRP94		
Naidoo ve ark. (2018)	Fare beyin korteks dokusu	BiP		
Wang ve ark. (2018)	İnsan mezenkimal kök hücresi	ATF6		
Estébanez ve ark. (2019)	İnsan periferal kan mononükleer hücreleri	p-IRE1, CHOP, XBP1		p-PERK, BiP, ATF6, ATF4

Tablo 1. UPR proteinlerinin yaşlanmaya bağlı değişimi

Yaşlanmada Katlanmamış Protein Cevabının Aracılık Ettiği Hücre Ölümü

Kronik ER stres durumunda, hücrenin oluşturduğu adaptif cevaplar ER stresi geri çevirmeye yetmeyebilir. UPR'nin aracılık ettiği hücreyi koruyucu değişiklikler, ER'de protein homeostazını sağlayamadığında hücresel fonksiyonlar bozulur ve daha sonra hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolaklar aktive olur (Sano ve Reed, 2013). Hücrenin hayatta kalma veya ölüm kararı ER stresin yoğunluğuna ve strese maruziyet süresine göre değişir.

C-Jun NH2 terminal kinaz (JNK) yolağı, C/EBP homolog protein (CHOP) ve Bcl2 protein ailesi UPR'nin aracılık ettiği hücre ölümü yolağında anahtar rol oynarlar. IRE-1 aktivasyonu JNK'nın aktif hale gelmesine neden olur. Aktif JNK ise anti-apoptotik Bcl2 proteinlerini inhibe ederken, pro-apoptotik Bcl2 ailesi proteinlerin etkilerini artırır (Sovolyova ve ark., 2013). PERK aktivasyonu sonucu fosforile olan eIF2α, ATF4 sentezine ve daha sonra CHOP ekspresyonunda artışa neden olur (Han ve ark., 2013). ATF6 aktivasyonu da CHOP ekspresyonunda artışa yol açabilir (Ma ve ark., 2002). Bir transkripsiyon faktörü olan CHOP, Bcl2 ailesi proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek ve GADD34 ekspresyonunu artırarak hücre ölümünde rol oynar. GADD34 artışı, translasyondaki PERK-aracılıklı baskılanmayı ortadan kaldırır. Böylece CHOP gibi pro-apoptotik proteinlerin sentezi gerçekleşir (Sovolyova ve ark., 2013).

Yaşlı farelerin beyin dokularında CHOP ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (Naidoo ve ark., 2008; Naidoo ve ark., 2011). Wu ve ark. (2010) farelerde yaptıkları araştırmada, yaşlı hayvanların böbreklerinde CHOP mRNA seviyelerinin genç hayvanlara kıyasla daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Bir diğer çalışmada da CHOP ekspresyon miktarının yaşlı farelerin kalp dokusunda yükseldiği rapor edilmiştir (Sreedhar ve ark., 2016). Diğer taraftan CHOP miktarının azaldığı gösteren çalışmalar da mevcuttur. Farelerde pankreas adacık hücrelerinde (Mihailidou ve ark., 2017), insan periferal kan mononükleer hücrelerinde (Estébanez ve ark., 2019) CHOP seviyeleri yaşlanmayla birlikte azalmıştır.

Yaşlı sıçanlardan alınan beyin, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer gibi çeşitli dokularda GADD34 ekspresyon seviyeleri genç sıçanların dokularına göre artış göstermiştir (Hussain ve Ramaiah, 2007). Farklı çalışmalarda beyindeki GADD34 ekpresyonunun yaşlanmayla yükseldiği doğrulanmıştır (Naidoo ve ark., 2008; Naidoo ve ark., 2011).

Yapılan birçok araştırmanın sonuçlarına bakıldığında çeşitli dokularda yaşlanmayla birlikte UPR'nin aracılık ettiği hücre ölümde artış gözlenmektedir. Tersi yönde sonuçların da olması, hücre ölümündeki artış veya azalmanın, ER strese maruziyet miktarına ve zamanına göre değişebileceğini düşündürmektedir.

Yaşlanmayla İlgili Hastalıklarda Katlanmamış Protein Cevabı

Yaşlanmayla birlikte ER stresinin uzun süreli ve yoğun hale gelmesi, UPR'nin koruyucu ve adaptif cevabının bu durumun altından kalkamamasına ve dengenin pro-apoptotik sinyalin lehine kaymasına neden olur. Yaşlılarda UPR, nörodejeneratif hastalıklardan tip 2 diyabet ve inflamatuar hastalıklara kadar pek çok hastalığın oluşumunda rol oynar (Brown ve Naidoo, 2012).

Proteostazı sağlayan mekanizmaların performansı, yaşlanma durumunda olduğu gibi düşüşe geçtiğinde, yeni sentezlenmiş proteinler artık verimli bir şekilde katlanamazlar ve fonksiyonel olarak aktif yapılarını kaybederler (Hipp ve ark., 2014). Protein yanlış katlanması ve sitotoksik protein agregatlarının birikmesi yaşa bağlı birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkilidir (Kurtishi ve ark., 2018). Yaşlanmayla birlikte, beyinde UPR sinyal yolağı proteinlerinin azaldığı (Naidoo ve ark., 2008; Naidoo ve ark., 2018), pro-apoptotik yolağın ise aktif hale geldiği (Naidoo ve ark., 2008; Naidoo ve ark., 2011) gösterilmiştir.

Alzheimer ve Parkinson hastalıkları yaşlı nüfusu etkileyen en önemli ve başta gelen nörodejeneratif hastalıklardan ikisidir. Alzheimer hastalığı nöronal seviyede, katlanmamış / yanlış katlanmış proteinlerin agregasyonu ve birikmesi ile karakterizedir. Yanlış katlanmış proteinlerin yol açtığı, ER stres kaynaklı hücre ölümünün Alzheimer patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Hoozemans ve ark., 2005). Hoozemans ve ekibinin yaptığı bir çalışmada farklı evrelerdeki Alzheimer hastalarının beyinlerinde, UPR aktivasyonu araştırılmıştır. Alzheimer hastalarının temporal korteks ve hipokampüs dokularında BiP ekspresyon seviyelerinin arttığı ve PERK'in aktive olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar Alzheimer patogenezinde, başlangıç aşamasındaki UPR aktivasyonunun nöroprotektif etkili olabileceğini ileri sürmüştür (Hoozemans ve ark., 2005). Fakat uzun süreli UPR aktivasyonu nöronlarda hasara neden olabilmektedir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde, hastalıktan etkilenen alanlarda UPR'nin aktive olduğu gösterilmiştir. Dahası bu aktivasyonun yaşla ve patolojinin miktarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Stutzbach ve ark., 2013).

Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan α-sinüklein'in protein agregatlarının beynin bazı bölgelerinde birikmesi ile karakterizedir. Alfa-sinüklein'in yanlış katlanmasının ve birikiminin nöronlarda sitotoksik etkili olduğu ve Parkinson hastalığında rol oynadığı gösterilmiştir (Cooper ve ark., 2006). Parkinson hastalarının beyinlerinde subtantia nigradaki dopaminerjik nöronlarda UPR aktivasyonuna rastlanmıştır (Hoozemans ve ark., 2007).

Tüm bu çalışmalar UPR'nin aktivasyonu veya inhibisyonunun, yaşla ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirme açısından fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baehr LM, West DW, Marcotte G, Marshall AG, De Sousa LG, Baar K, Bodine SC. Age-related deficits in skeletal muscle recovery following disuse are associated with neuromuscular junction instability and ER stress, not impaired protein synthesis. Aging (Albany NY). 2016 Jan;8(1):127-46.
2. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention. Science. 2008 Feb 15;319(5865):916-9. doi: 10.1126/science.1141448.
3. Brown MK, Naidoo N. The endoplasmic reticulum stress response in aging and age-related diseases. Front Physiol. 2012 Jul 16;3:263. doi: 10.3389/fphys.2012.00263.
4. Choi BH, Kim JS. Age-related decline in expression of calnexin. Exp Mol Med. 2004 Oct 31;36(5):499-503.
5. Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A, Haynes CM, Hill KJ, Bhullar B, Liu K, Xu K, Strathearn KE, Liu F, Cao S, Caldwell KA, Caldwell GA, Marsischky G, Kolodner RD, Labaer J, Rochet JC, Bonini NM, Lindquist S. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. Science. 2006 Jul 21;313(5785):324-8.
6. Estébanez B, Moreira OC, Almar M, de Paz JA, Gonzalez-Gallego J, Cuevas MJ. Effects of a resistance-training programme on endoplasmic reticulum unfolded protein response and mitochondrial functions in PBMCs from elderly subjects. Eur J Sport Sci. 2019 Jan 7:1-10. doi: 10.1080/17461391.2018.1561950.
7. Frakes AE, Dillin A. The UPR^{ER}: Sensor and Coordinator of Organismal Homeostasis. Mol Cell. 2017 Jun 15;66(6):761-771. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.031.
8. Han J, Back SH, Hur J, Lin YH, Gildersleeve R, Shan J, Yuan CL, Krokowski D, Wang S, Hatzoglou M, Kilberg MS, Sartor MA, Kaufman RJ. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death. Nat Cell Biol. 2013 May;15(5):481-90. doi: 10.1038/ncb2738.

9. Hipp MS, Park SH, Hartl FU. Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. Trends Cell Biol. 2014 Sep;24(9):506-14. doi: 10.1016/j.tcb.2014.05.003.
10. Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, Rozemuller JM, Baas F, Eikelenboom P, Scheper W. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2005 Aug;110(2):165-72.
11. Hoozemans JJ, van Haastert ES, Eikelenboom P, de Vos RA, Rozemuller JM, Scheper W. Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Mar 16;354(3):707-11.
12. Hussain SG, Ramaiah KV. Reduced eIF2alpha phosphorylation and increased proapoptotic proteins in aging. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Apr 6;355(2):365-70.
13. Jiao Q, Takeshima H, Ishikawa Y, Minamisawa S. Sarcalumenin plays a critical role in age-related cardiac dysfunction due to decreases in SERCA2a expression and activity. Cell Calcium. 2012 Jan;51(1):31-9. doi: 10.1016/j.ceca.2011.10.003.
14. Kurtishi A, Rosen B, Patil KS, Alves GW, Møller SG. Cellular Proteostasis in Neurodegeneration. Mol Neurobiol. 2018 Sep 4. doi: 10.1007/s12035-018-1334-z.
15. Lamriben L, Graham JB, Adams BM, Hebert DN. N-Glycan-based ER Molecular Chaperone and Protein Quality Control System: The Calnexin Binding Cycle. Traffic. 2016 Apr;17(4):308-26. doi: 10.1111/tra.12358.
16. Lebeau J, Saunders JM, Moraes VWR, Madhavan A, Madrazo N, Anthony MC, Wiseman RL. The PERK Arm of the Unfolded Protein Response Regulates Mitochondrial Morphology during Acute Endoplasmic Reticulum Stress. Cell Rep. 2018 Mar 13;22(11):2827-2836. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.055.
17. Li J, Holbrook NJ. Elevated gadd153/chop expression and enhanced c-Jun N-terminal protein kinase activation sensitizes aged cells to ER stress. Exp Gerontol. 2004 May;39(5):735-44.
18. Ma Y, Brewer JW, Diehl JA, Hendershot LM. Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. J Mol Biol. 2002 May 17;318(5):1351-65.
19. Ma Y, Hendershot LM. ER chaperone functions during normal and stress conditions. J Chem Neuroanat. 2004 Sep;28(1-2):51-65.
20. Mihailidou C, Chatzistamou I, Papavassiliou AG, Kiaris H. Modulation of Pancreatic Islets' Function and Survival During Aging Involves the Differential Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress by p21 and CHOP. Antioxid Redox Signal. 2017 Aug 1;27(4):185-200. doi: 10.1089/ars.2016.6671.
21. Naidoo N, Ferber M, Master M, Zhu Y, Pack AI. Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling. J Neurosci. 2008 Jun 25;28(26):6539-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5685-07.2008.
22. Naidoo N. ER and aging-Protein folding and the ER stress response. Ageing Res Rev. 2009 Jul;8(3):150-9. doi: 10.1016/j.arr.2009.03.001.
23. Naidoo N, Zhu J, Zhu Y, Fenik P, Lian J, Galante R, Veasey S. Endoplasmic reticulum stress in wake-active neurons progresses with aging. Aging Cell. 2011 Aug;10(4):640-9. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00699.x.
24. Naidoo N, Zhu J, Galante RJ, Lian J, Strus E, Lee A, Keenan BT, Pack AI. Reduction of the molecular chaperone binding immunoglobulin protein (BiP) accentuates the effect of aging on sleep-wake behavior. Neurobiol Aging. 2018 Sep;69:10-25. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.011.

25. Nuss JE, Choksi KB, DeFord JH, Papaconstantinou J. Decreased enzyme activities of chaperones PDI and BiP in aged mouse livers. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan 11;365(2):355-61.
26. Paz Gavilán M, Vela J, Castaño A, Ramos B, del Río JC, Vitorica J, Ruano D. Cellular environment facilitates protein accumulation in aged rat hippocampus. Neurobiol Aging. 2006 Jul;27(7):973-82.
27. Rabek JP, Boylston WH 3rd, Papaconstantinou J. Carbonylation of ER chaperone proteins in aged mouse liver. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Jun 6;305(3):566-72.
28. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Jul;8(7):519-29.
29. Sano R, Reed JC. ER stress-induced cell death mechanisms. Biochim Biophys Acta. 2013 Dec;1833(12):3460-3470. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028.
30. Sovolyova N, Healy S, Samali A, Logue SE. Stressed to death - mechanisms of ER stress-induced cell death. Biol Chem. 2014 Jan;395(1):1-13. doi: 10.1515/hsz-2013-0174.
31. Sreedhar R, Giridharan VV, Arumugam S, Karuppagounder V, Palaniyandi SS, Krishnamurthy P, Quevedo J, Watanabe K, Konishi T, Thandavarayan RA. Role of MAPK-mediated endoplasmic reticulum stress signaling in the heart during aging in senescence-accelerated prone mice. Biofactors. 2016 Jul 8;42(4):368-75. doi: 10.1002/biof.1280.
32. Stutzbach LD, Xie SX, Naj AC, Albin R, Gilman S; PSP Genetics Study Group, Lee VM, Trojanowski JQ, Devlin B, Schellenberg GD. The unfolded protein response is activated in disease-affected brain regions in progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun. 2013 Jul 6;1:31. doi: 10.1186/2051-5960-1-31.
33. Taylor RC. Aging and the UPR(ER). Brain Res. 2016 Oct 1;1648:588-593. doi: 10.1016/j.brainres.2016.04.017.
34. Wang L, Wang X1, Wang CC. Protein disulfide-isomerase, a folding catalyst and a redox-regulated chaperone. Free Radic Biol Med. 2015 Jun;83:305-13. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.007.
35. Wang S, Hu B, Ding Z, Dang Y, Wu J, Li D, Liu X, Xiao B, Zhang W, Ren R, Lei J, Hu H, Chen C, Chan P, Li D, Qu J, Tang F, Liu GH. ATF6 safeguards organelle homeostasis and cellular aging in human mesenchymal stem cells. Cell Discov. 2018 Jan 5;4:2. doi: 10.1038/s41421-017-0003-0.
36. Wek RC. Role of eIF2α Kinases in Translational Control and Adaptation to Cellular Stress. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Jul 2;10(7). pii: a032870. doi: 10.1101/cshperspect.a032870.
37. Wu J, Zhang R, Torreggiani M, Ting A, Xiong H, Striker GE, Vlassara H, Zheng F. Induction of diabetes in aged C57B6 mice results in severe nephropathy: an association with oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and inflammation. Am J Pathol. 2010 May;176(5):2163-76. doi: 10.2353/ajpath.2010.090386.
38. Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. Neurology. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S102-9.

Çocukluk Çağı Brusella Enfeksiyonu Olgularının Klinik Değerlendirmesi

Halil KAZANASMAZ[1]

CHAPTER 13

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

GİRİŞ

Çocukluk çağı brusella enfeksiyonları enfekte olmuş olan hayvanlar vasıtasıyla insanlara geçen zoonotik bir hastalıktır (Keşli vd., 2017:51). Brusella enfeksiyonları günümüzde tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmakla birlikte Türkiye'nin de dahil olduğu ortadoğu bölgesinde yaygın bir şekilde görülebilmektedir. Türkiye'de bu zoonotik hastalığın görülme sıklığı yıllık 100.000'de 23'tür. Bruselloz, özellikle Orta ve Güneydoğu Anadolu gibi hayvancılığın yaygın olduğu kırsal bölgelerde yaygın olup *Brucella melitensis* en sık görülen suşdur. (Çiftdoğan vd., 2017; Dutta vd., 2018).

Hayvanlar ve onlardan üretilmiş ürünler, insanlarda brusellozun ana kaynağıdır. Bulaşma, pastörize edilmemiş süt ürünleri ve/veya çiğ et tüketimi, deri ve mukoza aşınmaları mevcut kişilerde enfekte hayvanlarla doğrudan temas vasıtasyla gerçekleşir. Çiftçiler, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları ve hayvancılıkla uğraşan veya hayvan ile temasta bulunan kişiler enfeksiyon riski altındadır. Bu hayvanların yaşam alanlarına yakın tutulması durumunda hayvan maruziyeti kaçınılmaz olabileceğinden, bu grupların aileleri de yüksek risk altındadır (Njeru vd., 2016:16).

Brusella enfeksiyonunun kesin tanısı kan ya da çeşitli doku örneklerinden (kemik iliği, sinovial sıvı vb.), kültür yapılması veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi moleküler yöntemlerle etken mikroorganizmanın gösterilmesiyle yapılmaktadır. Klinik laboratuvarda en yaygın kullanılan tanı yöntemleri Rose Bengal, tüp aglütinasyon testi gibi serolojik yöntemler olmakla birlikte kan kültürü altın standart test olarak kabul edilir. *Brucella* cinsi bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç geliştirme olasılığı düşük olmakla birlikte, özellikle tedaviye cevap alınamadığı durumlarda *Brucella* kültürü ve antibiyogram yapılması önemlidir. Hastalara uygun antibiyotik tedavisi uygulanmazsa ağır sekeller ve uzun dönemde artmış morbidite görülebilmektedir (Asadi vd., 2016:70).

Bu çalışmada, brusella enfeksiyonun sık görüldüğü Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin bir ili olan Şanlıurfa'da çocukluk çağı brusella enfeksiyonlarının klinik özellikleri literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine 1 Ocak-31 Aralık 2017 tarihleri arasında brusella enfeksiyonu şüphesiyle ilk defa (daha önce herhangi bir şekilde brusella enfeksiyonu tanısı almamış) yönlendirilen, yaşları 1 ay-17 yaş arasında değişen olgular çalışmaya dahil edildi. Klinikte yatırılarak ve/veya ayaktan poliklinik şartlarında takip ve tedavi edilen olguların dosya bilgilerinden: yaş, cinsiyet, sosyal güvence, ikamet edilen semt, polikliniğe başvuru mevsimi, başvuru sırasındaki bulgular ve aynı hastada ya da aynı aile içinde başka bir bireyde daha önce benzer şikayetlerin olup-olmadığı, başvuru anındaki laboratuvar ve fizik muayene bulguları incelendi. Daha önce farklı bir sağlık kuruluşunda takip ve tedavi edilen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Brusella enfeksiyonu şüphesiyle polikliniğimize başvuran olguların tanıları; standart tüp aglütinasyon (Wright) testi ile serum brusella aglütinasyon titresi 1:160 veya üzerinde bulunan ve/veya kan kültüründe brusella üremesiyle koyuldu. Kan sayımı için numuneler potasyum-2 etilen-diamin-tetraasetik'li (K2 EDTA) tüpe alındı. Kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 yöntemi vasıtasıyla çalışıldı. Laboratuvar değerleri hematolojik analizatör Cell-Dyn Ruby (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) ile elde edildi. C-reaktif protein (CRP) değerleri ise spektrofotometrik kimyasal analiz cihazı Architect C16000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) vasıtasıyla elde edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 03.05.2018, Oturum: 05 Sayı:19747). Çalışmaya dahil edilen olguların tamamının ebeveynlerinden aydınlatılmış onam alındı.

İSTATİKSEL ANALİZ

Statistical Packagefor the Social Sciences sürüm 24.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlendi.

BULGULAR

Brusella enfeksiyonu şüphesiyle kliniğimize yönlendirilen 73 hastanın klinik ve laboratuvar açısından brusella enfeksiyonu pozitif kabul edilen 60'ı çalışmaya dahil edildi. Olguların %58.3'ü (n=35) erkek olup %41.7'si (n=25) kız cinsiyetteydi. Olguların ortalama yaşı 9.43±4.19 yıl idi (Tablo 1). Olguların çoğu sırasıyla; haziran (%16.7), temmuz (%15) ve eylül (%13.3) aylarında kliniğimize başvurmuşlardı (Şekil 1). Olguların %83.3'ünün ailesinde brusella enfeksiyonu öyküsü mevcut değilken %16.7'sinin öyküsünde ailede brusella enfeksiyonu mevcuttu. Olguların %91.7'sinin öyküsünde pastörize olmayan süt ve/veya süt ürünleri tüketimi mevcuttu. Olguların %46.7'sinin ailesi kırsal kesimde yaşayıp hayvancılıkla uğraşırken %53.3'ünün ailesi şehirde yaşamakta ve hayvancılıkla uğraşmamaktaydı.

Olguların 34'ü (%56.7) hastaneye yatırılarak tedavi edilirken 26'sı (%43.3) ayaktan tedavi edildi. Olguların kliniğe başvuru şikayeti incelendiğinde; 37 olguda (%61.7) eklem ağrısı, 10 olguda (%16.7) karın ağrısı, 7 olguda (%11.7) halsizlik, 5 olguda (%8.3) ateş ve 1 olguda (%1.6) iştahsızlık idi. Olguların fizik muayene bulguları incelendiğinde ise; 41 olguda (%68.3) artirit, 6 olguda(%10) hepatosplenomegali, 5 olguda(%8.3) lenfadenopati, 3 olguda (%5) splenomegali ve 1 olguda (%1.7) ciltte döküntü ilken 4 olgunun (%6.7) fizik muayenesinde herhangi bir patolojik bulgu görülmedi. Olguların 42'sinde (%70) hastalığa ateş eşlik etmekteydi. Sadece 11 olgunun kan ve/veya vücut sıvısı kültüründe *brucella suşları* izole edilirken 49 olgunun kan ve/veya vücut sıvısı kültüründe herhangi bir üreme gözlenmedi. Olguların %61.7'sinin (n=37) medikal tedavilerinde tetrasiklin ve rifampisin kombinasyonu tercih edilirken, %30'unda (n=18) trimetoprim-sülfometaksazol (TPM-SMX) ve rifampisin kombinasyonu ve %8.3'ünde(n=5) ise TMP-SMX, rifampisin ve seftriakson kombinasyonu tercih edildi. Hastanede yatan olguların tamamı şifayla taburcu edilirken herhangi ek bir komplikasyon görülmedi.

TARTIŞMA

Bruselloz; Batı Asya, Orta Doğu, Afrika, Latin Amerika ve Akdeniz bölgelerinde endemiktir. Türkiye hem Akdeniz hem de Batı Asya bölgelerinde yer almaktadır ve bruselloz önemli bir halk sağlığı sorunudur (Gül vd., 2014:32). Nörobruselloz ve kardiyak komplikasyonlar da tarif edilmesine karşın insanlarda bruselloz, genellikle ateşli hastalık olarak ortaya çıkar (Kırık vd., 2018:27). Nitekim çalışmamızda brusella tanılı olguların %70'ine ateş eşlik etmekteydi. Ateş, birçok hastalığa eşlik edebildiğinden güvenilir laboratuar teşhisine erişim imkanı olmayan bölgelerde doğru tanı koyma ve tedavi yönetimi büyük bir zorluktur. Klinik olarak olguların büyük bir bölümünde eklem ağrısı şikayetinin mevcut olması tanıya yardımcı olması açısından son derece önemlidir. Bununla birlikte hastaların anamnestik verileri incelendiğinde pastörize olmayan süt ve süt ürünleri tüketimi yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, olguların %68.3'ünde artrit tanısı mevcut olup yine olguların %91.7'sinin öyküsünde pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin tüketimi mevcuttu (Karadağ Öncel vd., 2011:54).

Brusella enfeksiyonu havyvansal gıdalardan doğrudan veya dolaylı olarak insanlara bulaştığı için kırsal kesimde hayvancılıkla uğraşan, hayvanlarla temas öyküsü bulunan bireylerde daha yaygın görülmektedir (Lovera vd., 2017:11). Nitekim çalışmamızda brusella enfeksiyonu mevcut olan olguların %46.7'sinin ailesi kırsal kesimde yaşayıp hayvan-

cılıkla uğraşmaktaydı. Hayvansal gıdalaran daha hızlı bozulabildiği ve daha sık tüketildiği yaz aylarında ve sonbaharda enfeksiyon daha sık görülmektedir (Hendaus vd., 2015:5). Nitekim bizim çalışmamızda da brusella enfeksiyonu vakaları en sık haziran ve temmuz aylarında görülmüştür.

Brusella enfeksiyonu hücre içi mikroorganizma olduğu için hücre içine geçebilen ve fagolizozomların asidik ortamında etkili olan antibiyotiklerle tedavi edilmektedir. Tekli antibiyotik kullanımı sonucu hastalığın nüks oranlarının yüksek olmasından dolayı olguların yaşıyla uyumlu ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonları tercih edilmektedir. Erişkinlerde Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisi altı hafta süreyle oral doksisiklin ve rifampisin protokolü veya altı haftalık doksisiklin ile birlikte 21 günlük streptomisin protokülü tercih edilirken çocuklarda önerilen antibiyotikler yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda genellikle rifampisin ile birlikte doksisiklin veya TMP-SMX protokolü önerilmektedir. Tetrasiklin grubu ilaçlar çocuklarda dişlerde renk değişikliği yapması sebebiyle sekiz yaşından küçük çocuklarda önerilmemekle birlikte bunun yerine küçük çocuklarda etkinliği yüksek olan TMP-SMX protokollere eklenmektedir (Tanir vd., 2009:51). Nitekim çalışmamızda, yaş ortalaması 9.43±4.19 yıl olan (> 8 yıl) brusella enfeksiyonu mevcut olgularımızda kullanılan en yaygın tedavi protokolü tetrasiklin+rifampisin idi.

Türkiye gibi brusella enfeksiyonunun yaygın olduğu coğrafyalarda; çiğ et, pastörize olmamış süt ve/veya süt ürünlerinin tüketimini sınırlayıcı önlemler alınması gerekmektedir. Özelikle kesimhanede çalışan kişilerin özel kıyafetler giyip kesim şekline dikkat etmesi önerilmektedir. Brusella enfeksiyonunun endemik bölgelerde sık görülebileceğinin akılda tutulması hastalığın erken tanı ve tedavisinde önem arzetmektedir.

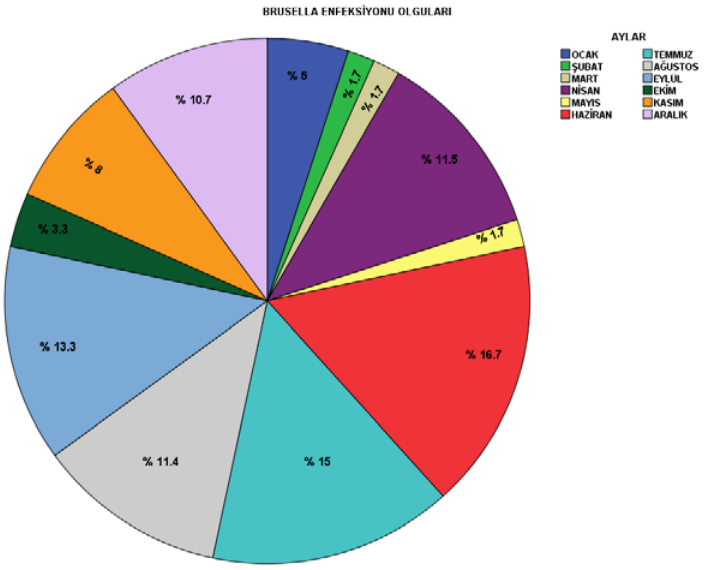
KAYNAKÇA

1. Keşli, R., Bilgin, H., & Yılmaz, H. (2017). Determination of in vitro susceptibilities of Brucella spp. strains against 11 different antibacterial gents isolated from blood cultures. Mikrobiyoloji bulteni, 51(3), 260-268.
2. Çiftdoğan, D. Y., & Aslan, S. (2017). Unrecognized pediatric and adult family members of children with acute brucellosis. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 21(5), 520-524.
3. Dutta, D., Sen, A., Gupta, D., Kuila, P., Chatterjee, D., Sanyal, S., & Das, S. (2018). Childhood Brucellosis in Eastern India. The Indian Journal of Pediatrics, 85(4), 266-271.
4. Njeru, J., Wareth, G., Melzer, F., Henning, K., Pletz, M. W., Heller, R., & Neubauer, H. (2016). Systematic review of brucellosis in Kenya: disease frequency in humans and animals and risk factors for human infection. BMC public health, 16(1), 853.
5. Asadi, F. T., Hashemi, S. H., Alikhani, M. Y., Moghimbeigi, A., & Naseri, Z. (2016). Clinical and diagnostic aspects of brucellosis and antimicrobial susceptibility of Brucella isolates in Hamedan, Iran. Japanese journal of infectious diseases, 70(3), 235–238.
6. Gül, S., Satilmiş, Ö. K., Ozturk, B., Gökçe, M. İ., & Kuscu, F. (2014). Seroprevalence of Brucellosis among Children in the Middle Anatolia Region of Turkey. Journal of health, population, and nutrition, 32(4), 577.
7. Kırık, S., Kırık, Y., & Güngör, O. (2018). Çocukluk Çağında Nörobruselloz. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 27(2), 70-74.
8. Karadağ-Öncel, E., Özsürekci, Y., Cengiz, A. B., Kara, A., Ceyhan, M., Çelik, M., & Özkaya-Parlakay, A. (2011). Çocukluk çağında bruselloz: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54, 135-41.

9. Lovera, R., Fernández, M. S., Jacob, J., Lucero, N., Morici, G., Brihuega, B., ... & Cavia, R. (2017). Intrinsic and extrinsic factors related to pathogen infection in wild small mammals in intensive milk cattle and swine production systems. PLoS neglected tropical diseases, 11(6), e0005722.
10. Hendaus, M. A., Qaqish, R. M., & Alhammadi, A. H. (2015). Neurobrucellosis in children. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 5(2), 158-161.
11. Tanir, G., Tufekci, S. B., & Tuygun, N. (2009). Presentation, complications, and treatment outcome of brucellosis in Turkish children. Pediatrics International, 51(1), 114-119.

	N (%)
Cinsiyet dağılımı Erkek/Kızı	35/25(58.3/41.7)
Ortalama yaş/yıl (ort±SS)	9.43±4.19
Pastörize olmayan süt ve/veya süt ürünü kullanımı varmı? Evet/Hayır	55/5(91.7/8.3)
Kırsal kesimde yaşayıp havyancılıkla uğraşma öyküsü varmı? Evet/Hayır	28/32(46.7/53.3)
SS:Standart sapma; N:Olgu sayısı	

Tablo 1. Brusella enfeksiyonu olgularının sosyodemografik özellikleri



Şekil 1. Brusella enfeksiyonu pozitif olan olguların aylara göre dağılımı

Akuaporinler (AQPs) ve Bazı Sistemlerdeki Fizyolojik İşlevleri

Volkan GELEN[1]
Emin ŞENGÜL[2]
Gözde ATİLA USLU[3]
Hamit USLU[4]
Mustafa MAKAV[5]

CHAPTER 14

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum
[3] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars
[4] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kars
[5] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars

GİRİŞ

Akuaporinler (AQPs), hücrelerde su transferinde kanal görevi gören ve bazı durumlarda hücre membranı boyunca küçük çapta çözünen maddelerin geçişini sağlayan integral zar proteinleridir. Bu zar proteinleri bitkilerde, bakterilerde ve hayvanlarda bulunmaktadır. Daha önceden yapılan çalışmalar neticesinde memeli hücrelerinde, 13 akuaporin (AQP0-AQP12) tanımlanmıştır (Gorin ve ark., 1984). Vücuttaki birçok hücre ve doku türünde farklı şekillerde isimlendirilen AQP'ler mevcuttur. APQ'ler geçirgenlik özelliklerine göre 3 farklı guruba ayrılırlar (Campbell ve ark., 2008; Verkman ve ark., 2000).Bunlar su kanalları (APQ0, APQ1, APQ2, APQ4, APQ5, APQ6 ve APQ8), aquaglyseroporinler (APQ3, APQ7) ve substrat spesifikliği bilinmeyen (APQ11, APQ12) akuaporinlerdir. Sunulan bu çalışma ile kardiyovasküler, solunum, sindirim, boşaltım ve sinir sistemindeki mevcut AQP çeşitleri ve bunların işlevlerinin açıklanması amaçlanmıştır.

Kardiyovasküler Sistemdeki AQP'ler ve Fizyolojik İşlevleri

AQP1 insan, rat ve fare kalp dokusunda olduğu belirlenirken, AQP4 sadece fare kalbinde belirlenmiştir (Butler ve ark., 2006). AQP1'in kalp kasının yoğun damar ağı nedeniyle insan ve fare kardiyak damarlarda yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca İmmünofloresan yöntemlerle AQP4'ün fare kalp dokusunun kardiyomiyositlerinin plazma zarlarında lokalize olduğunu göstermiştir. AQP1 ve AQP4 knockout farelerinin kardiyak membran vezikülleri üzerinde yapılan fonksiyonel çalışmalarla sadece AQP1'in kalpte su geçirgenliğinde rol oynadığını, ancak AQP4 knockout farelerde yapılan çalışmalar neticesinde ise su geçirgenliğinde bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir (Butler ve ark., 2006). Damar endotel hücrelerinde en fazla eksprese edilen AQP türü AQP1'dir (Verkman ve ark., 2002). Kalp kasında ödem meydana geldiği zaman endoteldeki AQP1 aracılığı ile interstisyel alandan kılcal damarlara su akışına aracılık etmektedir (Kellen ve ark., 2003).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla AQP4'ün insan kalbindeki varlığını gösterrilmiştir. İskemik kalp dokusunda hipertonik hale geldiğinde, suyun kılcal damarlardan kardiyomiyositlere akmasına neden olur; bu hücre şişmesine ve kalp debisinin azalmasına neden olur. İskemik farelerde, RT-PCR ile AQP4'ün mRNA'sında bir düşüş olduğu belirlenmiştir. AQP4 knouout farelerde iskemik kalp hasarının daha az olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Bu durum AQP4'ün miyokard enfarktüsünün tedavisi için olası bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, Kardiyovasküler sistemin ana AQP'i, endotel tabakasından kanın içine su akışına aracılık ederek kalbin kılcal ağlarının su geçirgenliğini düzenleyen AQP1'dir. AQP1, fazla suyun interstisyel alandan kılcal damarlara geçişine yardımcı olabilir, ancak bu durum tartışmalıdır.

Bu nedenle AQP'lerin kalpteki rolü hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir; Bu durum AQP1/AQP4 için, interstitium içindeki miyokardiyal ödemin tedavisi için ilaç uygulamalarında yardımcı olabilir.

Solunum Sistemdeki AQP'ler ve Fizyolojik İşlevleri

Yapılan çalışmalar neticesinde Solunum sisteminde en az dört AQP belirtildiği bildirilmiştir (Borok ve Verkman 2002). AQP1 proteini, hava yolları ve alveollerle ilişkili mikrovasküler endotellerde ve pleuranın mikrodamarlarında eksprese edilmiştir. AQP3, büyük ve küçük hava yollarının ve nazofarenksin bazal epitelyal hücrelerinin bazolateral zarlarında eksprese edilmiştir. AQP4, bronşiyal, trakeal ve nazofarenks epitelin sili sütunlu hücrelerinin bazolateral zarında eksprese edilmiştir. AQP5, tip I alveoler epitel hücrelerinin apikal zarında ve submukozal bezlerdeki asiner epitel hücrelerinin apikal zarında ve büyük hava yolu epitelinin apikal zarında bir dereceye kadar belirlendiği bildirilmiştir. AQP1, kemirgenlerde doğumdan hemen önce belirlendiği, perinatal ve yetişkinlikte düzeyinin birkaç kat arttığı belirlenmiştir (Umenishi ve ark., 1996; Ruddy ve ark., 1998).

Tavşanda yapılan çalışmalarla, artan AQP1 ekspresyonuna paralel olan perinatal dönemde akciğerde su geçirgenliğinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir (Carter ve ark., 1997). Yine yapılan bir çalışma ile kortikosteroid uygulamasının AQP1 seviyesinde artışa neden olduğunu göstermiştir (King ve ark., 1996).

AQP5 te doğumda az bulunurken, yetişkinliğe kadar yavaş yavaş artar. Bu artışı β-agonistleri ve glukokortikoidler düzenler. Yapılan çeşitli çalışmalarla AQP1 ve AQP5 ekspresyonu, adenoviral enfeksiyonun ardından (Towne ve ark., 2000) rat akciğerinde azaldığı. Lipopolisakkarit kaynaklı akciğer hasarı (Jiao ve ark., 2002) ve bleomisin maruziyetinden sonra AQP5 ekspresyonunun artığı belirlenmiştir. AQP5 seviyesi, çeşitli akciğer hücrelerinde, hipertonisite, cAMP agonistleri ve vallinoid reseptörleri ve diğer birçok efektör tarafından düzenlenir. (Hoffert ve ark., 2000; Sidhaye ve ark., 2005). Bu bulguların ilginç olmasına rağmen, bu gözlemlerin çoğunun akciğer / hava yolu fizyolojisiyle ilgisi belirsizdir.

AQP3 ise solunumun yolarında bulunan bir akuaglyceroporindir ve gliserol taşımadan sorumludur. Deride AQP3 ile kolaylaştırılmış gliserol taşınması, epidermal ve stratum korneum hidrasyonunun önemli bir düzenleyicisidir. Yapılan çalışmalar neticesinde AQP3 bulunmayan farelerde stratum korneum hidrasyonu, cilt elastikiyeti ve bozulmuş stratum korneum biyosentezi böylece yara iyileşmesinin azaldığı belirlenmiştir (Hara-Chikuma ve Verkman, 2006; Levin ve Verkman, 2006). Son zamanlarda, AQP3'e bağlı gliserolün hücre proliferasyonunda (HaraChikuma ve Verkman, 2007) yeni bir rolü olduğunu belirlenmiştir; bu da deri ve korneal yaraların iyileşmesinde, cilt karsinogenezinde ve kolitte bağırsak hasarının iyileştirilmesinde AQP3'ün önemli bir rolünün olduğunu ortaya koymaktadır.

Ancak AQP3'e bağlı hava yolu hücresi proliferasyonunun hava yolu hücresi hasarından sonra önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Ve yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sindirim Sistemindeki AQP'ler ve Fizyolojik İşlevleri

Tükürük, mide, safra, pankreas sıvılarının salgılanması ve bağırsakta sıvıların emilebilmesi için gastrointestinal (GI) kanala çok miktarda sıvı taşınmakta olup, bu nedenle de çeşitli organ ve dokularda bulunan akuaporinlerin ekspresyonuna sıklıkla rastlanılmaktadır (Ma ve Verkman, 1999). GI sistemde çeşitli akuaporin izoformlarının ekspresyonu söz konusudur. AQP1'in, gastrointestinal sistem boyunca submukoza ve lamina propriadaki lenfatik damarların endotel hücrelerinde lokalize olduğu ifade edilmektedir. AQP1'in gastrointestinal sistemin absorbtif epitelinde değil de, sindirim kanalında suyun interstisyel sıvı ile lenf sıvısı arasında hareket etmesinde rol oynayan lenfatik damarların endotel hücre zarı üzerinde ekspresse edildiği ifade edilmektedir (Koyama ve ark., 1999).

AQP3'ün ise, üst sindirim kanalında ağız boşluğundan ön midenin nonglandüler kısmında, alt sindirim kanalında ise distal kolondan anüse kadar olan kısımda ekspresse edildiği ifade edilmektedir (Matsuzaki ve ark., 2004).

AQP4'ün midenin parietal hücrelerinde ve bağırsak epitelinde ekpresse edildiği ayrıca apikal hücre yüzeyi farklı ozmolalitelere sahip sıvılara maruz kaldığında da parietal hücre hacmini stabil tutmak amacıyla bazolateral membran su geçirgenliğini değiştirebildiği ifade edilmektedir (Wang ve ark., 2000). Ayrıca insan mide mukozasındaki parietal ve şef hücrelerin bazolateral membranında lokalize olduğu, mide asidi ve pepsinojen sekresyonlarında da rol oynağı belirtilmektedir (Misaka ve ark., 1996) Özellikle AQP4, hem ratlarda hem de kobaylarda, ince ile kalın bağırsağın emici ve salgı epitel hücrelerinde ve kobayların enterik glial hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir (Jiang ve ark., 2014). Kolonda, yüzey epitel hücrelerinin bazolateral membranında lokalize olan AQP4'ün özellikle proksimal kolondaki su geçirgenliğinde etkili olduğu bildirilmiştir (Matsuzaki, ve ark., 2004).

AQP5'in rat submandibuler, parotis sublingual tükürük bezleri ile minör tükürük bezlerinde asiner hücrelerin apikal membranları boyunca ekspresse edildiği ve primer tükürük salgılan-

ması sürecinde transselüler su transferinde rol oynadığı açıklanmaktadır (Matsuzaki ve ark., 1999).

AQP6'nın sitoplazma ve organellerde homeostatik osmoregülasyonun sağlanmasında etkili olduğu ve GI epitelde iyon ve su emilimi için beslenmeyle birlikte ekspresyonunda artış meydana geldiği tespit edilmiştir (Laforenza ve ark., 2009).

AQP7 ise ince ve kalın bağırsaklar da gastrointestinal epitelin apikal membran bölgesinde eksprese edildiği, bu apikal zar bölgesi boyunca su taşınmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Laforenza, ve ark., 2005) AQP8'in tükürük bezleri, ince bağırsak, kolon, pankreas ve karaciğer gibi GI sistemde yaygın olarak ekspresse edildiği bildirilmektedir.

AQP8'in bağırsakta suyun emilmesinde, karaciğerde safra ve ekzokrin pankreas sıvısı salgılanmasında fizyolojik etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Calamita ve ark., 2001). Ayrıca AQP8'in hepatosit içi veziküllerde büyük oranda lokalize olduğu ve cAMP ile uyarılan bir mekanizma yoluyla plazma zarına yeniden dağılımının uyarılabileceği ve hepatositer membranlarda su geçirgenliğini düzenleyebileceği ifade edilmektedir (García ve akr., 2001) AQP8'in pankreas asiner hücrelerinin apikal membranında lokalize olduğu, kolesistokinin ve asetilkolin tarafından uyarılan klor bakımından zengin bir sıvının salgılanması sırasında apikal zar boyunca su hareketinin kontrolünde etkili olduğu bildirilmektedir (Hurley ve ark., 2001; Case RM and Argent BE. 1993).

AQP9'un ince bağırsakta, kolonda ve ayrıca intestinal goblet hücrelerinde expresyonunun olduğu bildirilmekte olup, bağırsak yüzeyini koruyabilen ve bağırsak içeriklerinin akışını yumuşatan mukus sentezinde ve salgılanmasında etkili olduğu ifade edilmektedir (Okada ve ark., 2003). Karaciğerde hepatosit sinüzoidal yüzey membranında ekspresse edilen AQP9'un kandan gliserol alımında rol oynadığı belirtilmektedir (Elkjærve ark., 2000).

İnsanlarda AQP10 formu, bir akuaglyceroporin olarak sınıflandırılmakta olup, özellikle duodenum ve jejunumda eksprese edildiği belirtilmektedir. AQP10'un, suya, üre ve gliserol gibi nötr çözünenlere karşı geçirgen olan AQP alt ailesine ait olsa da, üre ve gliserol için geçirgen olmadığı, ince bağırsağın üst kısmındaki su taşınmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Hatakeyama ve ark., 2001) Bununla birlikte çalışmalar arasında çelişkiler söz konusu olup bazı çalışmalarda AQP10'un su taşınımda değil de, bağırsak boyunca küçük çözünen maddelerin hareketinde yer aldığı belirtilmektedir (Mobasheri ve ark., 2004).

Boşaltım Sistemindeki AQP'ler ve Fizyolojik İşlevleri

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda böbreklerde 8 Akuaporin bulunduğu (AQP1-4, AQP6-8, AQP11) fakat bunlardan sadece 5 tanesinin (AQP1-4, AQP7) su dengesinde rol oynadığı ifade edilmiştir (Kortenoeven ve Fenton, 2014). AQP1'in, proksimal tübül, inen ince henle kulpundaki renal epitel hücrelerinde ve vasa rektada ekspresyonu görülmekte olup, proksimal nefronda transselüler suyun geri emiliminde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Nielsen ve ark., 1999). AQP1'in ekspresyonunda ve madde geçişlerinde antidiüretik hormon arjinin vazopressin (AVP) etkili olmadığı belirtilmiştir (Katsura ve ark., 1995.). AQP1 kanalı inaktif farelerde proksimal sıvı geri emilim oranı yaklaşık olarak %50 oranında azalmaktadır (Schnermann ve ark., 1998). Benzer şekilde AQP1 kanalı inaktif farelerde inen ince henle kolu ile dış medullar inen vaza rektada su geçirgenliğinin azaldığı ifade edilmiştir.

AQP2'nin konnektin tübülü ve kollektör kanal boyunca bolca eksprese edilerek apikal plazma zarlarına ve hücre içi membran veziküllerine lokalize olmuştur (Fushimi ve ark., 1993). AQP2 subapikal veziküllerde lokalize edilir ve antidiüretik hormon olan AVP tarafından V2 reseptörü uyarıldığında ekzositoz ile apikal membrana yerleştirilir (Nielsen ve ark., 1995; Yamamoto ve ark., 1995) AQP2 genindeki mutasyonlar otozomal resesif nefrojenik diyabet insipidusa neden olur (van Lieburg ve ark., 1994) AQP2 geninin silin-

diği diyabetes insipiduslu fare modelinde idrar ozmolaritesinin 4-5 gün sonra yaklaşık 2.000'lerden 500 mosmol / kgH_2O'ya kadar düşürdüğü bununla birlikte; idrar çıkışının ise 2'den 25 ml/gün seviyelerine yükseldiği belirlenmiştir.

AQP3'ün konnektin tübülünün ve kollektör kanalın bazolateral membranının ana hücrelerinde lokalize olduğu bilinmektedir (Ecelbarger ve ark.,1995) Bir başka çalışmada ise AQP3'ün bu nefron kısımlarından suya ek olarak üre ve gliserol için geçirgen olduğu ifade edilmektedir (Ishibashi ve ark., 1994). Ayrıca, AQP3 kanalı bloke edilmiş farelerinin kortikal toplama kanalında AQP2'nin azaldığı gözlenmiştir (Ma ve ark., 2000). Kronik olarak AVP hormonu maruziyeti AQP3 miktarında artışa neden olduğu ayrıca AQP3 bulunmayan farelerde ise idrar çıkarımının arttığı bildirilmektedir (Ishibashi ve ark.,1997; Fenton ve Knepper 2007).

AQP4'ün konnektin tübülü ve kollektör kanaldaki ana hücrelerin bazolateral zarında lokalize olduğu ve iç medüller kollektör kanalında ise en yüksek seviyelere sahip olduğu belirlenmiştir. Buradan AQP2 yoluyla geri emilen su için ilave bir çıkış yolu görevi üstlendiği de ifade edilmektedir (Mobasheri ve ark., 2007; Terris ark., 1995). AQP4 kanalı inaktif farelerinin mikroperfüze iç meduller kollektör kanalının su geçirgenliğinin 4 kat azaldığı belirlenmiş olup, AQP4'ün, iç meduller kollektör kanalındaki bazolateral su taşınımının çoğundan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Chou ve ark., 1998).

AQP7 proksimal tübülün son kısmına lokalize olmuş olup su transportunun yanı sıra gliserol ve üre transportunda da görevlidir (Ishibashi ve ark.,1997; Sohara ve ark., 2005). AQP7 kanalı inaktif farelerde gliserol atılımının önemli ölçüde arttığı gösterilmiş olup, AQP7'nin böbreklerdeki temel fonksiyonunun muhtemel olarak su transportundan ziyade gliserol reabsorbsiyonu olduğunu düşündürmektedir (Sohara ve ark., 2005; Kortenoeven ve Fenton, 2014).

Diğer akuaporinlerin (AQP1-4 ve AQP7) aksine AQP6, AQP8 ve AQP11'in sadece hücre içi zarlarda lokalize olduğu bundan dolayı da suyun geri emiliminde rol oynamasının mümkün olmadı görülmektedir (Ohshiro ve ark., 2001; Yasui ve ark., 1999). AQP6 kollektör kanal ve konnektör tübüldeki interkalar hücrelerde lokalize olmuştur. AQP6'nın öncelikle bir anyon taşıyıcı olarak işlev görebileceği ve pH'yı düzenlemede etkili olabileceği ifade edilmektedir (Ikeda ve ark., 2002; Matsuzaki ve ark., 2002). AQP8 proksimal tübülde ve az miktarda toplama kanalında lokalize olurken AQP11'in ise yanlızca proksimal tübülün endoplazmik retikulumunda lokalize olduğu bilinmektedir (Kortenoeven ve Fenton, 2014). Hücre kültürü çalışmaları AQP11'in endozomal pH homeostazında rolü olduğunu göstermektedir (Morishita ve ark., 2005).

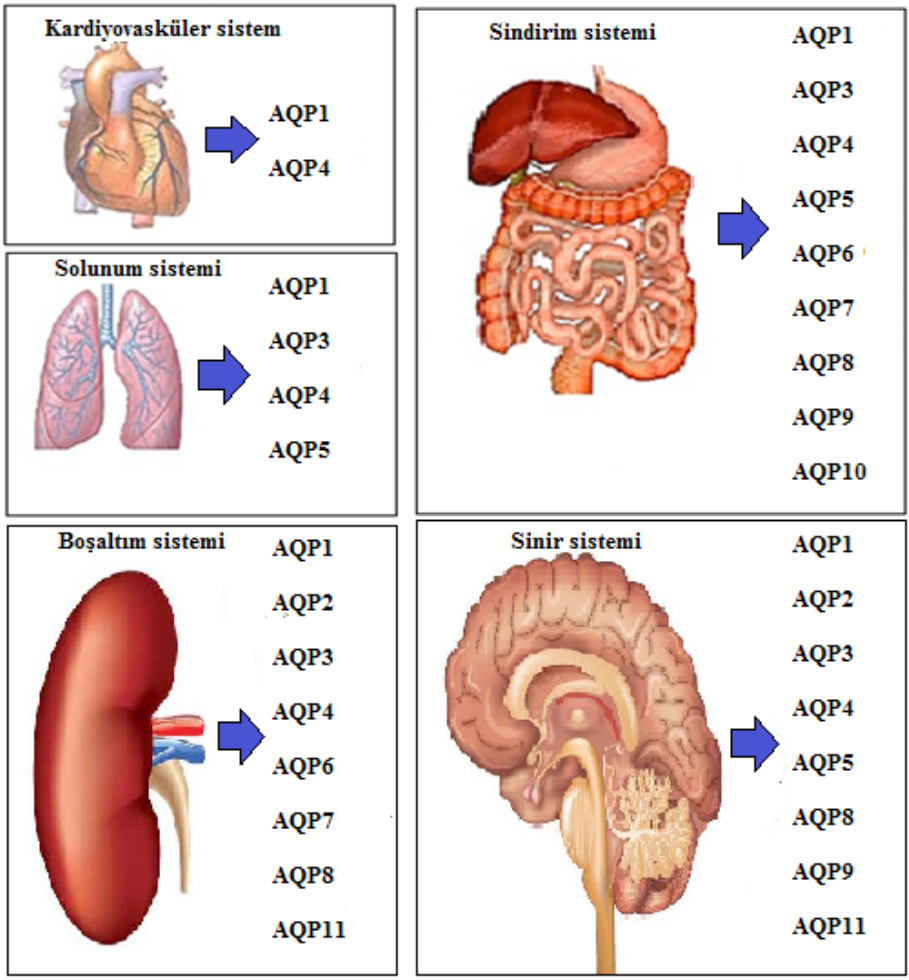
Sinir Sistemindeki AQP'ler ve Fizyolojik İşlevleri

Bugüne kadar, kemirgen beyin hücrelerinde, AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP5, AQP8, AQP9 ve AQP11 olmak üzere sekiz AQP tanımlanmıştır (Jung ve ark. 1994, Gorelick ve ark. 2006). Bunların çoğu hücre kültürlerinde çalışılmış fakat sadece üçü (AQP1, AQP4 ve AQP9) beyinde hem protein hem de mRNA düzeyinde belirlenmiştir (Mylonakou ve ark. 2009).

AQP1, koroid pleksusun ependimal hücreleri üzerinde bulunur ve beyin omurilik sıvısı (BOS) oluşumunda rol oynar (Brown ve ark. 2004; Agre v ark. 1993). AQP1'den yoksun fareler ve insanlar, su eksikliği sırasında idrar konsantrasyonda azalma meydana geldiği görülmüştür (Ma ve ark. 1998; King ve ark. 2001). AQP1 özellikle akciğerdeki ödemin giderilmesinde oldukça önemlidir. Buna benzer bir şekilde beyin yaralanmaları veya travmalardan sonra AQP1 beyindeki su oranın azaltılmasında etkin rol oynamaktadır. Bu durum hastaların prognozunun daha iyiye doğru gitmesinde yardımcı olmaktadır (Oshio ve ark. 2005).

AQP4 ilk olarak rat akciğerinde (Hasegawa ve ark. 1994) ve rat beyninde (Jung ve ark. 1994) tespit edildi. AQP4 ventriküllerin ependimal hücrelerinde de eksprese edilir, ancak öncelikle astrositik hücre membranları ile ilişkili olduğu belritilmiştir (Nielsen ve ark. 1997). Beyinde tanımlanan izoformu birkaç amino asit daha uzun ve suyu daha yüksek oranlarda taşır. AQP4'ün rolü, beyindeki su dengesini kontrol etmektir. Ayrıca, AQP4'ten geçen su akışı, potasyum iyonlarının hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasına yardımcı olarak nöronal aktivasyondan sonra toparlanmaya yardımcı olmaktadır (Amiry-Moghaddam ve ark. 2003). Akuaporin-4 (AQP4), beyindeki en bol moleküllerden biridir ve özellikle kan-beyindeki ve beyin-likör arayüzlerindeki astrositik zarlarda yaygındır.Ancak yakın zamanda AQP4'ün potasyum tamponlama, beyin omurilik sıvısı dolaşımı, nöroeflamasyon, osmosensasyon, hücre göçü ve $Ca2^{+}$ sinyalizsyonu gibi çeşitli işlevlerde görev aldığına yönelik görüşler mevcuttur. Bu görüşler AQP4 yönünden eksik fareler üzerinde yapılan çalışmalar ile ortaya konulmaktadır. Sitotoksik ödem modellerinde, AQP4 bulunmayan farelerin diğer farelere kıyasla düşük mortalite ve düşük su birikimi olduğu bildirilmektedir. Bu durum, AQP4 eksikliğinin beyini, kan beyin bariyeri üzerindeki su geçirgenliğini azaltarak koruduğu yönündedir (Papadopoulos ve ark. 2005). Vazojenik ödemde su, kan beyin bariyerindeki bir sızıntı nedeniyle beyine girer. Vazojenik ödem, hidrosefali, beyin tümörleri, beyin apselerinde veya deneysel olarak intraparenkimal su infüzyon modellerinde görülür. Sitotoksik ödemdeki durumun aksine, vazojenik ödemde AQP4'ün eksikliği, beyin-sıvısı üzerindeki su geçirgenliğini azaltır (Papadopoulos ve ark. 2004; Bloch ve ark. 2005).

AQP9 ilk olarak insan beyaz kan hücrelerinde tanımlanmıştır. AQP9'un su ve üre taşıdığı, ancak gliserol taşımadığı bildirilmiştir (Ishibashi ve ark. 1998). Daha sonra yapılan çalışmalar, aquagliseroporin için gliserol taşınmasının yanı sıra geniş bir yelpazede başka çözünen maddeleri de taşıdığı bildirilmiştir (Tsukaguchi ve ark. 1998). AQP9'un görevleri arasında en çok bilinenler, karaciğerde gliserol alımını kolaylaştırması (Maeda ve ark., 2009) ve beyinde bir glikoz metabolit kanalı olarak görev yapmasıdır (Badaut ve ark., 2004). AQP9 nöronlarda bulunan ve sadece plazma zarında ve mitokondrinin iç zarında bulunduğu tek akaporindir (Amiry-Moghaddam ve ark. 2005). AQP9 beyinde, özellikle glial hücrelerde, astrositlerde, endotel hücrelerinde ve nöronlarda eksprese edilmiştir (Badaut ve ark. 2001, Nicchia ve ark. 2001, Badaut ve ark. 2004). AQP9 bulunan nöronlar katekolaminerjik ve glukoza duyarlı olduğuna yönelik bilgiler mevcuttur. Nöronlardaki AQP9 ekspresyon seviyesinin, karaciğer AQP9'a benzer şekilde insülin tarafından düzenlendiği gösterilmiş ve bu da beyin AQP9'un glikoz metabolizması ve enerji dengesinde rol oynadığını göstermektedir (Badaut ve Regli 2004). Amiry-Moghaddam ve ark. (2005) yapmış oldukları çalışmada AQP9'u elektron mikroskobu kullanarak, substantia nigradaki (SN) ve Ventral Tegmental alandaki (VTA) dopaminerjik nöronların ve astrositlerin mitokondriyal membranlarına ve rat plazma membranında mevcut bulunduğunu göstermişlerdir. AQP9'un SN'deki dopaminerjik hücrelerde seçici lokalizasyonu ve nörotoksinler de dahil olmak üzere geniş madde geçirgenliği, PD'de dejenere olan hücrelerin seçici kırılganlıklarını hesaba katarak hastalığın patogenezinde etkin olabileceğini düşündürmektedir (Mylonakou ve ark. 2009; Amiry-Moghaddam ve ark. 2005). Ayrıca AQP9'un laktat için de geçirgen olduğu belirtilmiştir. Bu durum AQP9'un laktat tamponlamasında oldukça önemli olduğunu göstermektedir (Badaut ve ark. 2001).



Şekil 1. Bazı sistemlerde(Kardiyovasküler, Solunum, Sindirim, Boşaltım ve Sinir) bulunan AQP çeşitleri.

SONUÇ

Kardiyovasküler, Solunum, Sindirim, Boşaltım ve Sinir sisteminde farklı çeşit ve düzeyde AQP bulunmaktadır. Bunların bulundukları sistemdeki işlevleri farklılıklar göstermektedir. Ayrıca çeşitli hastalıklarda AQP işleve ve düzeylerinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Yapılacak yeni çalışmalarla uygulanacak çeşitli koruyucu veya tedavi edici madde uygulamalarının AQP seviyesi ve işlevleri üzerine etkileri araştırılarak literatüre yeni bilgiler kazandırıla bilinir.

KAYNAKLAR

1. Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C. 1993. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol.* 265(4 Pt 2):F463-76.

2. Amiry-Moghaddam M, Lindland H, Zelenin S, Roberg BA, Gundersen BB, Petersen P. 2005. Brain mitochondria contain aquaporin water channels: evidence for the expression of a short AQP9 isoform in the inner mitochondrial membrane. *FASEB J.* 19(11):1459-67.
3. Amiry-Moghaddam, M., Williamson, A., Palomba, M., Eid, T., de Lanerolle, N. C., Nagelhus, E. A., Adams, M. E., Froehner, S. C., Agre, P. and Ottersen, O. P. 2003. Delayed K+ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 13615-20.
4. Badaut J, Hirt L, Granziera C, Bogousslavsky J, Magistretti PJ, Regli L. 2001. Astrocyte-specific expression of aquaporin-9 in mouse brain is increased after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 21:477–482.
5. Badaut J, Petit JM, Brunet JF, Magistretti PJ, Charriaut-Marlangue C, Regli L. 2004. Distribution of Aquaporin 9 in the adult rat brain: preferential expression in catecholaminergic neurons and in glial cells. *Neuroscience* 128:27–38.
6. Badaut J, Regli L. 2004. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain. *Neuroscience* 129:971–981
7. Bloch O, Papadopoulos MC, Manley GT, Verkman AS. 2005. Aquaporin-4 gene deletion in mice increases focal edema associated with staphylococcal brain abscess. *J Neurochem.* 95(1):254–62.
8. Borok Z, Verkman AS. 2002. Lung edema clearance: 20 years of progress: Invited review: Role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways. *J. Appl. Physiol.* 93:2199–2206.
9. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. 2004. Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience.* 129(4):957-70.
10. Butler, T.L. C.G. Au, B. Yang, J.R. Egan, Y.M. Tan, E.C. Hardeman, K.N. North, A.S. Verkman, D.S.2006. Winlaw, Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 291 H705–H713.
11. Calamita, G., Mazzone, A., Bizzoca, A., Cavalier, A., Cassano, G., Thomas, D., & Svelto, M. 2001. Expression and immunolocalization of the aquaporin-8 water channel in rat gastrointestinal tract. *European journal of cell biology,* 80(11), 711-719.
12. Campbell, E.M. A. Ball, S. Hoppler, A.S. 2008. Bowman, Invertebrate aquaporins: a review, *J. Comp. Physiol.* 178:935–955.
13. Carter EP, Umenishi F, Matthay MA, Verkman AS. 1997. Developmental changes in alveolar water permeability in perinatal rabbit lung. *J. Clin. Invest.* 100:1071–1078.
14. Case RM and Argent BE. 1993. Pancreatic duct secretion: control and mechanisms of transport. In: The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease (2nd ed.), edited by Go VLW, Dimagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, and Scheele GA. *New York: Raven*. p. 301–350.
15. Castle, N. A. 2005. Aquaporins as targets for drug discovery. *Drug Discov Today*, 10, 485-93.
16. Chou, C.L. T.H. Ma, B.X. Yang, M.A. Knepper, S. Verkman. 1998. Fourfold reduction of water permeability in inner medullary collecting duct of aquaporin-4 knockout mice, *Am. J. Physiol*. 43:C549–C554.
17. Ecelbarger, C.A. J. Terris, G. Frindt, M. Echevarria, D. Marples, S. Nielsen, M.A. Knepper, Aquaporin-3 water channel localization and regulation in rat kidney, Am. J. Physiol. 38 (1995) F663–F672.
18. Elkjær, M. L., Vajda, Z., Nejsum, L. N., Kwon, T. H., Jensen, U. B., Amiry-Moghaddam, M.,

& Nielsen, S. 2000. Immunolocalization of AQP9 in liver, epididymis, testis, spleen, and brain. *Biochemical and biophysical research communications*, 276(3), 1118-1128.

19. Fenton RA, Knepper MA. 2007. Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev*. 87:1083e112.
20. Fushimi K, Uchida S, Hara Y. 1993. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature.* 361:549e52.
21. García F, Kierbel A, Larocca MC, Gradilone SA, Splinter P, LaRusso NF, Marinelli RA (2001) The water channel aquaporin-8 is mainly intracellular in rat hepatocytes, and its plasma membrane insertion is stimulated by cyclic AMP. J Biol Chem 276:12147–12152.
22. Gorelick DA, Praetorius J, Tsunenari T, Nielsen S, Agre P. 2006. Aquaporin-11: a channel protein lacking apparent transport function expressed in brain. *BMC Biochem*. 7:14.
23. Gorin, M.B. S.B. Yancey, J. Cline, J.P. Revel, J. Horwitz. 1984. The major intrinsic protein (MIP) of the bovine lens fiber membrane: characterization and structure based on cDNA cloning, *Cell* 39:49–59.
24. Hara-Chikuma M, Verkman AS. 2006. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins – the aquaglyeroporins. *Cell Mol. Life Sci.* 63:1386–1392.
25. Hara-Chikuma M, Verkman AS. 2007. Prevention of skin carcinogenesis by targeted aquaporin-3 gene disruption.
26. Hasegawa, H., Ma, T., Skach, W., Matthay, M. A. and Verkman, A. S. 1994. Molecular cloning of a mercurialinsensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem*, 269, 5497-500.
27. Hatakeyama, S., Yoshida, Y., Tani, T., Koyama, Y., Nihei, K., Ohshiro, K., & Yamamoto, T. 2001. Cloning of a new aquaporin (AQP10) abundantly expressed in duodenum and jejunum. *Biochemical and biophysical research communications,* 287(4), 814-819.
28. Hoffert JD, Leitch V, Agre P, King LS. 2000. Hypertonic induction of aquaporin-5 expression through an ERK-dependent pathway. *J. Biol. Chem.* 275:9070–9077.
29. Hurley, P. T., Ferguson, C. J., Kwon, T. H., Andersen, M. L. E., Norman, A. G., Steward, M. C., ... & Case, R. M. 2001. Expression and immunolocalization of aquaporin water channels in rat exocrine pancreas. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,* 280(4), G701-G709.
30. Ikeda, M.E. Beitz, D. Kozono, W.B. Guggino, P. Agre, M. Yasui. 2002. Characterization of aquaporin-6 as a nitrate channel in mammalian cells: requirement of pore-lining residue threonine-63, *J. Biol. Chem.* 277 (42) 39873–39879.
31. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y et al. 1997. Cloning and functional expression of a new water channel abundantly expressed in the testis permeable to water, glycerol, and urea. *J Biol Chem*. 272, 20782–6.
32. Ishibashi K, Sasaki S, Fushimi K, et al. 1994. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci*. 91:6269e73.
33. Ishibashi, K., Kuwahara, M., Gu, Y., Tanaka, Y., Marumo, F. and Sasaki, S. 1998. Cloning and functional expression of a new aquaporin (AQP9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol. *Biochem Biophys Res Commun*, 244, 268-74.

34. J. Schnermann, C.L. Chou, T. Ma, T. Traynor, M.A. Knepper, A.S. Verkman, Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 nullmice, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 95 (1998) 9660–9664.

35. Jiang, L., Li, J., Liu, X., Burnstock, G., & Xiang, Z. 2014. Expression of aquaporin-4 water channels in the digestive tract of the guinea pig. *Journal of molecular histology,* 45(2), 229-241.

36. Jiao G, Li E, Yu R. 2002. Decreased expression of AQP1 and AQP5 in acute injured lungs in rats. *Chin. Med. J. (Engl.).* 115 963-867.

37. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. 1994. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91(26):13052-6.

38. Katsura T, Verbavatz JM, Farinas J, et al. 1995. Constitutive and regulated membrane expression of aquaporin 1 and aquaporin 2 water channels in stably transfected LLC-PK1 epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA. 92:7212e6.

39. King LS, Nielsen S, Agre P. 1996. Aquaporin-1 water channel protein in lung-ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. *J. Clin. Invest.* 97:2183–2191.

40. King, L. S., Choi, M., Fernandez, P. C., Cartron, J. P. and Agre, P. 2001. Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N Engl J Med*, 345, 175-9.

41. King, L. S., Kozono, D. and Agre, P. 2004. From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 5, 687-698.

42. Kortenoeven, M. L., & Fenton, R. A. 2014. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects,* 1840(5), 1533-1549.

43. Koyama, Y., Yamamoto, T., Tani, T., Nihei, K., Kondo, D., Funaki, H., ... & Kihara, I. 1999. Expression and localization of aquaporins in rat gastrointestinal tract. *American Journal of Physiology-Cell Physiology,* 276(3), C621-C627.

44. Laforenza, U., Gastaldi, G., Grazioli, M., Cova, E., Tritto, S., Faelli, A., ... & Ventura, U. 2005. Expression and immunolocalization of aquaporin-7 in rat gastrointestinal tract. *Biology of the Cell*, 97(8), 605-613.

45. Laforenza, U., Gastaldi, G., Polimeni, M., Tritto, S., Tosco, M., Ventura, U., & Yasui, M. 2009. Aquaporin-6 is expressed along the rat gastrointestinal tract and upregulated by feeding in the small intestine. *BMC physiology,* 9(1), 18.

46. Levin MH, Verkman AS. 2006. Aquaporin-3-dependent cell migration and proliferation during corneal reepithelialization. *Invest. Opthalmol. Vis. Sci.* 47:4365–4372.

47. Ma, T. Y. Song, B. Yang, A. Gillespie, E.J. Carlson, C.J. Epstein, A.S. Verkman. 2000. Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 97:4386–4391.).

48. Ma, T. & Verkman, A. S. 1999. Aquaporin water channels in gastrointestinal physiology. *The Journal of Physiology*, *517*(2), 317-326.

49. Ma, T., Yang, B., Gillespie, A., Carlson, E. J., Epstein, C. J. and Verkman, A. S. 1998. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem*, 273, 4296-9.

50. Maeda, N., Hibuse, T. and Funahashi, T. 2009. Role of aquaporin-7 and aquaporin-9 in glycerol metabolism; involvement in obesity. *Handb Exp Pharmacol*, 233-49.

51. Matsuzaki, T., Suzuki, T., Koyama, H., Tanaka, S., & Takata, K. 1999. Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation. *Cell and tissue research,* 295(3), 513-521.

52. Matsuzaki, T., Tajika, Y., Ablimit, A., Aoki, T., Hagiwara, H., & Takata, K. 2004. Aquaporins in the digestive system. *Medical Electron Microscopy,* 37(2), 71-80.

53. Matsuzaki, T., Tajika, Y., Tserentsoodol, N., Suzuki, T., Aoki, T., Hagiwara, H., & Takata, K. 2002. Aquaporins: a water channel family. *Anatomical science international*, 77(2), 85-93.

54. Misaka, T., Abe, K., Iwabuchi, K., Kusakabe, Y., Ichinose, M., Miki, K., ... & Arai, S. 1996. A water channel closely related to rat brain aquaporin 4 is expressed in acid-and pepsinogen-secretory cells of human stomach. *FEBS letters*, 381(3), 208-212.

55. Mobasheri, A. D. Marples, I.S. Young, R.V. Floyd, C.A. Moskaluk, A. Frigeri. 2007. Distribution of the AQP4 water channel in normal human tissues: protein and tissue microarrays reveal expression in several new anatomical locations, including the prostate gland and seminal vesicles, *Channels (Austin)* 1:29–38.,

56. Mobasheri, A., Shakibaei, M., & Marples, D. 2004. Immunohistochemical localization of aquaporin 10 in the apical membranes of the human ileum: a potential pathway for luminal water and small solute absorption. *Histochemistry and cell biology*, 121(6), 463-471.

57. Morishita Y, Matsuzaki T, Hara-Chikuma M, Andoo A, Shimono M, Matsuki A, et al. 2005. Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule. *Mol Cell Biol*. 25:7770–9.

58. Mylonakou MN, Petersen PH, Rinvik E, Rojek A, Valdimarsdottir E, Zelenin S, et al. 2009. Analysis of mice with targeted deletion of AQP9 gene provides conclusive evidence for expression of AQP9 in neurons. *J Neurosci Res.* 87(6):1310-22.

59. Nicchia GP, Frigeri A, Nico B, Ribatti D, SveltoM. 2001. Tissue distribution and membrane localization of aquaporin-9 water channel: evidence for sex-linked differences in liver. *J Histochem Cytochem*. 49:1547–1556.

60. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. 1995. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci* USA 92, 1013–7.

61. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. 1997. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci.* 17(1):171-80.

62. Nielsen, S, Kwon, T. H., Christensen, B. M., Promeneur, D., Frøkiær, J., & Marples, D. 1999. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 647-663).

63. Ohshiro, K. E. Yaoita, Y. Yoshida, H. Fujinaka, A. Matsuki, J. Kamiie, P. Kovalenko, T. Yamamoto. 2001. Expression and immunolocalization of AQP6 in intercalated cells of the rat kidney collecting duct, *Arch. Histol. Cytol.* 64:329–338.,

64. Yasui, M. T.H. Kwon, M.A. Knepper, S. Nielsen, P. Agre. 1999. Aquaporin-6: an intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:5808–5813.

65. Okada, S., Misaka, T., Matsumoto, I., Watanabe, H., & Abe, K. 2003. Aquaporin-9 is expressed in a mucus-secreting goblet cell subset in the small intestine. *FEBS letters,* 540(1-3), 157-162).

66. Oshio, K., Watanabe, H., Song, Y., Verkman, A. S. and Manley, G. T. 2005. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J*, 19, 76-8.

67. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. 2004. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J*. 18(11):1291–3.

68. Papadopoulos MC, Verkman AS. 2005. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain

swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J Biol Chem*. 280(14):13906–12.

69. Ruddy MK, Drazen JM, Pitkanen OM, Rafii B, O'Brodovich HM, Harris HW. 1998. Modulation of aquporin 4 and the amiloride-inhibitable sodium channel in perinatal rat lung epithelial cells. *Am. J. Physiol*. 274:L1066–L1072.
70. Sidhaye V, Hoffert JD, King LS. 2005. cAMP has distinct acute and chronic effects on aquaporin-5 in lung epithelial cells. *J. Biol. Chem*. 280:3590–3596.
71. Sohara, E. T. Rai, J.Miyazaki, A.S. Verkman, S. Sasaki, S. Uchida. 2005. Defective water and glycerol transport in the proximal tubules of AQP7 knockout mice, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289:F1195–F1200.
72. Terris, J. C.A. Ecelbarger, D. Marples, M.A. Knepper, S. Nielsen. 1995. Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney, *Am. J. Physiol.* 38: F775–F785.
73. Towne JE, Harrod KS, Crane CM, Menon AG. 2000. Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 22:34–44.
74. Umenishi F, Carter EP, Yang B, Oliver B, Matthay MA, Verkman AS. 1996. Sharp increase in rat lung water channel expression in the perinatal period. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 15:673–769.
75. van Lieburg AF, Verdijk MAJ, Knoers VVAM et al. 1994. Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene. *Am J Hum Genet* 55, 648–52.
76. Verkman, A.S. A.K. 2000. Mitra, Structure and function of aquaporin water channels, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 278:F13–28.
77. Wang, K. S., Komar, A. R., Ma, T., Filiz, F., McLeroy, J., Hoda, K., & Bastidas, J. A. 2000. Gastric acid secretion in aquaporin-4 knockout mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology,* 279(2), G448-G453.
78. Yamamoto T, Sasaki S, Fushimi K et al. 1995. Vasopressin increases AQP-CD water channel in apical membrane of collecting duct cells in Brattleboro rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 268, C1546–51.

Yeni Bir Adipokin; Asprosin

Gözde ATİLA USLU[1]

CHAPTER 15

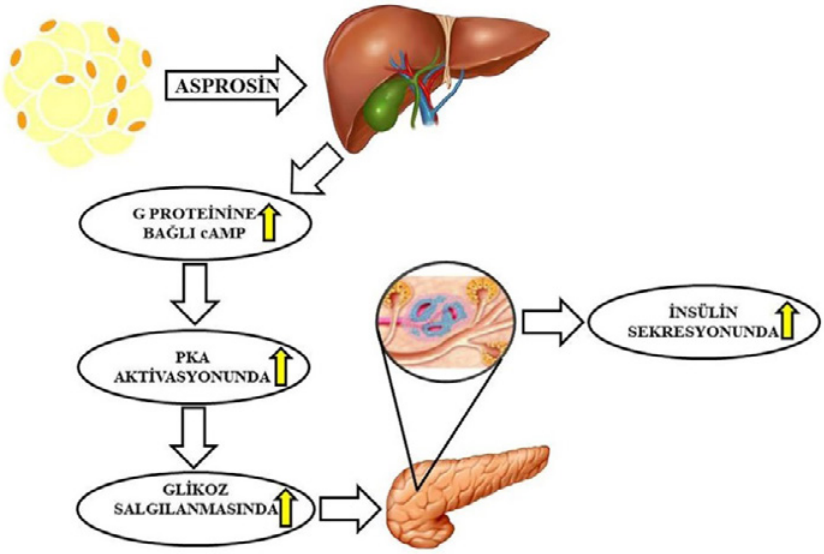
[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji, ABD

GİRİŞ

Son yıllarda profibrillin-1 proteininin C-terminal bölünme ürünü olan (FBN1 geni tarafından kodlanır) ve hepatik glikoz salınımını modüle eden aynı zamanda açlık durumunda salınımında artma meydana gelen protein yapısında yeni bir hormon belirlenmiş olup, bu hormona Asprosin adı verilmiştir. Yağ dokusundan; metabolizma ve enerji homeostazisini sağlayan pek çok önemli hormon sentezlemekte olup, yeni keşfedilen bu hormonunda temel olarak beyaz yağ dokusundan salgılandığı ifade edilmektedir (1-3). 140 aminoasitten oluşan asprosin, FBN1 geninin iki eksonu tarafından kodlanmakta olup, ekson 65'in, 11-amino asit, ekson 66'nın ise 129-amino asiti kodladığı belirtilmektedir (4).

ASPROSİNİN HEPATİK GLİKOZ SALINIMI VE İŞTAH ÜZERİNE ETKİLERİ

140 amino asitten oluşan yeni keşfedilen bir adipokin olan asprosinin hepatik glikoz salınımını ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Farelerde yapılan bir çalışmada tek doz asprosin enjeksiyonu yapıldıktan sonra 30 dakika içinde plazma glikoz ve insülin seviyelerinde artış meydana geldiği belirtilmiştir. Asprosinin belirtilen etkileri öncelikle hücre içi cAMP seviyelerini artırarak ve ardından protein kinaz A (PKA) sinyal yolağını aktive ederek gerçekleştirdiği, bunların bir sonucu olarak da hepatik glikoz salınımında ve insülin seviyelerinde artışların meydana geldiği ifade edilmektedir (1,2). Asprosin seviyesinin beslenme durumuyla koordineli bir ritim gösterdiği; açlık esnasında hepatik glikoz salınımı gerekliliği ile uyumlu olarak seviyesinde artma, yeniden beslenme ile seviyesinde akut şekilde azalma meydana geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca periferik asprosinin, hipotalamik besleme merkezini stimüle etmek için kan-beyin bariyerini geçtiği, iştahın uyarılmasına yol açtığı ve uzun süreli yağlanmanın sürdürülmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bu etkilerinden dolayı da asprosin glikojenik ve oreksijenik bir hormon olarak kabul edilmektedir (6). Ghrelin gibi asprosinin de iştahı tetikleyen AgRP nöronlarını uyardığı, iştahı bastıran POMC nöronlarının uyarılma sıklığını azalttığı belirtilmektedir (6,7).



Şekil 1. Asprosin Hormonunun Hepatik Glikoz Salınımını Uyarma Yolağı

Asprosinin İnsülin Direnci ve İnsülin Duyarlılığı Üzerine Etkileri

Adipoz doku sadece yağ depolamasında değil, aynı zamanda glikoz metabolizmasında etkili olan insülin direnci ve insülin duyarlılığı gelişmesinde etkili olan çeşitli adipokinler sentezleyen endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir (8). Bu nedenle adipoz dokudan sentezlenen hormonların birçoğunun tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişiminde ve/veya gelişmesinin önlenmesinde aktif rol oynadığı bilinmektedir (9). Bu etkilerinden ötürü de çalışmalar adipoz dokudan sentezlenen asprosin hormonu ile diyabet arasındaki bağlantı üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda insülin direnci gelişmiş farelerde ve insanlarda asprosin seviyesinin arttığı, asprosin spesifik antikorunun ise plazma asprosin konsantrasyonlarını azalttığı ve insülin duyarlılığının artmasına neden olduğu belirtilmiştir. Bu etkisinden ötürü de asprosinin tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili önemli bir risk faktörü olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır (1,10). Yapılan başka bir çalışmada plazma asprosin konsantrasyonlarının, bozulmuş glikoz regülasyonuna sahip ve yeni tip 2 diyabet tanısı konulmuş bireylerde, normal glikoz regülasyonuna sahip bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada en yüksek plazma asprosin konsantrasyonu bozulmuş glikoz regülasyonuna sahip grupta tespit edilmiş olup, bu sonuçlara dayanaraktan asprosin hormonunun prediyabetin tahmin edilmesinde güçlü bir biyomarker adayı olabileceği ileri sürülmüştür (11). Ayrıca T2DM hastalarında dolaşımdaki asprosin seviyesi ile adipozite ile ilişkili parametreler arasında (vücut kitle indeksi, bel çevresi vb.) pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir. Ayrıca plazma asprosin seviyelerinin sadece glikoz metabolizması ve insülin direnci ile ilişkili olmadığı, obezite ve dislipidemi patogenezinde de önemli rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Yapılan bir çalışmada serum asprosin seviyesi ile lipid metabolizması arasında güçlü bir ilişki olduğu hem diyabet olmayanlarda hem de T2DM'lilerde asprosin konsantrasyonları ile trigliserit seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmektedir (10,11). Bariatrik cerrahiden (obezite ameliyatı) sonra dolaşımdaki asprosin seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı bildirilmekte olup, bu azalmada etkili olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak adipoz doku kütlesindeki azalmadan dolayı adipositlerden asprosinin daha az salgılandığı ve bariatrik cerrahi sonrası glikoz homeostazı, iştah veya gastrointestinal hormonlarında meydana gelen değişikliklerin, dolaşımdaki asprosin seviyelerini etkilediği düşünülmektedir (12).

DİĞER ETKİLERİ

Asprosinin, yukarıdaki etkilerine ek olarak, yara iyileşmesine katılabildiği ve ghrelin ile birlikte yanık yaralanmalarının ve komplikasyonlarının tedavisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (13). Yapılan başka bir çalışmada *Escherichia coli* ekspresyon sisteminde ifade edilen asprosin proteini saflaştırılarak kardiyak fonksiyon üzerine etkileri incelenmiş olup, rekombinant asprosin proteini verildikten sonra, farelerin sol ventrikül fonksiyonlarında önemli ölçüde iyileşme olduğu bu nedenle de kalp fonksiyonlarını iyileştirmede miyokard koruyucu bir molekül olarak görev yapabileceği ifade edilmektedir (14). Yenidoğan progeroid sendromunda asprosinin genetik eksikliğinin iştahsızlık ve aşırı zayıflığa yol açtığı, obez insanların ise yüksek asprosin konsantrasyonuna sahip olduğu belirtilmektedir (1). Başka bir çalışmada Polikistik over sendrom'lu kadınlarda kontrollere göre dolaşımdaki asprosin seviyelerinde artış meydana geldiği ve asprosin düzeyleri ile insülin direnci, vücut kitle ve serbest androjen indeksleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (15).

SONUÇ

Yeni keşfedilmiş bir adipokin olan asprosin hormonunun etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamış olup, yapılan ön çalışmalarda asprosin spesifik antikorunun tip 2 diyabet ve obezitenin tedavisinde kullanılabilme olasılığının artmakta olduğu ifade edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia, F et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. Cell, 2016; 165(3): 566-579.
2. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. 2016; 26(1): 25-42.
3. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity 2006; 14: 242-249.
4. Elnagar A, El-Belbasi H I, Rehan I F, El-Dawy K. Asprosin: A novel biomarker of type 2 diabetes mellitus. Slov. Vet. Res. 2018; 55 (Suppl 20): 333-347.
5. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. Nature Reviews Endocrinology 2017; 13(2): 69-70.
6. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat J C, Romere C et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. Nature medicine 2017; 23(12): 1444-1453.
7. Nakazato M, Murakami N, Date Y. A role for ghrelin in the central regulation of feding. Nature 2001; 409(6817): 194-198.
8. Rabe K, Lehrke M, Parhofer K G, Broedl U C. Adipokines and insulin resistance. Molecular medicine 2008; 14(11-12): 741-751.
9. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes-role of the adipokines. Current molecular medicine 2005; 5(3): 333-339.
10. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. Clinica Chimica Acta 2017; 489: 183-188.
11. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen, Y et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. Mediators of inflammation 2018; 1-7.
12. Wang C, Lin Y, Liu T A, Liao K H, Liu C H, Wu Y Y et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. International Journal of Obesity 2018; 1.
13. Donma M M, Donma O. Asprosin: possible target in connection with ghrelin and cytokine network expression in the post-burn treatment. Medical hypotheses 2018; 118: 163-168.
14. Zhu L, Tan Y, Luo W, Wei Y I. Expression and purification of asprosin and its effects on cardiac function in mice. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica 2017; 25(4): 368-372.
15. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan, I et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology 2018; 1-4.

Resistin Hormonu

Hamit USLU[1]

CHAPTER 16

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO

GİRİŞ

Adipoz doku sadece enerjinin depolanmasında değil aynı zamanda enerjinin üretilmesinde ve mobilize edilmesinde de görevlidir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun çok sayıda hormon salgıladığı ve bu hormonların insülin direnci, inflamasyon, obezite ve metabolik sendrom vb. problemler üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Günümüzde adipoz dokudan leptin, adiponektin, adipsin ve resistin gibi birçok adipokinin salgılandığı bilinmekte ve her geçen gün bunlara yenileri eklenmektedir (2). Resistin birbirinden bağımsız olarak çalışan üç ekibin çalışmaları sonucu keşfedilmiştir. Kim ve ark. genler üzerinde analiz yaparken resistin polipeptidini adipoz dokuya spesifik salgılatıcı faktör olarak tanımlamışlardır (3). Holcomp ve ark. ise resistini akciğer inflamasyonu esnasında ortaya çıkan polipeptit olarak tanımlayarak ona FIZZ3 adını vermişlerdir (4). Stephan ve ark. ise diyabet ve obezite üzerinde araştırmalar yaparken insülinin etkilerini önleyen bir sinyal molekülü bulduklarını ve bu molekülü de resistin şeklinde adlandırdıklarını ifade etmişlerdir (5). Daha sonra Uluslararası Standart Genetik İsimlendirme Komitesi tarafından keşfedilen bu yeni polipeptidin resistin, FIZZ3, ADSF, RELMα, FIZZ1 ve Retn1 isimleriyle anılması uygun görüldü (6). Fakat bu isimler arasından en fazla tercih edileni resistindir. Çünkü resistinin adını *resist+in(sülin)* kelimelerinin birleşmesinden aldığı bilinmektedir. Yapılan araştırmalara göre resistin insülin direncine aracılık eden bir molekül özelliği göstermektedir (5).

Resistinin Yapısı ve Ekspresyonu

Resistin memelilerde RELM (Resistin benzeri molekül) genleri tarafından kodlanan inflamatuvar süreçlerle alakalı salgılatıcı bir proteindir. Kemirgenlerde çoğunlukla beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan resistin geninin kromozom 8A1 üzerinde bulunduğu ve sistein bakımından oldukça zengin olduğu bilinmektedir. 20 amino asitlik bir mRNA sinyal peptidi ile kodlandıktan sonra 114 aminoasitten oluşan resistin öncül molekülü oluşturulur ve ardından bu öncül molekülden 94 amino asitlik olgun resistin molekülü meydana gelir (5,7). Resistinin adipositler başta olmak üzere mide ve bağırsak epitelyumundan, böbrek üstü bezinden, miyositlerden, testis dokusundan ve astrositlerden salgıladığı ifade edilmektedir (5,8-11). Realtime PCR çalışmaları resistinin kemirgen hipotalamusunun arkuat çekirdeği, ventrolateral, ventromediyal ve dorsal periventriküler bölgeleri ile hipofiz bezinde de az miktarda da olsa ekspresse edildiğini göstermiştir (11,12).

İnsan resistin geninin kemirgenlerden farklı olarak 19. kromozom üzerinde bulunduğu, yine sistein bakımından zengin olan 108 amino asitten oluşan insan resistin polipeptidini kodladığı belirlenmiştir (5) İnsanlarda kemirgenlerden farklı olarak başlıca doku makrofajları, periferik kan mononükleer hücreleri, dalak ve kemik iliği hücreleri tarafından salgılandığı ifade edilmektedir (13,14). Kim ve ark. sıçanlarda, resistinin beyaz yağ dokusunda kahverengi yağ dokusuna oranla çok daha fazla oranda eksprese edildiğini ifade etmişlerdir (3). Patel ve ark. resistinin karaciğer dokusunda insülinin fizyolojik bir antagonisti olduğunu ve yapısal olarak ilginç bir şekilde adiponektine benzer multimerik bir yapıya sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çünkü her iki hormon da amino terminallerine yakın olan disülfür bağları vasıtasıyla kuyruktan kuyruğa hekzamerler oluşturan çift kıvrımlı trimerler ile karakterize edilmiş formlara sahiptir (15).

Resistin ve Diyabet

Yapılan ilk çalışmalarda, resistinin, in vitro adiposit ve miyosit hücre modellerinde glikoz alımını inhibe etmek suretiyle, glikoz homeostazı üzerinde olumsuz etkiler gösterdiği belirlenmiştir (5,16). Steppan ve ark. 48 saat aç bıraktıkları farelerde resistin seviyelerinin azaldığını yeniden besleme ile tekrar yükseldiğini belirlemişlerdir. Ayrıca farelere eksojen olarak verilen resistinin insülin düzeylerini azaltmaksızın glikoz toleransında bo-

zulma ve insülinin duyarlılığında azalmaya neden olduğunu gözlemişlerdir (5). Bir çok çalışmada sağlıklı ve tip 2 diyabetik kişilerde plazma resistin seviyeleri ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon olduğu ifade edilse de (17-19); bazı çalışmalarda aralarında bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (20).

Özellikle insülin direnci ve tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş olan tiazolidindionlar (TZD) peroksizom proliferatör uyarıcı reseptör-γ (PPAR-γ)'ı bağlar ve aktive ederler. Bu reseptörler de özellikle adipositlerde eksprese edilir. Bununla birlikte az miktarlarda karaciğer ve kaslarda eksprese edildiği bilinmektedir (21). TZD grubu ilaçlar insülin sekresyonu yerine insülinin hedef dokulardaki etkisini güçlendirmektedirler (22). Steppan ve ark yaptıkları çalışmada 3T3-L1 adipositlerine uygulanan saflaştırılmış resistin-F'nin (rekombinant resistin) bu adipositlerde insülinle uyarılmış glikoz alınımını % 37 oranında azalttığını, ayrıca anti-diyabetik TZD'lerin resistin gen ekspresyonunda ve protein sekresyonunda belirgin şekilde azalma meydana getirdiğini tespit etmişlerdir (5). Yapılan bir başka çalışmada ise tip 2 diyabet tedavisinde oldukça yaygın bir şekilde kullanılan TZD grubu ilaçların benzeri bir ilaç olan ve insülin duyarlılığını artıran metforminin kemirgen obezite modelinde uygulanmasının adipoz dokuda resistin protein ekspresyonunu azaltması beklenirken aksine ilginç bir şekilde arttığı belirlenmiştir (23).

Günümüzde hala resistin ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmakla birlikte genel kanı resistinin insülin duyarlılığını azalttığı ve glikozun hücrelere girişini bozduğu, ayrıca insülin direnci gelişimiyle birlikte tip 2 diyabet ve obeziteyle son derece bağlantılı polipeptit yapılı bir hormon olduğudur.

Resistin ve Obezite

Bazı çalışmalarda ob/ob, db/db ve diyetle indüklenen obeziteli fare modellerinde serum resistin seviyelerinin yükseldiği (5), bazılarında ise resistin ekspresyonu ve sekresyonunun azaldığı ifade edilmiştir (24,25). Yapılan bir çalışmada serum resistin seviyelerinin, sekiz hafta boyunca % 45 yağ içeren bir diyetle beslenen farelerde belirgin şekilde yükseldiği gözlenmiş olup, bu artışın farelerde insülin direncine ve obezite gelişmesine bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (5). Obez farelere resistin antikorları uygulandığında insülin direnci ile hipergliseminin azaldığı ve insüline duyarlılığında artma meydana geldiği belirlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak insülin direnci ve hipergliseminin dolaşımdaki resistin düzeyi ile doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmaktadır (5,6).

Morbid obez hastalarda yapılan bir çalışmaya göre de adipoz dokudaki resistin düzeyinin zayıf bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu fakat bunun beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir (26). Bir başka çalışmada ise serum resistin seviyesindeki % değişimin BKİ'deki değişimden ziyade yağ kitlesindeki % değişimle pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (27). Günümüzde her ne kadar insanlarda obezite ve insülin direncinde resistinin rolü kesin olarak bilinmese de şimdilik bildiklerimize göre obezite ve insülin direncinin ilerlemesiyle ilişkili olan proinflamatuvar süreçteki rolü olduğu son derece açıktır (28).

Resistin ve İnflamasyon

Bokarewa ve ark. resistinin, sağlıklı fare eklemlerine enjekte edildiğinde artrit oluşumunu indükleyebildiğini ortaya koymuşlardır. Buna dayalı olaraktan resistinin güçlü bir proinflamatuar özellik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuar sitokinlerin salınımını tetikleyen önemli bir düzenleyici olduğunu göstermişlerdir. Bu proinflamatuar etkilerini ise NF-κB sinyal yolağı aracılığıyla gerçekleştiğini belirlemişlerdir (29).

İnsan ve fare makrofajları insan rekombinant resistini ile uyarıldığında proinflamatuvar sitokin TNF-α, IL-12 üretiminin arttığı gözlenmiştir (30). Birçok çalışmada plazma

resistin seviyeleri TNF-α, çözünebilir TNF-α reseptör 2, IL-6 gibi önemli inflamasyon markerlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca C-reactive protein (CRP)'den bağımsız olarak insanlarda ateroskleroz için prediktif bir faktör olduğu da gösterilmiştir (31-33).

Resistinin insan adipositlerini hedef aldığı ve adipoz dokuda inflamatuvar süreçleri TNF-α'ya benzer bir şekilde artırdığı, her ikisinin de NF-κB yolağını aktive ettiği bilinmesine rağmen TNF-α'nın aksine adipoz dokuya özgü markerların (CEBPA, FABP4 ve SLC2A4) baskılanmasına neden olmadığı belirlenmiştir. Bu da resistinin hücre içi sinyal yolağının TNF-α'dan farklı olduğunu göstermektedir (34). Yapılan çalışmalar resistinin hücre içi sinyal yolağı olarak NF-κB, MAPK ve PI3K'yı kullandığını göstermiştir (35).

SONUÇ

Günümüzde resistin hormonunun etki mekanizmaları hakkında hala çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Buna rağmen birçok araştırıcının ortak kanısı resistinin insülin duyarlılığını azaltmak ve glikoz homeostazını bozmak suretiyle tip 2 diyabet ve obezite patogenezisi üzerinde etkili olduğu yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Kahn B B, Flier J S. Obesity and insulin resistance. J Clin Invest. 2000;106: 473-481.
2. Ahbab S, Yenigün M. Yağ Dokusu Hormonları; Genel Bir Bakış. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tip Bulteni 2011; 49(3): 96-98.
3. Kim K H, Lee K, Moon Y S, Sul H S. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. J. Biol. Chem. 2001; 276: 11252-11256.
4. Holcomb I N, Kabakoff R C, Chan B, Baker T W, Gurney A et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. EMBO J. 2000; 19: 4046-4055.
5. Steppan C M, Bailey S T, Bhat S, Brown E J, Banerjee R R, Wright C M et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409(6818); 307-312.
6. Steppan C M, Lazar M A. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends in endocrinology & Metabolism 2002; 13(1): 18-23.
7. Del Arco A, Peralta S, Carrascosa J, Ros M, Andres A, Arribas C. Alternative splicing generates a novel non-secretable resistin isoform in Wistar rats. FEBS letters 2003; 555(2): 243-249.
8. Rajala M W, Lin Y, Ranalletta M, Yang X M, Qian H, Gingerich R et al. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-α in adipose tissue. Molecular endocrinology 2002; 16(8): 1920-1930.
9. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, Caminos J E, García-Caballero T, Casanueva F F et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue-and gender-specific manner. FEBS letters 2003; 548(1-3): 21-27.
10. Nogueiras R, Barreiro M L, Caminos J E, Gaytán F, Suominen J S, Navarro V M et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. Journal of cell science 2004; 117(15): 3247-3257.
11. Morash B A, Willkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. FEBS letters 2002; 526(1-3): 26-30.
12. Morash BA, Ur E, Wiesner G, Roy J, Wilkinson M. Pituitary resistin gene expression: effects of age, gender and obesity. Neuroendocrinology. 2004; 79(3): 149-156.
13. Fain J N, Cheema P S, Bahouth S W, Hiler M L. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. Biochemical and biophysical research communications 2003; 300(3): 674-678.

14. Patel L, Buckels A C, Kinghorn I J, Murdock P R, Holbrook J D, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPARγ activators. Biochemical and biophysical research communications 2003; 300(2): 472-476.
15. Patel S D, Rajala M W, Rossetti L, Scherer P E, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. Science 2004; 304(5674): 1154-1158.
16. Moon B, Kwan J J, Duddy N, Sweeney G, Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: E106-E115.
17. Hivert M F, Sullivan L M, Fox C S, Nathan D M, D'Agostino Sr R B, Wilson PW et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-α with insulin resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2008; 93(8): 3165-3172.
18. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H et al. Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism– 420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. Diabetes care 2007; 30(6): 1501-1506.
19. Heilbronn L, Rood J, Janderova L, Albu J, Kelley D, Ravussin E et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(4): 1844-1848.
20. Chen Y H, Lee M J, Chang H H, Hung P F, Kao Y H. 17β-Estradiol stimulates resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes via the estrogen receptor, extracellularly regulated kinase, and CCAAT/enhancer binding protein-α pathways. Endocrinology 2006; 147(9): 4496-4504.
21. Goldstein, B.J. Differentiating members of the thiazolidindione class: a focus on efficacy. Diabetes Metab. Res. Rev. 2002; 18: 16-22.
22. Mudaliar S, Henry R R. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insülin sensitizers. Ann. Rev. Med. 2001; 52: 239-257.
23. Fujita H, Fujishima H, Morii T, Koshimura J, Narita T, Kakei M et al. Effect of metformin on adipose tissue resistin expression in db/db mice. Biochemical and biophysical research communications 2002; 298(3): 345-349.
24. Juan C C, Au L C, Fang V S, Kang S F, Ko Y H, Kuo S F et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulinresistant rat model probably by elevated free fatty acids. Biochem Biophys Res Commun 2001; 289: 1328-1333.
25. Rajala M W, Qi Y, Patel H R, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani U B et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. Diabetes 2004; 53: 1671-1679.
26. Savage D B, Sewter C P, Klenk E S, Segal D G, Vidal-Puig A, Considine R V et al. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans, Diabetes 2001; 50(10): 2199-2202.
27. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals, Obes. Res. 2003; 11(8): 997-1001.
28. Johnson A M, Olefsky J M. The origins and drivers of insulin resistance. Cell 2013; 152(4): 673-684.
29. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. The Journal of Immunology 2005; 174(9): 5789-5795.

30. Aruna B, Ghosh S, Singh A K, Mande S C, Srinivas V, Chauhan R et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages, Biochemistry 2003; 42(36): 10554-10559.
31. Yaturu S, Daberry R P, Rains J, Jain S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes, Cytokine 2006; 34(3-4): 219-223.
32. Burnett M S, Lee C W, Kinnaird T D, Stabile E, Durrani S, Dullum M K et al. The potential role of resistin in atherogenesis, Atherosclerosis 2005; 182(2): 241-248.
33. Reilly M P, Lehrke M, Wolfe M L, Rohatgi A, Lazar M A, Rader D J. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans, Circulation 2005; 111: 932-939.
34. Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes, PLoS ONE 2006; 1: e31.
35. Filková M, Haluzík M, Gay S, Šenolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. Clinical immunology 2009; 133(2): 157-170.

Bir Adipokin olan Adiponektin, Leptin ve Omentin'in Bazı Fizyolojik Etkileri

Volkan GELEN[1]

CHAPTER 17

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars

GİRİŞ

Adipokinler yağ dokusu tarafından üretilen hormonlardır. Bu hormonlar enerji homeostazı, şeker ve yağ metabolizması, vücut ısının kontrolü, üreme, ateroskleroz, vasküler endotel disfonksiyonu, inflamasyon, kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde ve bağışıklıkta oldukça önemli rol oynarlar. Son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla adipokinlerin adipoz dokusunun sadece pasif bir enerji rezervuarı olarak görev almalarının yanı sıra, insan vücudundaki endokrin fonksiyonları öne çıktığı ve organizma üzerinde birçok işlevlerinin olduğu belirlenmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda sunulan bu çalışma ile adipokinlerden olan Adiponektin, Leptin ve Omentinin yapısı ve bunların etkilerinin açıklanması amaçlanmıştır.

Adiponektin

Adiponektin, protein yapılı bir hormondur ve sadece adipositler tarafından sentezlenir (Scherer ve ark., 1995). Ayrıca Acrp30, GBP28, adipoQ veya apM1 olarak da bilinir. Beyaz yağdaki salgı bezleri tarafından salgılanan adiponektin, 244 amino asit oluşmaktadır. Adiponektin, üç formda plazmada dolaşır: düşük moleküler ağırlıklı bir trimer, orta moleküler ağırlıklı bir hekzamer olarak ve yüksek bir moleküler ağırlıklı (HMW) olarak (Taso ve ark., 2002; Pajvani ve ark.,2003). Adiponektinin dokularda AdipoR1, Adipo R2 ve T-cadherin diye isimlendirilen 3 reseptörü bulunmaktadır.

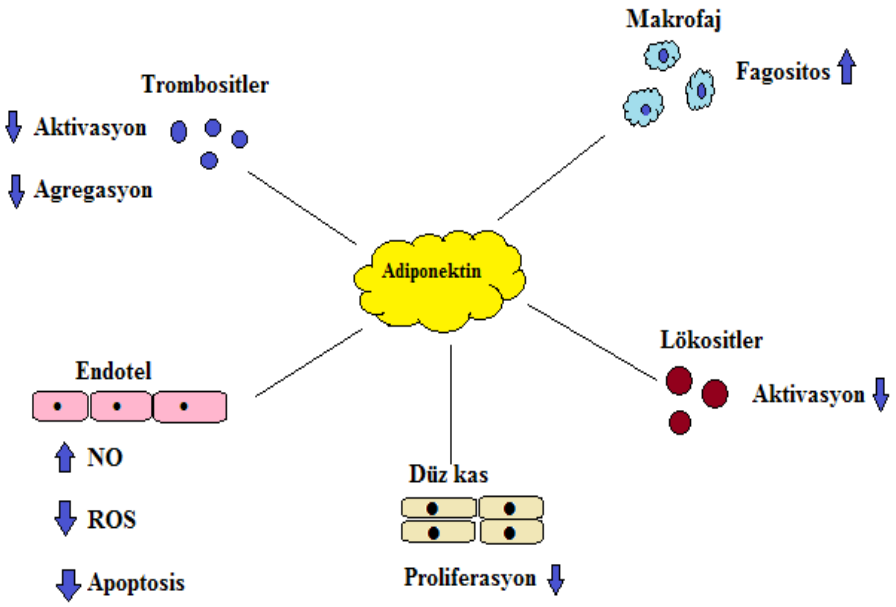
AdipoR1 ve AdipoR2, hücre zarına bütünleşik olarak yerleşmişlerdir. AdipoR1 çoğu hücrede eksprese edilir, ancak ana ekspresyonu AMP kinaz yolaklarının aktivasyonu ile ilişkili olduğu iskelet kasıdır.

AdipoR2 ise karaciğerde bol miktarda eksprese edilir, burada peroksizom proliferatör tarafından aktifleştirilen reseptör (PPAR)-a yollarının aktivasyonu ile ilişkilidir (Yamauchi ve ark., 2003; Yamauchi ve ark., 2007). AdipoR1 ve AdipoR2 uyarıldıkları zaman mitokondriyal aktivasyon artar, karaciğerde ve iskelet kasındaki yağ asitlerinin oksidasyonunu artar, hücrelerde glikoz alımını artar, hepatik glukoneogenezi azalır, iskelet kasında laktat üretimini artar, inflamasyonu ve oksidatif stresi önler (Yoon ve ark., 2006; Yamauchi ve ark., 2002).

T-cadherin bir hekzamerik HMW adiponektin reseptörüdür ve vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri (SMC'ler) ve perisitler dahil olmak üzere birçok hücre tipinde eksprese edilmiştir (Hug ve ark., 2004). T-cadherinin uyarılması ile vasküler endotel hücrelerinde oksidatif stresten kaynaklanan apoptoza karşı koruduğu belirlenmiştir (Joshi ve ark., 2005; Takeuchi ve ark., 2007).

Adiponektinin antiinflamatuar özelliğe sahiptir: Makrofajlardan TNF-a sekresyonunu azalttığı ve ayrıca TNF-a ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesi: Adiponektinin AMP kinazın aracılığı ile eNOS aktivasyonunda artışa neden olarak NO üretimini sağlar ve böylece damar düz kasında endotel aracılı vasodilatasyona neden olur. Adiponektin ve adaptif bağışıklıktan sorumludur. Düz kas proliferasyonunun inhibisyonunu sağlar. Endotel yapımı

ve anjiyogeneziste görev alır. Anti-aterosklerotik ve anti-trombotik etkiye sahiptir, Lökosit aktivasyonunu baskılar, Fagositozu artırır (Şekil 1).

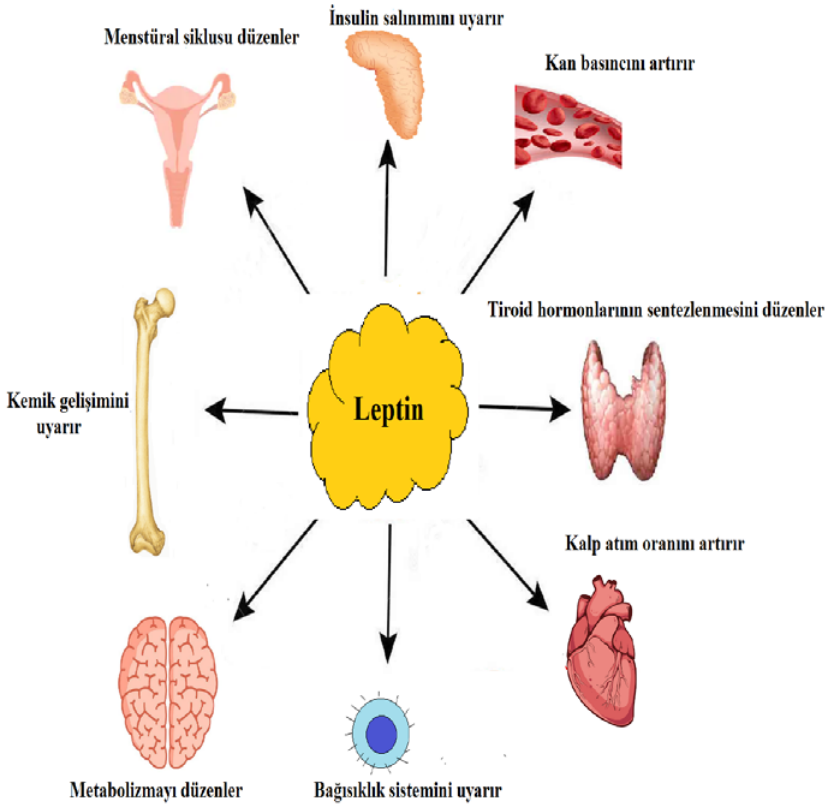


Şekil 1. Adiponektin hormonun bazı etkileri.

Leptin

Leptin, esas olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenen ve salgılanan, sitokin benzeri etkilere sahip bir hormondur. Leptin reseptörü, hemen hemen tüm dokularda bulunmaktadır. En çok çalışılan izoformu, hipotalamik leptin reseptörü olan Ob-Rb, reseptörüdür (Tartaglia ve ark., 1997). Bu leptin reseptörünün uyarılması sonucu hipotalamusta fosfoinositol-3 kinaz ve fosfodiesteraz 3B sinyal yollarını aktive ettiği belirlenmiştir (Niswender ve ar., 2001; Zhao ve ark., 2002). Diğer bir leptin reseptörü ise Ob-Ra dır. Bu reseptör genin alternatif eklenmesiyle elde edilen beş kısa leptin reseptörü izoformunun en iyi bilinenidir (Wang ve ark., 1996).

En çok bulunan adipokinlerden biri olan leptin, gıda alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesi üzerinde çok önemli etkiye sahiptir (Boguszewsk ve ark., 2010). Leptin, 1994'te keşfedilmesinden bu yana, lipid ve glukoz homeostazı, bağışıklık, kemik fizyolojisi, üreme, tiroid fonksiyonunun düzenlenmesi, büyüme hormonu ve adrenal hormonların salınımının düzenlenmesi, doku yenilenmesi gibi birçok fonksiyonunu olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Şekil 2).



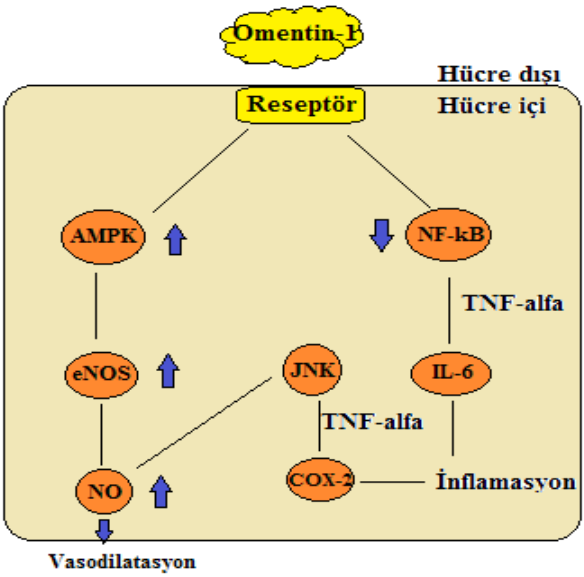
Şekil 2. Leptin hormonunun bazı etkileri.

Omentin

Omentin (intelektin), ilk olarak intestinal paneth hücrelerinden ekprese edilmiştir. Ve sonrasında kalp, akciğer, ovaryum ve plasentada eksprese edilen omentinin, daha sonra yağ dokusunda da eksprese edilmiştir(Yang ve ark., 2006). Omentinin inflamasyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Dandona ve ark., 2005). Omentinin; Omentin-1 ve Omentin-2 olarak 2 tane izoformu vardır (Yang ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar neticesinde Omentim-1'in endotel fonksiyonunda etkili olduğu belirlenmiştir (Maruyama ve ark., 2012). Omentim-1'in AMP(adenosin monofosfat) aktivasyonu ile protein kinaz fosforilazsyonun uyarılası sonucu eNOS (endotelyal nitrik oksit sentaz) neden olduğu ve böylece iskemiye yanıt olarak endotel hücre foksiyonunu ve revaskülarizasyonu düzenlediği belirlenmiştir (Maruyama ve ark., 2012). Ayrıca bu yol ile vasodilatasyona neden olduğu belirlenmiştir (Yamawaki ve ark., 2010).

Omentim-1'in AMPK (adenozin monofosfat-aktive protein kinaz) aktivasyonunu uyararak endotelde inflamasyonu azalttığı belirlenmiştir. AMPK ayrıca TNF-alfa salınımını uyaran JNK 'ı(c-Jun Nterminal kinaz) inhibe eden eNOS'u aktive eder. Ayrıca Omentin-1 NK-KB sinyal yolunu bloke eder. Omentin-1'in insülin duyarlılığınıda arttırdığı belirlenmiştir (Rodrigues ve ark., 2010). Omentinin vasküler endotele bağlı gelişen inflamasyonu düzenlemesi sebebi ile aterosklerozu önlediği düşünülmektedir (Yamawaki ve ark., 2011). Anti-inflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülen Omentin-1 ile yapılan çalışma-

larda aynı zamanda iyi bilinen proinflamatuar sitokin olan, IL-6 düzeyleri de değerlendirilmiş ve omentin-1 düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3. Omentin-1hormonunun vasodilatasyon ve inflamasyon üzerine etki mekanizması.

KAYNAKLAR

1. Boguszewski, C. L. G. Paz-Filho, and L. A. Velloso, "Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain," Endokrynologia Polska, vol. 61, no. 2, pp. 194–206, 2010.
2. Cheryl W. Review Article Obesity, Inflammation, and Lung Injury (OILI): The Good. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. 2014; Article ID 978463: 15.
3. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome - A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Circulation. 2005;111: 1448-1454.
4. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao T-S, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/ adiponectin. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(28):10308–10313.
5. Joshi MB, Philippova M, Ivanov D, Allenspach R, Erne P, Resink TJ. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis. FASEB J. 2005;19(12):1737–1739.
6. Maruyama S, Shibata R, R Kikuchi. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. J Biol Chem, 2012; 287: 408-417.
7. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Jr, Schwartz MW. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. Nature. 2001;413:794–795. [PubMed]

8. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. J Biol Chem. 2003;278(11):9073–9085.
9. Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK, Gross JL. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes. Braz J Med Biol Res, 2010; 43: 1084– 1087.
10. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270(45):26746–26749.
11. Takeuchi T, Adachi Y, Ohtsuki Y, Furihata M. Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. Med Mol Morphol. 2007;40(3):115–120.
12. Tartaglia LA. The leptin receptor. J Biol Chem. 1997;272:6093–6096.
13. Taso T, Murrey H, Hug C, Lee D, Lodish H. Oligomerization statedependent activation of NF-kB signaling pathway by Acrp30. J Biol Chem. 2002;277:29359–29362.
14. Wang M-Y, Zhou YT, Newgard CB, Unger RH. A novel leptin receptor isoform in rat. FEBS Lett.1996;392:87–90
15. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003;423(6941): 762–769.
16. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med. 2002;8(11):1288–1295.
17. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med. 2007;13(3):332–339.
18. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun, 2011; 408: 339–343.
19. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. Biochem Biophys Res Commun, 2010; 393: 668–672.
20. Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. Diabetes 2003; 52: 1.
21. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol-Endoc M. 2006; 290: 1253-1261.
22. Yoon MJ, Lee GY, Chung J-J, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor α. Diabetes. 2006;55(9):2562–2570.
23. Zhao AZ, Huan JN, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. Nat Neurosci. 2002;5:727–728.

B17 Vitamini ve Kanser

Emin ŞENGÜL[1]

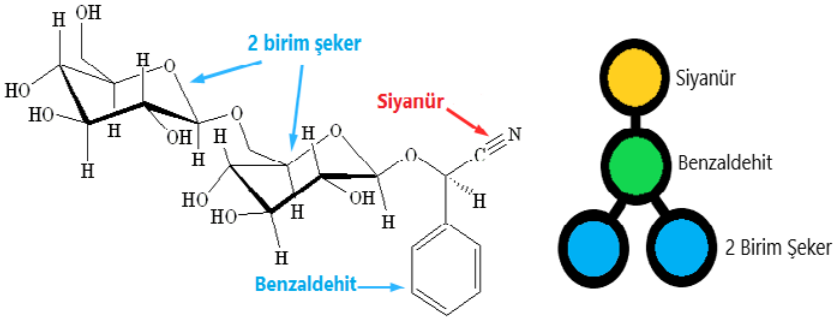
CHAPTER 18

[1] Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji, AD

B17 VİTAMİNİ

B17 vitamini son 30 yıl içinde en çok tartışılan vitaminlerden birisi olmuştur. Bu vitamin bazı kaynaklarda laetril ve amigdalin olarak da isimlendirilmektedir (Enculescu, 2009). Amigdalin ve laetril isimleri aynı anlama geldiğini ifade eden kaynakların yanı sıra, bunların farklı bileşikler olduğunu öne süren kaynaklar da mevcuttur. Ancak ticari satışı yapılan ve LAETRIL® şeklinde isimlendirilen ürünün gluküronik asit içermesinden dolayı amigdalinden farklı olduğu ifade edilmektedir (Çelik ve Yıldırım, 2017). B17 vitamininin sistematik çalışması 1802 yılına dayanmakta olup, kimyager bir bilim adamı tarafından acı bademlerin hidrosiyanik asitte distilasyonu esnasında keşfedilmiştir. 1830 yılına gelindiğinde iki Fransız kimyager acı bademlerden amigdalin kristallerini izole etmişlerdir. 1952 yılında ise B17 vitamini, Ernst T Krebs Jr adlı bir biyokimyacı tarafından kayısı çekirdeğinden ekstrakte edilmiştir ve bu tarihte resmi olarak vitamin statüsüne kabul edilmiştir (Enculescu, 2009).

B17 vitamini, birbirine sıkıca kilitlenmiş 2 birim şeker, bir benzaldehit ve bir siyanürden meydana gelmektedir (Şekil 1). Bilindiği gibi siyanür yüksek düzeyde toksik etkili bir bileşiktir. B17 vitamininin yapısındaki siyanür normalde serbest halde değildir, kimyasal olarak tamamen etkisizdir ve canlı dokular üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır (Griffin, 1997).



Şekil 1. B17 vitamininin kimyasal formülü.

B17 Vitamini İçeren Bitkisel Ürünler

B17/laetril/amigdalin meyvelerin çoğunda ve bazılarının çekirdeklerinde bolca bulunmaktadır. Meyvelerin çekirdekleri (özellikle kayısı çekirdeği) en yüksek oranda B17'ye sahiptirler. Kayısı, badem, elma, armut, kiraz, şeftali, salatalık, kavun, çilek, yaban mersini, böğürtlen, kızılcık ve armut gibi meyveler ve çekirdekleri bunlar arasında sayılabilir (Barceloux, 2009; De Spain, 19762). Bunların yanı sıra fasulye, fındık, buğday çimi, ıspanak, yonca filizi ve arpa, buğday ve çavdar gibi taneler de B17 vitamini içeren bitkisel kaynaklar arasındadır (Barceloux, 2009). Ürünlerdeki B17 miktarı iklime ve toprağa bağlı olarak değiştiğinden, adı geçen ürünlerde tam olarak ne kadar B17 vitamini olduğunu söylemek zordur. Bazı bitkisel ürünlerdeki yaklaşık B17 miktarları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Dünyada kansere yakalanmayan izole kabileler ve halklar vardır. Bunlar Abhazlar, Hopi ve Navajo yerlileri, Hunzalar, Eskimolar ve Karakorum'lardır. Bu toplulukların B17 vitamininden zengin besinleri sıklıkla tükettikleri ve bundan dolayı bu topluluklarda kanser görülmediği ileri sürülmektedir (Barceloux, 2009).

Çekirdek içi	Amigdalin (B17) İçeriği (mg/g)
Kayısı	14,37
Vişne	2,68
Kiraz	3,89
Nektarin	0,12
Şeftali	6,81
Yeşil erik	17,49
Siyah erik	10,00
Mor erik	2,16
Sarı erik	1,54
Kırmızı erik	0,44
Elma	2,96
Armut	1,29
Dolmalık kabak	0,21
Salatalık	0,07
Kavun	0,12

Tablo 1. Bazı gıda maddelerinde amigdalin (B17) miktarları (Bolarinwa ve ark., 2014).

İşlem görmüş gıdalar	Amigdalin İçeriği (mg/g)
Kavrulmuş badem	0,12
Badem sütü	0,05
Badem unu	0,03
Elma suyu	0,09
UHT elma suyu	0,004
Elma püresi	0,02
Şeftali içeceği	0,04
Kavrulmuş kabak çekirdeği	Tespit edilememiş

Tablo 2. İşlem görmüş bazı gıda maddelerinde amigdalin içerikleri (Bolarinwa ve ark., 2014).

B17 VİTAMİNİNİN BAZI ETKİLERİ

1. Bağışıklık Sistemini Uyarıcı Etkisi

B17 vitamini organizmadaki, zararlı hücrelerin ölmesine neden olarak onların üremesini ve hastalık yapmasını engellemektedir. B17 vitamini bu etkiyi, immun sistemi uyararak başarmaktadır. B17 vitamini kanda savunma hücreleri olan lökositlerin sayısını artırır ve lökositler ise fagositoz gibi mekanizmalarla zararlı hücreleri etkisiz hale getirirler. B17 vitamini karaciğer fonksiyonlarını destekleyerek, karaciğerde detoksifikasyon işlemlerinin sağlıklı bir şekilde yürütülmesine yardımcı olmaktadır. Bu şekilde vücuttaki toksinler ortadan kaldırılmakta ve immun sistem güçlendirilmektedir. Ayrıca B17 vitamini metabolizması sonucunda açığa çıkan siyanür sayesinde hücrelerdeki asidite artar ve bu durum zararlı hücrelerin yıkımlanmasına neden olur (Biaglow ve Durand, 1978).

2. Ağrı Kesici Etkisi

1962 yılında yayınlanan bir araştırmada, intravenöz B17 uygulaması yapılan hastalarda, B17'nin ağrı kesici etki gösterdiği belirlenmiştir (Morrone, 1962). B17 vitamininin yapısında bulunan benzaldehit yıkımlandığında benzoik asit açığa çıkmaktadır. Benzoik asitin antiseptik ve aneljezik etkili olduğu ve B17'nin ağrı kesici etkisinin benzoik asitten kaynaklandığı ifade edilmektedir. Bazı hastalarda ise B17'nin lenf nodüllerindeki şişkinleri azalttığı ifade edilmiştir. Fakat bu takipler uzun süreli yapılmadığından, B17 tedavisi bırakıldıktan sonra faydalı etkileri devam etmemiştir (Enculescu, 2009; Moss, 1996a; Moss, 1996b).

3. Kan Basıncını Düşürücü Etkisi

B17 vitamini, güçlü bir kan basıncı düşürücü ajan olan tiyosiyonatın oluşumundan dolayı hipotansiyona sebep olabilir (Biaglow ve Durand, 1978; Moss, 1996a). Tiyosiyonat bir antihipertansif olan Sodyum Niprussid'in metabolize olması sonucunda da açığa çıkmaktadır (Yıldız, 2014). B17'nin bu etkisinin uzun süreli mi yoksa kısa süreli mi olduğu bilinmemektedir. B17 normal kan basıncına sahip insanlar için zararlı değildir, ancak hipotansif kişilerde B17 kullanımı sakıncalı kabul edilmektedir (Chen ve ark., 2003).

KANSER

Kanser, ölüme sebep olan hastalıklar arasında dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradadır. Kanser, yüksek mortalite oranına sahip olmasından dolayı ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Unuvar, 2004). Kanserin türü, hasta yaşı, cinsiyeti ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte dünyada kanser insidansı binde 8,5 ile 35 arasında değişmektedir (Parkin, 2002).

Kanser, DNA dizisindeki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Kanser vakalarının %10- 15'inin kalıtımsal olduğu, %85-90'ının ise hayat boyu hücrelerdeki DNA'nın, mutasyonlara uğraması ve DNA'daki replikasyon hataları sonucunda meydana geldiği bildirilmektedir. Kanser oluşumu multifaktöryel sebeplerden ileri gelmektedir. Bakteriler, virüsler, radyasyon, kalıtım, çevresel faktörler, beslenme şekli ve bazı kimyasallar kanserin sebepleri arasındadır (Williams, 2001; Williams, 1992; Williams, 1985; Williams, 1979).

Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozis de kanserin oluşum mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (Tomei, 1991). Apoptozise uğrayacak hücrelerde bazı morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler meydana gelmektedir (Kroemer ve ark., 2008; Robbins , 2009). Hücrelerde genetik veya çevresel faktörlerden dolayı DNA'da mutasyonlar gelişir ve buna bağlı olarak apoptozis mekanizmaları sağlıklı şekilde işleyemez. Hücrelerde sağlıklı bir apoptozis mekanizması işlemediğinde hücreler apoptozise gidemezler ve kanser hücrelerine dönüşürler (Koff ve ark., 2015).

B17 Vitamininin Kanser Üzerine Etkileri

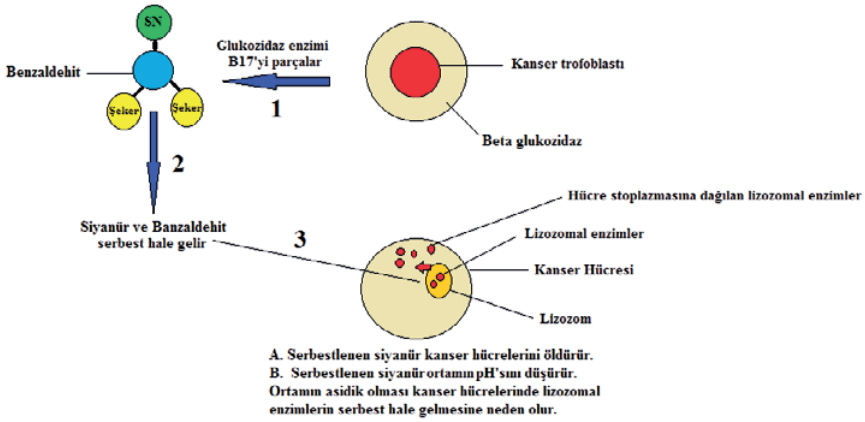
Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahaleler gibi farklı tedavi yöntemleri olmakla birlikte, alternatif ilaçların kullanımı uzun zamandan beri uygulanan bir yöntem olup, kanser tedavisinde B17 vitamini kullanımı yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir.

B17 vitaminin antikanser etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, B17'nin kanser oluşumunu önlediği, tümöral dokuda regresyona neden olduğu ve apoptozisi indüklediği rapor edilmiştir (Biaglow ve Durand, 1978; Chang ve ark., 2006). B17 vitamini apoptozisi indükleyerek kanser hücrelerinin daha hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Güney Kore Kyung Hee Üniversitesi Fizyoloji Anabilidalı'nda yapılan bir araştırmada, amigdalinin insan prostat hücrelerine uygulanması ile kanser hücrelerinde Bax ve BCl-2 ekspresyonunu düzenleyerek apoptozisi önemli düzeyde uyardığı belirlenmiştir (Chang

ve ark., 2006). Bir diğer araştırmada ise B17 vitamininin, beyin ve mesane dokularında kanser hücrelerini etkili bir şekilde öldürdüğü tespit edilmiştir (Biaglow ve Durand, 1978).

Kanser hücreleri dışında, vücudun her yerinde rhodanase isimli bir enzim bulunmaktadır. Kanser hücrelerinde ise yüksek miktarlarda beta-glukozidaz enzimi mevcuttur. Eğer organizmada kanser bulunmazsa, beta-glukozidaz enzimi de bulunmaz veya çok az bulunur. B17 vitamini vücuda alındığı zaman rhodanase enzimi tarafından yıkımlanır ve siyanür oluşur. Bu enzim aynı zamanda siyanür ve benzaldehiti, tiyosiyanat ve benzoik asite yıkımlar. Bu iki madde sağlıklı hücrelerin beslenmesinde ve B12 vitamininin üretiminde önemlidir. Siyanür ve benzaldehit kanser hücrelerinin yıkımlanmasına ve ölmesi neden olurlar. Bu durum selektif toksisite olarak bilinir ve sadece kanser hücreleri spesifik olarak ortadan kaldırılır (Griffin, 1974). Bir diğer teoriye göre ise, B17 vitamininin yapısında bulunan siyanürün serbest kalabilmesini sağlayacak faktör beta-glukozidaz adlı enzimdir. B17 vitamini beta-glikozidaz enzimiyle reaksiyona girdiğinde, sadece siyanür serbestleşmez, aynı zamanda kendi başına yüksek derecede toksik olabilen benzaldahit de serbestleşir. Bu iki madde birlikteyken, ayrı olmaları durumundan en az 100 kat daha zehirlidir. Siyanürün serbest kalması vücutta kanser hücreleri dışında, hiçbir yerde tehlikeli derecede bulunmaz. Kanser hücrelerinde yüksek miktarda bulunan beta-glukozidaz enzimi B17 vitaminine etkiyince serbestleşen siyanür kanser hücrelerinin ölmesine neden olmaktadır (Şekil 2) (Griffin, 1997; Chen ve ark., 2003).

B17 vitamininin kanser hücreleri üzerine etkisi farklı bir mekanizmayla da gerçekleşmektedir. B17 vitamininin metabolize edilmesiyle açığa çıkan siyanür, kanser hücrelerini direk öldürmenin yanı sıra pH'nın azalmasına neden olur. Siyanür kaynaklı asiditenin artması hücrelerde lizozom zarlarının yırtılmasına ve içlerindeki hidrolize edici enzimlerin serbest kalmasına sebep olmaktadır. Enzimlerin serbestleşmesi kanser hücrelerinin ölümüne ve tümör dokusunun büyümesinin durmasına neden olmaktadır (Şekil 2) (Enculescu, 2009).



Şekil 2. B17 vitamininin kanser hücresi üzerine etkileri.

1957-1971 yılları arasında, sekiz yıllık dönemde farklı kanser tipleri bulunan beş bin kanser hastası B17 (Laetril)'nin oral ve intravenöz verilmesi ile tedavi edilmiş ve elde edilen sonuçlar standart sitotoksik ajanlardan daha az toksik ve daha başarılı olduğu belirlenmiştir (Navarro ve ark., 1957; Navarro, 1971). Ernesto Contreras kanserin önlenmesi ve azaltılmasında B17 vitamininin en etkili ajan olduğunu ileri sürmektedir. Bu vitaminin toksik olmayışının kullanım süresini kısıtlamadığını, radyaterapi ve kemoterapinin ise sı-

nırlı bir süre boyunca uygulanabilirliğine dikkat çekmektedir. Ayrıca B17'nin A vitamini ile birlikte kullanılmasının daha iyi sonuçlara sebep olacağını bildirmektedir (Contreras, 1980). Laetrili 20 yıldır kanser hastalarında kullanan Michael Schachter, Laetril'den açığa çıkan siyanürün kanser hücrelerine etkisini en üst düzeye çıkması için sistein amino asiti ile birlikte kullanılmasını önermiştir (Griffin, 1974).

B17 vitaminin kanser üzerine etkileri ile alakalı hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda, farklı kanser tiplerine sahip deney hayvanlarına B17(laetril) uygulamasının hayvanların yaşam sürelerinde uzamaya, kanser metastazlarının ve tümör dokularının büyümesinin inhibisyonuna neden olduğu belirlenmiştir (Enculescu, 2009).

Sonuç olarak, B17 vitamininin hem hayvanlarda hem de insanlarda kanser hücreleri üzerine etkili olduğu, kanser oluşumunu önlediği ve mevcut kanser vakalarının azalmasına neden olduğu yapılan araştırmalar ve tedaviler ile ortaya konulmuştur. B17 vitamininin bu antikanser etkisinin, yapısında buluna siyanür bileşiği aracılığı ile meydana geldiği anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barceloux, D.G., "Cyanogenic Foods (Cassava, Fruit Kernels and Cycad Seeds)", Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Toxic Plants, and Venomous Animals, 55, 336-352, 2009.
2. Biaglow, J. E., & Durand, R. E. (1978). The enhanced radiation response of an in vitro tumour model by cyanide released from hydrolysed amygdalin. International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine, 33(4), 397-401
3. Bolarinwa, I. F., Orfila, C., & Morgan, M. R. (2014). Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. *Food chemistry*, *152*, 133-139.
4. Chang H. K., Shin M. S., Yang H. Y., Lee J. W., Kim Y. S., Lee M. H., Kim J., Kim K. H., Kim C. J. (2006). Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells. Biol. Pharm. Bull., 29, (8), pp. 1597-1602.
5. Chen X., Wu B., Wang P. G. (2003). Glucuronides in anticancer therapy. Curr. Med. Chem. Anticancer Agents, 3, (2), pp. 139-150.
6. Contreras, E. J. (1980). A new anticancer agent, The IX Conference of the Northwest Medical Confederation OF the Mexican Republic, 15 july.
7. Çelik, M., Yıldırım, M. (2017). Amigdalin ve Özellikleri. Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 6(1), 28-37.
8. De Spain, J. (1976). The Little Cyanide Cookbook: Delicious Recipes Rich in Vitamin B17. American Media Publishing.
9. Enculescu, M. (2009). Vitamin B17/laetrile/amygdalin (a review). Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Animal Science and Biotechnologies, 66(1-2).
10. Griffin, G. E. (1997). World without cancer. American Media.
11. Griffin, E. G. (1974). World Without Cancer,The Story of Vitamin B17- Part one, Thousand Oaks, CA: American Media.
12. Koff, J. L., Ramachandiran, S., & Bernal-Mizrachi, L. (2015). A time to kill: targeting apoptosis in cancer. International journal of molecular sciences, 16(2), 2942-2955.

13. Chen X., Wu B., Wang P. G. (2003). Glucuronides in anti-cancer therapy. Curr. Med. Chem. Anticancer Agents, 3, (2), pp. 139-150.
14. Kroemer, G.; Galluzzi, L.; Vandenabeele, P.; Abrams, J.; Alnemri, E.S.; Baehrecke, E.H.; Blagosklonny, M.V.; El-Deiry, W.S.; Golstein, P.; Green, D.R.; et al. Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell. Death Differ. 2008, 16, 3–11. 3.
15. Moss R. W. (1996)a. The Cancer Industry: The Classic Expose on the Cancer Establishment - The laetrile controversy. Equinox Press, Sheffield, UK, pp. 131-152.
16. Moss R. W. (1996)b. The Cancer Industry: The Classic Expose on the Cancer Establishment - Laetrile at Sloan-Kettering: A case study. In: Moss RW: Equinox Press, Sheffield, UK, pp. 153-186.
17. Morrone, J. A. (1962). Chemotherapy of inoperable cancer. *Exp Med Surg*, *20*, 299-308.
18. Navarro, M. (1971). Letter to Andrew McNaughton, The McNaughton Foundation, dated January 8, published in the Cancer News Journal, Jan/April 1971. p19-20.
19. Navarro, M. et al. (1957). Mechanism of action and therapeutic effects of Laetrile in Cancer, J. Phillip, Med Assc 33:620-627.
20. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
21. Robbins, S.L.; Kumar, V.; Abbas, A.K.; Cotran, R.S.; Fausto, N. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease; Elsevier Health Sciences: Makati City, Philippines, 2009.
22. Tomei, L. D. (1991). Apoptosis: a program for death or survival?. Apoptosis. The molecular basis of cell death, 279-316.
23. Unuvar, N. (2004). Türkiye hastalık yükü çalışması.
24. Williams GM. (2001). Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. Toxicology; 14:166 (1- 2):3-10.
25. Williams GM. (1992). DNA reactive and epigenetic carcinogens. Experimental and Toxicologic Pathology. 44: 457– 64.
26. Williams GM. (1985). Genotoxic and epigenetic carcinogens. In: Homburger F, ed. Safety Evaluation and Regulation of Chemicals 2. Impact of Regulations-Improvement of Methods. Basel: Karger. 251–6.
27. Williams GM. (1979). Review of in vitro test systems using DNA damage and repair for screening of chemical carcinogens. J. Assoc. Official Anal. Chemists 62: 857–63.
28. Yıldız, H., 2014. Yoğun Bakımda Hipertansiyon. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 18(2), 62-67.

Kanserde Potansiyel Hedefler ve Yeni Yaklaşımlar: İyon Kanalları

Mümin Alper ERDOĞAN[1]

CHAPTER 19

[1] İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

GİRİŞ

Kanser basit olarak kontrolsüz hücre büyümesi ve bu normal dışı hücrelerin yayılımı şeklinde tanımlanabilir. Diğer bir deyişle, bazı etkilerle değişime uğramış hücrelerin, gerek yerel ve gerek uzak noktalarda kontrolsüz olarak çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan habis hastalıklar grubudur. Malign hücre transformasyonunu genellikle 2 farklı grup neden tetikler. Bunlardan biri; sigara kullanımı, beslenme, yaşam şekli, kimyasallar, infeksiyonlar, kirlilik ya da radyasyon gibi ekstrinsik faktörler, diğeri ise; kalıtsal faktörler, silici mutasyonlar, immun sistem kapasitesi, hormonlar gibi intrinsik faktörlerdir. Bu sebeple, bir bireyin yaşam siklusu içinde sigara kullanımını ve düşük karbonhidratlı beslenme gibi eksternal faktörleri elemine etmek ya da düzenli egzersiz yapmak kanser gelişiminin önlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Fakat kanser çok basamaklı ve birçok faktör tarafından etkilenebilen bir hastalıktır ve bu faktörlerden biri hastalığın gelişmesinde yeterli olabilir.

Kanser; belirtileri, gelişimi ve sonuçları açısından bir hastadan diğerine çok değişken olan, karmaşık bir hastalıktır. Aynı heterojenlik ve çeşitlilik hücresel ve moleküler düzeyde de kendini gösterir. Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına, immün sistemin gözetiminden kaçmalarına ve son olarak da uzaktaki dokuları da istila ederek metastazlar oluşturmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri çok basamaklı bir süreçtir. Bu değişiklikler hücre çoğalmasını ve ömrünü, komşu hücrelerle ilişkileri ve immün sistemden kaçma kapasitesini kontrol eden genetik programlardaki modifikasyonların birikmesiyle ortaya çıkar. Bu süreç, regülasyonu bozulmuş, normal hücre büyümesini ve davranışını denetleyen kurallara uymadıkları için "asi" olarak nitelendirilebilecek hücrelerden oluşan bir kitlenin oluşumuna neden olur. Böylesi bir kitle uzun bir süre asemptomatik olabilir. Bununla birlikte, sonunda büyüyerek, fizyolojik işlevleri altüst edecek, kitlenin yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak çok sayıda semptoma ve kanser hücrelerinin organizma içinde yayılmasına yol açacaktır.

Bir kanser hücresi birçok açıdan hücrenin normal hayatını yöneten yasa ve kurallardan kaçarak bağımsız bir sağkalım avantajı elde eden serseri bir hücredir. Kanser hücreleri bunu yaparken organizmanın savunma sistemlerine uyum sağlayarak ve bunlarla savaşarak, saldırgan işgalci bir davranış benimserler. Kanser hücreleri vücutta dolaşabilme yeteneğini kazanır ve tercihen konuksever organ ortamlarına yerleşerek metastaz yaparlar. Metastatik kanser hücreleri yeni koşullara uyum sağlamakta mükemmelleştikleri için sitotoksik ilaçlar ya da radyasyon tedavileri gibi öldürme çabalarına karşı koyarlar. Çoğu kanserin erken, kanser hücrelerinin uyum yeteneğinin henüz sınırlı olduğu ve tedavinin etkilerini geçiştiremeyecek bir aşamada tedavi edilmelerinin daha kolay olmasının nedeni budur.

Dünyada ve ülkemizde kanser vakalarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra Türkiye'deki toplam ölümlerin ikinci nedenidir. Yapılan tahminler, kanser insidansının önümüzdeki yıllarda da yüksek olacağını göstermektedir. Bunun sonuçları; insan ömründe ve yaşam kalitesindeki azalmanın yanı sıra bu hastalık nedeniyle sağlık sektörünün ve ülkenin yüz yüze kalacağı ekonomik yükün de artmasıdır. Bu nedenlerle kansere karşı açılan savaşta terapötik amaçla potansiyel gücü ve popüleritesi artan yeni tedavi girişimlerin geliştirilmesi ve etkinliğinin incelenmesi hem dünya hem de ülkemiz için büyük önem arz etmektedir.

Hücre membranı, non-polar hidrofobik moleküllerin intraselüler ve ekstraselüler kompartımanlar arasında difüzyonuna olanak sağlar ve yine bu membran iyon göçüne karşı önemli bir bariyer olarak görev yapar. İyonların bu membrandan düzenli transportuna olanak sağlayabilmek için zaman içinde çeşitli mekanizmalar gelişmiştir. Bunlarda iyon kanalları plazma membranı içinde porlar şekillendirir ve pasif taşıyıcılara benzer şekilde iyonların akışına, genellikle Na^{+}, K^{+}, Ca^{+2} ve Cl^{-} gibi inorganik iyonların elektrokimya-

sal gradiyentleri doğrultusundaki akışına olanak sağlarlar. İyon kanalları kapılı (gated) ve kapısız (non-gated) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Kapısız olanlar iyon geçişine devamlı açıktırlar; kapılı olanlar ise yine kendi aralarında 3 gruba ayrılırlar. Bunlar; bir ligandın (kimyasal ajan ya da nörotransmitter) iyon kapısı üzerindeki bir reseptöre bağlanması ile (direkt) ya da ayrı bir reseptöre bağlanmasıyla (indirekt) kapılanma gösteren ligand kapılılar; gerilim ve basınca duyarlı, hücre iskeletinin gerilmesi ile açılan mekanik kapılılar ve hücre membranı potansiyelinde meydana gelen voltaj değişimlerine bağlı olarak kapılanma gösteren voltaj kapılı iyon kanallarıdır.

Plazma membran iyon kanalları tüm yaşayan hücrelerin temel yapısal elemanları içindedir ve hücre proliferasyonu için gereklidirler. Geçen on yılda ve sonrasında iyon kanallarının tümör gelişiminde ve kanserin büyümesinde hayati derecede öneme sahip olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. Normal bir hücrenin kansere dönüşümü sırasında iyon kanallarının ekspresyonunu etkileyebilen ya da iyon kanal aktivitesinde bir değişime neden olabilen bir seri genetik değişimler meydana gelir. Bu kanalların kanser gelişiminin hangi basamağında ortaya çıktıkları ve eğer bu kanallar eksprese oluyor ise sağlıklı hücre ile kanser hücresi arasında ne şekilde farklı ekspresyonların meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu bir hücre hattının proliferasyonu ve iyon kanallarının varlığıyla ilişkilidir, fakat doğal epitel dokular ile kanserli olanlarının özelliklerini karşılaştırmamaktadır. İyon kanalları kanser hücresinde proliferasyon, apoptoz, migrasyon, anjiyogenez ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca iyon kanalları madde transportu, volüm kontrolü, enzim aktivitesi, sekresyon, gen ekspresyonu ve interselüler iletişimde de rol oynarlar. Bu kanallardaki değişimlerin kanser hücresine büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme, büyüme karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık, apoptozdan kaçma, sınırsız replikasyon potansiyeli, sürekli devam eden anjiyogenez ile doku invazyonu ve metastaz yeteneklerini kazandırdıkları düşünülmektedir.

Son yıllardaki bir takım çalışma iyon kanallarının kanserdeki rollerini iki temel başlık üzerinde toplamaktadır:[1]

1. İyon kanallarının proliferasyon, apoptozis, migrasyon ya da anjiyogenez gibi kanserle ilişkili belli hücresel davranışlarla olan spesifik ilişkisi,
2. Belirli insan kanser türlerinin karakteristiği olan çeşitli kanalların spesifik ekspresyonları ve bunların 6 temel kanser özelliği ile olan ilişkisi.

İyon Kanalları ve Proliferasyon İlişkisi

K^+ Kanallarının Rolü

Proliferasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, çok ya da az spesifik inhibitörler tarafından K^+ kanal ekspresyonunun inhibisyonu veya kanal blokajının hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir.[2] Çalışmalar, prostat, kolon, akciğer, meme ve diğer dokulardaki kanserlerde çok çeşitli K^+ kanallarının, temel olarak K^+-seçici iyon kanallarının bilinen tüm alt ailelerinin üyelerinin bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Farklı alt aileler 2P-alanlı K+ kanalları, Ca^{+2}-aktive K^+ kanalları, Shaker-tip voltaj kapılı K^+ kanalları, ether a go-go (EAG) voltaj kapılı K^+ kanalı ailesinden oluşmaktadır.[2,3,4] Bu kanallar ve bunların kanser hücrelerindeki ekspresyonları detaylı bir şekilde incelenmiştir.[2] Farklı K^+ kanallarının fonksiyonel olabilmek için çok farklı hücresel koşullara gereksinim duymalarından dolayı halen günümüzde bu K^+ kanallarının proliferasyonu nasıl tetikledikleri açıkça bilinmemektedir.

Bütün farklı potasyum kanallarının proliferasyonda rolleri olduğu tespit edilmiştir ve çoğu çalışma voltaj-kapılı K+ kanallarının özellikle epitelyal kökenli tümör hücrelerinin proliferasyonundaki etkilerine dayalıdır.[3-7] Çalışmaların çoğunluğu hücre kültürü

hatlarında gerçekleştirilmiştir ve sadece birkaç çalışma iyon kanallarının normal epitel doku ile karsinomalı epitel dokulardaki özelliklerini kıyaslamaktadır. Bu yüzden voltaj kapılı K^+ kanallarının kanser hücrelerinde önemli düzeylerde eksprese edilip edilmediği, ya da normal epitel dokuda da fonksiyonlarının olup olmadıkları tam olarak bilinmemektedir.[3] Kanser hücrelerindeki membran voltajının, son derece diferensiye epitelyal hücrelerle kıyaslandığında genellikle daha fazla depolarize olması da atlanmaması gereken bir noktadır.[3,4] Proliferatif koşullar altında ve serum içeren besi yeri içerisindeyken hücre membranı ileri derecede depolarize durumdadır, fakat Ringer solüsyonu içinde hücrelerde böyle bir durum söz konusu değildir.[8] Bu yüzden, karsinoma hücrelerindeki depolarize membran voltajı K_V kanallarının aktivasyonu için uygun çevreyi sağlayabilmektedir. Serumdaki mitojenlere ve ekstraselüler proteinlere maruz kalma, muhtemelen bazal membranın bütünlüğünün bozulduğu ve submukozal doku ile kan damarlarının kanser tarafından istila edildiği kanserin ileri safhasında daha da fazla önem taşımaktadır. Ayrıca, kanser hücrelerindeki fosfolipid metabolitlerin kendine özgü bileşimi ve diğer intraselüler faktörler K_V kanalları için aktivasyon penceresini değiştirebilirler.[3,4] Tümör dokusunun tamamen farklı metabolik durumu, oksijen yetersizliği ve lokal asidoz gibi sayısız diğer faktörün de dikkate alınması gerekir.

Prostat, uterus, glial hücre, mide, pankreas, hipofiz bezi, meme ve kolorektum tümörleri gibi birçok tümör tipi Ca^{+2}-aktive K^+ kanallarını eksprese ederler.[9] Çalışmalar bu kanalın hızlı gelişen malign prostat kanser hücrelerinde yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu, fakat iyi huylu prostat hiperplazisinden kültüre edilmiş epitelyal hücrelerde iletkenliğe çok az katkıda bulunduğunu göstermektedir.[8] Voltaj-aktive K^+ kanalları için belirtildiği gibi, Ca^{+2}-aktive K^+ kanallarının in situ kanser hücrelerinde fonksiyonel olarak anlamlı olduğunu kanıtlamak gereklidir. Bu nedenle sağlıklı donörlerden ve benign hiperplazili ya da kanserli hastalardan alınan dokular üzerinde çalışmaların yapılması önerilmektedir.[9]

K^+ kanallarının bir sınıfı ardı ardına iki por alanının varlığıyla karakterize edilmiştir.[10] Bu 2P-alanlı K^+ kanalları olarak adlandırılan kanallar dinlenme membran potansiyelinde açıktırlar ve bu yüzden sızıntı ya da geriplan K^+ kanalları olarak kabul edilirler. Bu kanal ailesinin bir üyesi olan TWIK-ilişkili asit-duyarlı K^+ kanalı TASK3 (KCNK9) meme, akciğer ve prostat kanserlerinde genomik amplifikasyondan dolayı aşırı derecede eksprese edilir. KCNKL9 meme kanseri biyopsilerinde genomik olarak amplifiye olmuştur ve kansere tümör formasyonu, serum ve oksijen deprivasyonuna direnç gibi onkojenik özellikleri verir.[11] Çok sayıda kolorektal kanserde bu kanalın artmış ekspresyonu tespit edilmiştir.[12] ATP-duyarlı K_{ATP} kanalları primer rat hepatositlerinde ve insan karaciğer hücrelerinde bulunmaktadır.[13] Ayrıca, insan meme kanser hücrelerinin G1 fazı ilerleyişinde K_{ATP}'nin rolüne ilişkin bilgiler bulunmaktadır.[14] Bu yüzden çeşitli potasyum kanalları hücre proliferasyonu ve kanser büyümesine karışmaktadır. Muhtemelen K^+ kanallarının her tipinin hücre büyümesini destekleme potansiyeline sahip olduğu ancak bunların katkılarının hücre-spesifik özelliklere ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.[9]

Cl^- Kanallarının Rolü

Cl^- kanalları tüm dokularda eksprese edilmekte ve bu kanalların proliferasyonda ve hücre döngüsündeki rolleri çeşitli çalışmalarla açıklanmıştır. Prolifere hücrelerin temel özelliği her dokuda eksprese edilen Ca^{+2}-aktive Cl^- kanallarının aktivitesinin hücre döngüsü esnasında değiştiğini gösteren Ca^{+2} dalgalanmalarıdır. Aslında sığır trakeasında keşfedilen CLCA protein ailesinin, Ca^{+2}-aktive Cl^- kanallarını şekillendirdiği savunulmaktadır.[15] CLCA ailesinin bir üyesi olan CLCA2'nin β4 integrin ile beraber akciğer metastazını düzenlediği öne sürülmektedir.[16] Volüm-düzenlemeli Cl^- kanalları, insan prostat kanser hücre hattında ve akciğer kanser hücrelerinde tespit edilmiştir.[17,18] Cl^- akımları, mikroglia, glioma hücreleri, nöroblastoma ve endotelyal hücreler gibi birçok hücre tipinin proliferasyonunda role sahiptir.[9,19-21] Büyük olasılıkla Cl^- kanalları proliferasyon sırasında

iyonların ve substratların transmembran hareketini dengeler ve hücre döngüsü esnasında hücre volümünü azaltan düzenleyici bir mekanizma sağlar.[9]

Ca^{+2} Kanallarının Rolü

Ca^{+2} hücre döngüsünün esas regülatörüdür ve hücre proliferasyonu için gereklidir. Voltaj-kapılı L-tip Ca^{+2} kanallarının ekspresyonu kolon kanserinde artmaktadır.[22] T-tip Ca^{+2} kanallarının kanser hücrelerinde Ca^{+2} girişi için etkili bir yolak olduğu gösterilmiştir.[23] Bu voltaj-kapılı kanallardan ayrı olarak, amilorid-duyarlı Na^{+} kanallarının ekspresyonu malign glioma hücrelerinde tespit edilmiştir.[24] Seçici olmayan katyon kanalları da proliferasyon ve kanser ile ilişkilendirilmektedir. En önemlileri geçici reseptör potansiyeli ailesi (TRP) iyon kanallarıdır. Bunlar da özellikle prostat kanseri ile ilişkilendirilmektedirler.[25] Bu kanalların en belirgin rolü içe doğru Ca^{+2} akışı yolağını ve muhtemelen membran voltajının depolarizasyonunu, böylece içe doğru Ca^{+2} akışının voltaj-kapılı Ca^{+2} kanalları vasıtasıyla meydana gelebilmesini sağlamaktır.[9]

Hücre Proliferasyonunun Kontrolünde İyon Kanalları

İyon kanalı blokörleri, iyon kanallarının hücre proliferasyonu ve kanser gelişimi üzerine olan etkilerini belirlemede önemli bir araçtır. 4-aminopiridin (4-AP) ve TEA^{+} gibi birçok iyon kanal blokörü özellikle kanalı inhibe etmek için gerekli yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında hücre içine girebilir ve kontrolsüz etkilere neden olabilirler. Sınırlı sayıda kanal için sadece sınırlı sayıda yüksek derecede spesifik peptid-toksin inhibitörleri mevcuttur. Bu sorunun giderilmesi için, kendi kanallarının ekspresyonunu azaltan küçük-interferans RNA ya da küçük-inhibe edici RNA'ların (siRNA) kullanılması önerilmektedir. Ancak, siRNA tarafından güçlü bir supresyon ile kanalın proliferasyona olan katkısı belirlenebilir. Ayrıca, baskılanmış kanal başka bir yolak ile yer değiştirebilir ve bu nedenle kanal proteininin etkisi tam olarak saptanamayabilir.

Temel olarak iyon kanalları proliferasyonu iki farklı yol ile etkileyebilir. Her hücre intraselüler Ca^{+2}, pH ve hücre volümü gibi temel homeostatik parametreleri sürdürebilmek ve substratların alınımı ile metabolik ürünlerinin atılmasına imkan verebilmek için iyon kanalı fonksiyonuna gereksinim duymaktadır. Bu yüzden bu kanalların inhibisyonu hücre döngüsü sırasında belli bir basamakta hücre proliferasyonunu engellememekte, fakat azaltmaktadır. Diğer taraftan K^{+} kanallarının hiperpolarize aktivasyonu şeklindeki iyon kanalı aktivitesi, hücre döngüsünde özel kontrol noktalarında gereklidir ve bu nedenle proliferasyonda belli bir role sahiptir.[9]

Hücre döngüsü

Gelişen embriyolar ve bölünen hücreler, gelişmeyi ve hücre bölünmesini koordine eden saat veya zamanlayıcılara sahiptirler. Bu zamanlayıcılar, siklin-bağımlı kinazlar ve siklinlerin dalgalanması ile kontrol edilen hücre döngüsünün temelini oluşturmaktadırlar. K^{+} akımlarının inhibisyonu ve membran depolarizasyonu, siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27 ve p21'in akümülasyonuna neden olur. Bu nedenle hücre döngüsü-ilişkili proteinler, direkt olarak membran voltajı ile düzenlenebilmektedir. EAG, büyük (BK) ve orta (IK1)-iletken K^{+} kanalları ve K_{ATP} kanalları, G1 fazı boyunca ilerlemeyi tetikler ve membran voltajında dalgalanmalara sebep olurlar.[26] Voltaj-aktive Cl^{-} kanalı gibi Cl^{-} kanalları da hücre döngüsü saati tarafından düzenlenirler.[27]

Ca^{+2} sinyalizasyonu

Ca^{+2} sinyalizasyonu hücre döngüsü ve proliferasyon için temel teşkil eder. Bu sinyalizasyon intraselüler depolardan Ca^{+2} salınımına ve hücre tipine bağlı olarak farklı tipte Ca^{+2} kanalları vasıtasıyla ekstraselüler boşluktan Ca^{+2} girişine gereksinim duyar. Uyarılabilir dokularda içe doğru Ca^{+2} akımları voltaj-kapılı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla meydana

gelir. Pulmoner arter düz kas hücrelerindeki proliferasyonla ilişkili Ca^{+2} artışı, membran depolarizasyonuna ve voltaj-kapılı Ca^{+2} kanallarının aktivasyonuna sebep olan K_V akımlarının hücre döngüsü-kontrollü inhibisyonundan dolayı oluşmaktadır.[28] Uyarılamayan dokularda membranın hiperpolarizasyonu ekstraselüler sıvıdan Ca^{+2} girişi için tetikleyici gücü sağlayan intraselüler Ca^{+2} artışında önemli rol oynar. Mitojenik stimülasyon ya da onkojenik etki aracılığıyla oluşan proliferatif Ca^{+2} artışı daha kompleks olabilmektedir. Örneğin; Ca^{+2} sinyali dalgalanabilmekte ve içe doğru Ca^{+2} akımı hücre döngüsü boyunca sürekli olarak değişmektedir.[29,30]

Hacim (Volüm) düzenlenmesi

Hücre döngüsü boyunca hücre volümü sürekli olarak değişir: Sitozol; DNA çiftlerini, substratları ve sentez edilen proteinleri barındırmaktadır. Hücresel büyüme, mitoz ve hücresel göç hücre volümünü değiştirir ve bu yüzden böyle dengesizlikleri kompanze etmek için uygun mekanizmalar gereklidir. Özellikle G_1 / S geçişi sırasında ve M fazı civarında büyük volüm değişiklikleri meydana gelir. Hücre volümü ve proliferasyon oranı arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. Bir taraftan mitojenler substratların alımını ve hücre şişmesini stimüle ederken, diğer taraftan hücre şişmesi ERK-1 ve ERK-2 gibi hücre döngüsü düzenleyicilerini aktive eder.[31] Enzimler gibi makromoleküllerin aktiviteleri büyük oranda kendi konsantrasyonlarına bağlıdır. Bu yüzden hücre volümündeki değişiklikler hücre proliferasyonunu kontrol eden enzimlerinin oranını etkiler. Aslında hücre volümü ve proliferasyon arasında çan eğrisi şeklinde bir korelasyon mevcuttur.

Hızla prolifere olan tümör hücreleri, büyümesi G_0 fazında durdurulmuş hücrelerle kıyaslandığında göç etme yeteneğine, yüksek bir metabolizmaya ve artmış mitotik orana sahiptirler. Bu yüzden K^+ ve Cl^- kanallarının paralel aktivasyonları nedeniyle düzenleyici bir volüm azalışı (RVD) oluşmaktadır. Volüm-düzenlemeli Cl^- kanalları sadece hücre volümünü kontrol etmeyebilir. DNA ve protein sentezi için amino asitlerin ve diğer substratların alımı kısmen bu kanallar tarafından meydana getirilmektedir.[32] Volüm-düzenlemeli K^+ ve Cl^- kanallarının belli bir düzeyin üzerindeki aktivasyonu hücre büzülmesine sebep olur ve apoptozu ilerletir.

İyon Kanalları ve Metastaz

Metastaz kanserin hayatı en çok tehdit eden evresidir. Kanserin benign ve malign formları metastaz ile ayrılmaktadır. Metastaz; bir primer tümörden hücrelerin ayrılması, bazal membranın proteolitik enzimlerin sekresyonu yoluyla degredasyonu, kan ya da lenfatik dolaşım sistemine girişi (intravazasyon), ikincil bir dokuya adezyonu ve anjiyogenezi içeren kompleks bir süreci kapsamaktadır

Çeşitli iyon kanallarının metastaz ile ilişkisi incelenmiş ve en sıklıkla Voltaj-Kapılı Sodyum Kanallarının (VGSC) rol oynadığı tespit edilmiştir. Küçük-hücreli akciğer karsinomu (SCLC) gibi bazı kanser hücrelerinde VGSC›lerin varlığı bilinmektedir.[33,34] Grimes, prostat kanser hücrelerinde hücre metastazı ve VGSC ekspresyonu arasındaki ilişkiyi belirlemiştir.[35] Daha sonra moleküler analizler $Na_V1.7$'yi metastatik hücrelerdeki bu akımların nedeni olarak tanımlamıştır.[36] Daha ileri in vivo analizler VGSCα proteininin farklı derecelerde prostat kanseri dokularındaki epitelyal hücre membranlarında lokalize olduğunu göstermiştir.[37,38] Fonksiyonel çalışmalar VGSCα ilişkili hücresel aktivitelerin prostat kanserinde metastaz için gerekli olduğunu belirlemiştir.[39-42]

Farklı metastatik yeteneklere sahip meme kanseri hücreleri üzerine yapılan çalışmalarda fonksiyonel VGSC proteininin sadece son derece metastatik meme kanseri hücrelerinde var olduğu belirlenmiştir.[43,44] VGSC'nin çeşitli hücresel davranışlar üzerine olan etkisinin incelenmesi VGSC'nin proliferasyonla değil, metastatik meme kanseri hücrelerinin invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[43] VGSC'nin metastazın temel basamakları olan yönlü motilite ve endositoz ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.[44] Bu çalışmada metas-

tatik meme kanseri hücreleri ve dokularında kardiyak sodyum kanalı $Na_V1.5$'in neonatal splice formunda ($nNa_V1.5$) upregülasyon belirlenmiştir. Küçük bir hasta grubunda $nNa_V1.5$ ekspresyonu ile metastaz arasında pozitif bir korelasyon tanımlanmıştır.[44] Daha ileri bir çalışmada $nNa_V1.5$'in alternatif splicing alanının adult izoform ile karşılaştırıldığında 31 nükleotid (7 amino asit) farklılığı ile sonuçlandığı D1:S3 ekstraselüler kıvrımı üzerinde olduğu bulunmuştur. Amino asitler arasında böylesine bir farklılık $nNa_V1.5$'e karşı spesifik bir antikor (NESO pAb) geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Epitop ekstraselüler kıvrım üzerinde olduğu için antikorun in vitro uygulanması $nNa_V1.5$ transfekte hücrelerde Na^+ akımını spesifik olarak hedefler ve bloke eder. NESOpAb'ın duyarlılığı ve seçiciliğinin Tetrodotoxin (TTX) gibi VGSC blokörlerinden daha iyi olduğu belirlenmiştir.[45] Son yıllarda VGSC'lerin yüksek düzeyde agresif bir kanser olan küçük-hücreli akciğer karsinomunda (SCLC) da varlığı incelenmiştir.[46] SCLC hücreleri üzerindeki in vitro analizler prostat ve meme kanseri olgularında olduğu gibi VGSC'nin endositozdaki rolünü göstermiştir.[44,47]

İyon Kanalları ve 6 Temel Kanser Özelliği

İyon kanallarının kanserle olan ilişkisini 6 başlık altında özetleyebiliriz:

1. Büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme
2. Büyüme karşıtı (anti-growth) sinyallere karşı duyarsızlık
3. Programlı hücre ölümünden (apoptoz) kaçma
4. Sınırsız replikasyon potansiyeli
5. Anjiyogenez devamlılığı
6. Doku invazyonu ve metastaz

Büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme

Normal hücreler inaktif, sessiz bir durumdan aktif, proliferatif bir duruma geçişte mitojenik büyüme sinyallerine gereksinim duymaktadır. Ancak tümör hücre proliferasyonu sadece dışarıdan gelen büyüme sinyallerine bağımlı değildir. Çünkü bu hücreler önemli derecede büyüme otonomisi kazanmaktadırlar. Tümör hücrelerinin otonomik büyüme geçişlerinin altında 3 faktör yatmaktadır: 1) Otokrin ya da parakrin şekilde görev yapan intrinsik mitojenleri üretme ve serbestleme yeteneğine sahip heterojen neoplastik hücre popülasyonu kazanımı; 2) Büyüme sinyallerini alıp bunları devam eden yolaktaki hedeflere ileten iyon kanalları ve hücre yüzey reseptörlerinin özelliklerinde ve/veya ekspresyonlarında değişme; ve 3) En sonunda gen ekspresyonunu hedefleyen intraselüler yolakların deregülasyonu.[1]

Kanser hücrelerinde fazla miktarda mitojen bulunmaktadır. Kanser hücreleri bu eksternal sinyalleri alan membran reseptörlerinin ve iyon kanallarının değişmiş fonksiyonları ve/veya ekspresyonları nedeniyle kontrolsüz proliferasyon için intrinsik bir potansiyelin gelişmesi ile bu mutajenlere karşı aşırı duyarlı hale de gelmektedir. İçe doğru Ca^{+2} akışı hücre-siklusu ilerleyişi için gerekmektedir ve ekstraselüler Ca^{+2} düzeylerinde bir azalma hücrelerin G_1/S sınırında kalmasına neden oldmakta ve G_1 fazı boyunca ilerlemeyi sonlandırmaktadır. Ca_V3 kanalları birkaç kanser-kaynaklı hücre hatlarında eksprese edilir, ve bunların en spesifik blokaj ajanı olan mibefradil anti-proliferatif etki gösterir.[48,49] Belli özefagal karsinoma hücre hatlarında eksprese edilen $Ca_V3.1$ kanallarının siRNA-aracılı susturulması, hücre döngüsü durdurucu protein p21'in artışına neden olan p53 tümör-supresör transkripsiyon faktörü-bağımlı yolak aracılığı ile hücre proliferasyonunu azaltır.[48]

Ca^{+2} geçirgen bazı TRP kanallarının ekspresyonu kanserde değişmektedir. Bunlar arasından ilk tanımlananlar epitelyal Ca^{+2} taşıyıcıları olan TRPV5 ve TRPV6, soğuk/mentol reseptörü TRPM8, melanom-spesifik TRPM1 (melastatin) ve sıcak/kapsaisin reseptörü

TRPV6 kanallarıdır. Bunların artmış ekspresyonu prostat, kolon, meme, tiroid ve ovaryum primer tümörleri yanı sıra bu bilinen insan tümörlerinden elde edilmiş hücre hatlarında da (Örn: LNCaP ve PC-3 prostat kanseri, SW480 kolorektal kanseri ve T47D meme kanser hücre hatları) tespit edilmiştir.[50-52] TRPV6'nın; östrojen, progesteron, tamoksifen ve 1,25-dihidroksivitamin D ile regülasyonu meme kanseri hücre proliferasyonunu etkilemektedir ve TRPV6 mRNA ekspresyon düzeyleri normal meme dokusu ile kıyaslandığında meme kanser dokularında 2-15 kat armıştır.[52] PCa ilerleyişinin prognostik bir markerı olan Gleason skoru 7'den büyük yüksek-dereceli prostat tümörlerinde TRPV6 ekspresyon düzeyleri önemli derecede artış göstermektedir.[53] TRPV6 ekspresyonunun siRNA-aracılı susturulması LNCaP insan PCa hücrelerinin proliferasyonunu yavaşlatır, hücre döngüsünün S fazında toplanmalarını azaltır ve prolifere hücre nükleer antijeninin (PCNA) ekspresyonunu azaltır.[54]

K^+ kanalları membran voltajının sürdürülmesinde temeldirler ve bu nedenle bu kanallar tüm hücrelerin tamamlayıcı bir parçasıdırlar. Bu kanallar Na^+-H^+ değiştiricisi ve Na^+-K^+ ATPaz ile uyum içinde fonksiyon yapmalarıyla intraselüler pH'ın (pHi) düzenlenmesine katılırlar ve birçok tipinin dominant intraselüler katyon K^+'un dışa doğru akımına izin vermesi nedeniyle hücre volümünün ozmotik düzenlenmesi için de önemlidirler.[55] Genellikle kanser hücreleri normal hücrelerden daha az negatif membran voltajına sahiptirler, bu nedenle kanser hücreleri büyük olasılıkla hücre döngüsü ilerleyişi sırasında değişen faktörlere (mitojenler, ATP düzeyi, ikinci haberciler, $[Ca^{+2}]i$, pH, ozmolarite ve membran gerginliği gibi) yanıt olarak geçici hiperpolarizasyon üretmek için belli tiplerde K^+ kanallarının yüksek düzeyde ekspresyonuna gerek duyarlar.[32] Meme kanser hücre hatlarında büyüme, G-proteini-bağlantılı içe doğru düzeltici K^+ kanallarından GIRK1 (K_{ir}3.1, KCNJ3) kanalları ile fonksiyonel bağlantısı nedeniyle β-adrenoreseptör sinyalizasyon yolağına bağlıdır. β-adrenerjik yolağı, akciğer, pankreas ve kolon adenokarsinomalarının büyüme düzenlenmesine de karışmaktadır.[56,57] Meme ve akciğer kanserleri K_{2P} üyesi TASK-3'ün (K_{2P}9.1, KCNK9) aşırı ekspresyonu ile karakterizedir, ve TASK-3'ün heterolog aşırı ekspresyonu olan deneysel hayvan modellerinde hücrelerin tümörojenik potansiyel kazandıkları gösterilmiştir.[58]

Büyüme karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık

Malign hücrelerde görülen büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık büyük ölçüde Ca^{+2} geçirgen iyon kanallarının ekspresyonlarındaki değişimleri kapsayan, bozulmuş Ca^{+2} homeostazından ileri gelmektedir. Genellikle büyüme inhibitörü sinyallerin etkisi depo-opere Ca^{+2} girişi (SOCE) nedeni ile $[Ca^{+2}]i$'de bir artışla birlikte endoplazmik retikulum Ca^{+2} depo düzeylerinde sürekli bir azalmaya yol açmaktadır. Örneğin; bu olayların PCa hücrelerinde hem TNF-α hem de ATP'nin büyüme karşıtı etkilerine eşlik ettiği gösterilmiştir.[59,60] Bu hücrelerde ATP'nin büyüme bloğunu indükleme yeteneği depo-bağımlı TRP kanallarından TRPC1 ve TRPC4'ün geçici azalışı ile önemli derecede uyuşmaktadır.[59] Bu nedenle kanser hücreleri; büyüme inhibitörü sinyallere duyarsız hale gelebilmek için, endoplazmik retikulum depo miktarındaki azalmalara ve devamında SOCE'nin aktivasyonuna karşı koruyucu mekanizmalar geliştirir. Buna bir örnek olarak; tiroid kanser hücrelerinde P2Y reseptörleri yoluyla ATP-indüklemeli Ca^{+2} sinyalizasyonu, normal insan tirositleri ile kıyaslandığında SOCE aktivasyonunda ve IP3-bağıntılı Ca+2 salınımı mekanizmasında spesifik azalma göstermektedir.[61]

Özellikle büyük iletken Ca^{+2}-bağımlı K^+ kanalı (BKCa) ve çeşitli karsinojenler tarafından aktive olduğunda birçok anti-kanser proteininin transkripsiyonunu aktive eden ve büyüme bloğu ve/veya apoptozise neden olan p53 tümör-supresör transkripsiyon faktörü gibi diğer önemli büyüme inhibitörü sinyaller arasındaki birleşmelere neden olmaktadır.[62] İnsan HeLa servikal ve A2780 ovaryan kanser hücre hatlarında BK_{Ca} kanallarının farmakolojik blokajı, artmış p53 ekspresyonuyla beraber G_1 fazında hücre döngüsü bloğunu ve apoptozu indüklemektedir.[63]

Programlı hücre ölümünden (apoptoz) kaçma

Apoptoz normal doku homeostazının bir parçasıdır ve birçok hastalığın patogenezinde apoptotik fonksiyonlardaki anormallikler rol oynamaktadır. Genellikle apoptozda yetersizlik kansere neden olabilirken, apoptozdaki artış doku dejenerasyonuna neden olabilir. Apoptozun moleküler mekanizması başından sonuna kadar birçok moleküler oyuncuyu ve sinyalizasyon yolağını kapsayan kompleks bir mekanizmadır. Ancak fizyolojik ya da patolojik bir sürecin parçası olup olmadığına bakmaksızın apoptoz daima mitokondriyal, sitoplazmik ve endoplazmik retikulum-aracılı 3 ana Ca^{+2}-bağımlı içe doğru Ca^{+2} akımını kapsamaktadır.[64]

Kanser hücreleri apoptozdan etkin bir biçimde kaçmak için, örneğin; Ca^{+2} geçirgen kanalların ekspresyonunda azalma ve/veya kendi aktivasyonlarına neden olan sinyalizasyon mekanizmaları ile içe doğru Ca^{+2} akımını büyük ölçüde azaltan ya da önleyen mekanizmaları kullanmak zorundadırlar. PCa hücrelerinin hormon-duyarsız apoptoz-dirençli fenotipleri, pro-apoptotik uyarana cevaben aşırı Ca^{+2} yüklenmesini önler ve dolayısıyla mitokondriyal ve sitoplazmik apoptotik yolakların etkinliğini azaltan SOCE düzeylerinde önemli derecede azalma yapar.[65,66] Depo azalımından başka, aktivasyon mekanizmalı Ca^{+2}-geçirgen kanalların azalmış ekspresyon düzeyleri de kanser hücrelerinin apoptozdan kaçma yeteneklerine katkıda bulunmaktadır. Örneğin; Rat insülinoma RIN-5F hücreleri ve U937 monosit hücre hattında TRPM2 kanalının (endojen ADP-riboz-duyarlı, siklik ADP-riboz-duyarlı ve H_2O_2-duyarlı TRP üyesi) heterolog aşırı ekspresyonu H_2O_2-indüklemeli apoptozu artırırken, antisens siRNA aracılı susturumu H_2O_2 ve TNF-α tarafından indüklenen hücre ölümünü ve içe doğru Ca^{+2} akımını önemli derecede baskılamaktadır.[67]

Apoptozda Ca^{+2} homeostazındaki değişimlere ek olarak, membran potansiyelinde düşüş, hücre büzülmesi, DNA kırılması ve fagositoza neden olan bir seri değişiklik meydana gelir. Apoptozu tetikleyen çeşitli dış ve iç uyaranların, endojen ölüm-gerçekleştirici kaspazların ve DNA kırıcı endonükleazların salınımlarının inhibisyonu için K^+ düzeylerinin yüksek olması gereklidir. Dışa doğru artmış K^+ akımıyla şekillenen intraselüler K^+ kaybı, erken apoptotik hücre volümü azalışı (AVD) için gereklidir. Bu yüzden malign hücreler apoptozdan kaçmak için plazma membran K^+ kanallarının azalması sonucu şekillenen intraselüler K^+ kaybını önlemek zorundadırlar. Buna uygun olarak çeşitli insan kanser türlerindeki kanserli hücreler normal hücrelere göre apoptoza karşı direnç artışına katkıda bulunan iki faktöre sahiptirler. Bunlar; yüksek mitokondriyal membran potansiyeli ve redoks-duyarlı K^+ kanalı $K_V1.5$'lerin düşük düzeyde ekspresyonudur.[68] SGC7901 gastrik kanser hücrelerinde $K_V1.5$ kanallarının farmakolojik blokajının da apoptoz-indükleyici kemoterapötik ilaçlara (adriyamisin, sisplatin, vinkristin ve 5-florourasil) direnci artırdığı gösterilmiştir.[69]

Kanser hücrelerinin apoptoz-dirençli fenotiplere değişimi, volüm-düzenlemeli anyon kanallarının (VRAC) artmış ekspresyonundan dolayı düzenleyici volüm azalışı (RVD; hipoozmotik strese cevaben hücre volümünün yenilenmesi) yeteneğindeki artış ile ilgilidir. Bazı hücre tiplerinde çoğunlukla endozomal Cl^-/H^+ değiştiricisi olarak fonksiyon yaptığı bilinen, fakat plazma membranı Cl^- kanalı olarak da fonksiyon yapabilen, CLC ailesi üyesi CLC-3 kanserle ilgisi tespit edilen son kanallardan biridir.[70,71] Benzeri şekilde insan bronşiyal epitelyal hücrelerinde (HBEC) CLC-3'ün aşırı ekspresyonu TGF-β-indüklemeli apoptozu inhibe etmektedir.[72]

Sınırsız replikasyon potansiyeli

Normal hücreler proliferatif büyümelerini 60-70 bölünmeyle sınırlandıran intrinsik bir programa sahiptirler. Kopyalanan, duplike olan hücre sayısı telomerler olarak isimlendirilen kromozomların terminal kısımları içinde kaydedilir. Telomerler, kromozomların son uçlarını koruyan binlerce farklı kısa 6 baz çifti sekansı şeklindeki telomerik tekrar-

lardan meydana gelirler.[73] Her hücre bölünmesi sırasında telomer 50-100 baz çifti kadar kısalır ve sonuç olarak telomerin kaybı, kromozomal füzyona, yeniden düzenlemeye ve en sonunda hücre ölümüne neden olacak şekilde kromozomal DNA'yı korumasız halde bırakır. Böylece telomer kısalması hücre bölünmesini bloke eden replikatif yaşlanmayı indükler.[73] Malign hücreler telomer kısalmasını önleyerek hücre bölünmesi kontrol noktalarını atlayabilir ve ölümsüz hale gelirler. Kanser hücrelerinin % 85-90'ında telomer stabilizasyonu ya da uzaması telomerik DNA'nın uzamasını ve sentezini katalizleyen multimerik ribonükleoprotein olan telomeraz tarafından desteklenmektedir.

Ca^{+2} homeostazı telomeraz aktivitesini düzenleyebilir. Örneğin; rekombinant fungal immun düzenleyici protein (reFIP-gts) A549 insan akciğer adenokarsinoma hücrelerinde, telomerazın katalitik bileşeni olan insan telomeraz revers transkriptazın (hTERT) nükleer translokasyonunu önleyen endoplazmik retikulum stresi ve intraselüler Ca^{+2} salınımıyla ilgili olan anti-telomeraz bir etki ortaya koyar.[74]

Ca^{+2} salınımı telomeraz aktivitesini büyük olasılıkla inhibe ederken, içe doğru Ca^{+2} akımı zıt etkiye neden olabilir. Aslında telomeraz-pozitif SW626 ovaryan karsinoma hücrelerinin artmış ekstraselüler Ca^{+2} düzeyleri ile inkübasyonu telomeraz aktivitesini artırmaktadır ve bu etki L-tip voltaj-opere Ca^{+2} kanallarının bir blokaj ajanı olan verapamil tarafından inhibe edilmektedir.[75]

Anjiyogenez devamlılığı

Hücre fonksiyonu, büyümesi ve sağ kalımının sürdürülebilmesi için oksijen ve besinlerin bulunması çok önemlidir. Bu yüzden neoplastik kitle gelişmek için anjiyogenez olarak bilinen bir süreç olan, dolaşım sisteminin endotelyumundan yeni kan damarları büyümesini stimüle eden intrinsik bir yetenek geliştirmek zorundadır. Normal vaskülarizasyon hiyerarşik bir biçimde birleşmiş ve etkin kan damarları ile kapiller ağı kapsamasına rağmen, tümörlerin vaskülarizasyonu fazlasıyla karışık, kaotik, sızdıran nitelikte ve verimsiz olabilir.[76] Tümör hücreleri, vasküler endotelyal hücreler üzerine in vitro ve in vivo mitojenik ya da pro-anjiyogenik etkilere sahip bir takım büyüme faktörleri sekrete ederler. Bunlar en güçlü endotelyal hücre mitojenleri olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi proteinleri yanı sıra vazoaktif peptidler, VIP, endotelin-1, anjiyotensin II, nöropeptid Y ve kalsitonini kapsamaktadır. Vazospesifik fonksiyonlar için reseptör tirozin kinazlara (RTK) bağlanan diğer güçlü mitojenler, fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve trombosit-kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). VEGF, FGF ve PDGF endotelyal hücreleri ve tümör hücrelerini kapsayan çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar.[77]

Ca^{+2} geçirgen kanallar ve Ca^{+2}-bağımlı sinyalizasyon anjiyogenez için çok önemlidir.[78] Oral olarak aktif antineoplastik aktiviteye sahip bir ajan olan karboksiamidotriazol (CAI), Ca^{+2} kanalı-aracılı sinyal transdüksiyonunu bozma ve dolayısıyla VEGF sinyalizasyonu, endotelyal proliferasyon ve anjiyogenezi inhibe ederek görev yapan, voltaj-opere olmayan bir Ca^{+2} kanalı inhibitörüdür.[79] CAI tedavisinin B16F1 murin melanoma hücrelerinin hepatik metastazlarında, metastazları çevreleyen normal karaciğer dokusunun damar hacmini etkilemeksizin, mikrodamarların yoğunluğunu ve boyutlarını azaltarak göreceli damar hacmini azalttığı bildirilmiştir.[80]

Ca^{+2}-aktive K^+ kanalları (KCa); Ca^{+2} girişi için elektrokimyasal itici gücü ve devamında vazodilatasyon yapıcı faktörlerin ve gen ekspresyonunun Ca^{+2} bağımlı sentezini sağlayan endotelyal hiperpolarizasyonu sağlamaktadır. Kolon adenokarsinomu bulunan hastaların mezenterik arterlerinde yapılan çalışmalar, endotelyal hücrelerde ortalama K_{Ca} membran akım yoğunluğunda değişim olmaksızın, orta-iletken (IK_{Ca} ya da $K_{Ca}3.1$) ve büyük-iletken (BK_{Ca}, Slo ya da $K_{Ca}1.1$) K_{Ca} kanallarını eksprese eden endotelyal hücrelerin sayısında artış olduğunu göstermiştir.[81] Ayrıca normal beyin dokusuyla kıyaslandığında metastatik beyin tümör dokusunda ve tümör kapiller endotelinde K_{Ca} kanallarının artmış ekspresyonu

tespit edilmiştir.[82] Yüksek dereceli gliomalarda aşırı derece eksprese edilen insan Erg1 (K_V11.1, HERG, KCNH2) kanalının farmakolojik olarak spesifik blokajı, glioblastoma multiform hücrelerindeki VEGF sekresyonunu büyük olasılıkla VEGF transkripsiyon düzeylerinin düzenlenmesi yoluyla azaltmaktadır.[83]

Doku invazyonu ve metastaz

Tümör hücreleri yüksek migrasyon, motilite ve invazyon potansiyelleri nedeniyle kan ya da lenfatik damarlardan penetre olabilir, intravasküler sistem boyunca sirküle olabilir ve sonrasında başka bir alanda prolifere olabilirler. Bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Ekspresyonları kanserde değişim gösteren bir takım plazma membranı iyon kanalı, tümör metastazının şekillenmesi ve hastalığın ilerlemesi için çok önemli olan hücre migrasyonu, motilitesi ve invazyonuna karışmaktadır.

Metastaz artışının uyarılabilir membranların karakteristiği olan akımlar ve membran kanallarının varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu olay öncelikle yüksek derecede metastatik kanser kaynaklı hücre hatları yanı sıra metastatik meme, prostat ve servikal karsinoma biyopsilerinde artmış ekspresyonu tespit edilmiş olan voltaj-kapılı Na^+ kanallarıyla (VGSC) ilgilidir.[38,44,84] Spesifik VGSC proteininin fazlalığından çok Na^+ akımı varlığı metastaz için çok önemlidir. Çünkü metastatik prostat kanserli dokularda Na_V1.7 kanalı en çok artan kanal iken (20 kat), yüksek derecede metastatik meme kanser hücrelerinde Na_V1.5 kanalının yaklaşık 1000 kat kadar aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir.[38,84] Kanal açılmasının agonistler tarafından kolaylaştırılması hücre proliferasyonuna ya da yaşayabilirliğine zarar vermeksizin migrasyonu artırırken, VGSC'lerin farmakolojik blokajı çoğunlukla yüksek dereceli metastatik hücre hatlarında migrasyonun azalmasıyla sonuçlanır.[1] Yapısal ve fonksiyonel çalışmalar kanser hücrelerinde insan embriyonik genlerinin re-eksprese olabildikleri fikrini desteklemekte, ayrıca yüksek dereceli metastatik kanserlerin çoğunlukla VGSC'lerin embriyonik izoformlarını eksprese ettiklerini göstermektedir.[38,44,85]

Hücre migrasyonu ve metastazın artması özellikle intraselüler Ca^{+2}'daki değişikliklere ya da G-protein-ilişkili reseptör (GPCR) aktivasyonuna cevaben hücre membran voltajını düzenleyen K^+ kanallarının aktivasyonunu da gerektirmektedir. Benign meme dokuları, primer invaziv meme karsinomaları ve metastatik meme karsinomalarında GIRK1 mRNA düzeyleri ve metastatik davranış arasında özellikle de lenf nodu metastazı sayısı ile direkt korelasyon tespit edilmiştir.[86] Bir başka çalışmada ise yüksek düzeyde metastatik MDA-MB-435 hücre hattında küçük iletken Ca^{+2}-aktive K^+ kanallarının (SK3 yada K_{Ca}2.3) overekspresyonunun proliferasyonda değil ancak migrasyonda önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur.[87] HERG K^+ kanalının ekspresyonu normal kolonik mukoza ya da adenomalarda yok iken, metastatik insan kolorektal kanserlerinde hem mRNA hem de proteininin yüksek düzeylerde ekspresyonu tespit edilmiştir.[88] Özellikle ClC-3 Cl^- kanalı ve BK_{Ca} K^+ kanalının inhibisyonu deneysel tümör modellerinde tümör gelişimini sınırlandırır ve hücrenin göç etme yeteneğini bozar. Cl^- kanalı inhibitörü klorotoksin, malign glioma tedavisi için klinik denemelerdedir.[70]

Hücre migrasyonu sırasında gözlemlenen morfolojik ve adhezyona ilişkin değişikliklere intraselüler Ca^{+2}'daki ani Ca^{+2} artışları ya da dalgalanmaları şeklindeki tekrarlayan değişimler neden olmaktadır.[89] TRP kanal ailesinin iki üyesini, ısı-duyarlı TRPV1 ve mekanosensitif TRPV4 kanallarını eksprese eden insan hepatoblastoma (HepG2) hücrelerinin migrasyonu esasen TRPV1 kanalı kimyasal agonisti kapsaisin tarafından artırılırken, TRPV1 antagonisti kapsazepin tarafından inhibe edilmektedir, ancak TRPV4 değişimlerine duyarsızdırlar.[90] Depo-opere Kalsiyum kanallarının (SOC-SOCE) bileşenleri olan STIM1 ve Orai1 proteinlerinin in vitro meme tümörü migrasyonu için esansiyel oldukları ve bu iki proteinin siRNA aracılı inhibisyonunun hayvan modellerinde tümör metastazını azalttığı gösterilmiştir.[91,92]

Klinik Yaklaşım ve Gelecek

İyon kanallarının kanserin gelişmesi ile büyümesine ve tümörün malignitesine olan katkılarına ilişkin dikkate değer kanıtlar bulunmaktadır. Fakat henüz bu bilgilerin klinik uygulaması oldukça uzak gözükmektedir. Bu durum birkaç farklı nedenle açıklanabilir. Bir taraftan K^+ kanalları ve diğer iyon kanallarının hücre proliferasyonu ve apoptozdaki rollerine ilişkin bilgilerimiz tam değildir. Diğer taraftan kanalın gerçek tümör dokusundaki fonksiyonel etkisine ve bu kanalların tümör gelişiminin farklı basamaklarındaki rollerine ilişkin çok az bilgi mevcuttur. Son olarak BK K^+ ya da K_V kanalı gibi kanserle ilişkili birçok iyon kanalı için henüz hala yüksek düzeyde spesifik blokörlere ihtiyaç bulunmaktadır.[9]

Sadece belli bir kanal, normal dokuda ve karsinomada farklı şekillerde eksprese ediliyorsa, iyon kanallarının anormal ekspresyonu malign dönüşüme ilişkin bir belirteç olarak kullanılabilir. İyon kanallarının inhibisyonu için yüksek düzeyde spesifik toksinlerin geliştirilmesi gerekmektedir, fakat bunlar K^+ ve Cl^- kanallarının sadece bazı tipleri için bulunmaktadır. Orta-iletken kanallar karibdotoksin ve Tram-34 tarafından inhibe edilirken, büyük-iletken BK kanalları için karibdotoksin, iberiotoksin ya da paksilin gibi spesifik blokörler bulunmaktadır.[93] Ca^{+2} giriş yolağının blokörleri de proliferasyonu inhibe edebilir. Bunlar indirekt olarak K^+ kanallarının inhibisyonu (azalmış itici güç) ya da direkt olarak hücre döngüsü ve proliferasyon için esas olan sitozolik Ca^{+2} artışlarının inhibisyonu yoluyla (Ca^{+2} kanal blokörü ile) görev yaparlar.[94] Çok az bileşik dışında K_V kanal blokörlerinin çoğu oldukça non-spesifiktir. Bununla birlikte çeşitli tipte K_V kanallarını da bloke eden PI3-kinaz inhibitörü LY294002 gibi indirekt K_V kanal inhibitörleri tanımlanmıştır.[95]

Esas amaç tümör dokularında aşırı eksprese edilmiş K^+, Cl^- ya da Ca^{+2} kanallarını seçici bir biçimde inhibe ya da aktive eden güçlü yeni ilaçlar belirlemektir.[96] Ayrıca onkojenik iyon kanallarının "gerçek" dokudaki fonksiyonlarını incelemek için doğal kanser dokuları üzerinde daha fazla çalışmaya ve daha çok iyi hayvan modeline ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer ana problem kanserin progresyonuna karıştığı iddaa edilen iyon kanallarının çoğunun diğer birçok etkilenmemiş dokuda da eksprese edilmeleri ve belli bir fonksiyona sahip olmalarıdır. Çoğu kanalın kanser spesifik olmaması, fakat aksine farklı dokularda çoğu hücrede eksprese edilmeleri nedeniyle bunların kanser hücrelerinde seçici olarak hedeflenmesi, kanal fonksiyonunun farmakolojik olarak bozulmasının büyük olasılıkla normal hücrelerde de önemli bir toksisite meydana getirmesi nedeniyle terapötik kullanımda ana sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanal inhibitörlerinin lokal uygulamaları ya da ilaçların dokuya hedeflenmesi sistemik etkileri önleyebilir. Bu amaçla nano-teknolojik ilaç taşıyıcı sistemler iyon kanallarının hedeflenmesinde gelecek vaad eden bir araştırma konusudur.

Ancak spesifik tipte bir iyon kanalının kanser tedavisi ve tanısı için potansiyel terapötik bir hedef olarak öneminin belirlenmesinde öncelikle çeşitli temel sorular çözümlenmelidir: 1) Kanalın moleküler yapısı nedir? 2) Hangi spesifik tip kanserde kanal aşırı ya da az eksprese edilir? 3) Kanalın hangi kanser süreci ya da özelliği ile ilgilidir? 4) Kanalın aktivasyonunu düzenleyen endojen sinyalizasyon yolakları nelerdir? 5) Hangi sinyalizasyon yolakları kanal ekspresyonunu kontrol eder? 6) Kanal belli tipte bir neoplaziye nasıl spesifik olmaktadır?[1]

İyon kanallarının önemi sadece kanser tedavisi ile sınırlı değildir. Kanserde kanalların ekspresyon şeklinden ve fonksiyonel değişiklik derecelerinden yararlanılarak tanısal amaçlı olarak kullanılabilirler. Bunun iyi bir örneği, ekspresyonu ve fonksiyonu prostat kanseri derecesi ile ilişkili olduğu gösterilen TRPV6 kanalıdır.[97,98] Bir tümörün TRPV6 durumu klinik neticenin güvenilir bir prediktörüdür. TRPV6 pozitif prostat kanseri hastaları, TRPV6 kanallarının prostat haricinde doku invazyonu ve metastaz için yüksek potansiyele sahip olması nedeniyle kötü prognoza sahiptirler. Onkojenik potasyum kanallarının

(Eag1, Erg1, TASK-3) doku düzeylerindeki artışı malign transformasyonun bir işareti olarak görev yaparken, TRPM1 kanalının azalmış ekspresyonunun düşükten yüksek metastatik fenotipe geçişte melanoma hücre değişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[11,99] Ancak bu kanalların tanı amaçlı kullanılmasında, membran proteinleri olduklarından dolayı sadece doku biyopsilerinde tespit edilebilmeleri, fakat bunların kan örneklerinde değerlendirilememesi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Yine de bu kanal ekpsresyonlarının çeşitli görüntüleme teknikleri ile (florasan vb.) tespiti ve değerlendirilmesi geliştirelecek yeni yöntemler ile avantaj haline dönüştürülebilecektir.

Dünyada ve ülkemizde kanser vakalarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra Türkiye'deki toplam ölümlerin ikinci nedenidir. Yapılan tahminler, kanser insidansının önümüzdeki yıllarda da yüksek olacağını göstermektedir. Bunun sonuçları; insan ömründe ve yaşam kalitesindeki azalmanın yanı sıra bu hastalık nedeniyle sağlık sektörünün ve ülkenin yüz yüze kalacağı ekonomik yükün de artmasıdır. Bu nedenlerle kansere karşı açılan savaşta terapötik amaçla potansiyel gücü ve popüleritesi artan yeni tedavi girişimlerin geliştirilmesi ve etkinliğinin incelenmesi hem dünya hem de ülkemiz için büyük önem arz etmektedir.

İyon kanalları hala onkolojide yeni bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Ayrıca Hanahan ve Weinberg tarafından tanımlanan onkojenik özellikler listesi son zamanlarda "immun denetimden kaçma" ve "metabolik stres", "proteotoksik stres", "mitotik stres", "oksidatif stres" ve "DNA hasarı ilişkili stres" tarzı stres-ilişkili fenotipler gibi yeni özellikler ile genişletilmiştir.[100] Sonuçta iyon kanallarının kanserle ilgili anahtar süreçlerdeki rollerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, tanı ve tedavi için geliştirilmiş moleküler-hedefli araçların gelişimini kolaylaştıracaktır. Klinik yaklaşımdaki yan etki ve benzeri diğer spesifite dışı sınırlamalar in vivo ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ve bunların iyon kanalı hedeflenmesinde optimizasyonları ile aşılabilecektir. siRNA tabanlı tedaviler bu anlamda oldukça önem arz etmektedir ve iyon kanalı hedeflenmesinde kullanılabilmektedirler.[101] Sistemik siRNA uygulamaları için nanolipozomal ilaç taşıyıcılar deneysel modellerde kullanılmaktadır.[102] Bu da siRNA tedavisinin dolaşımdaki olası dezavantajlarını ve sistemik yan etkilerini minimuma indirerek, ayrıca da pasif olarak tümör dokusuna hedeflenmeyi sağlayarak bu yöntemin ileride klinikte kullanılabilmesine yönelik önemli veriler elde edebilmemizi sağlayacaktır. Bu araştırmalara ve konuya daha çok zaman ayırıp, daha fazla denemeler yaparak iyon kanal aktivitesindeki manipülasyonlar ile bu ölümcül hastalığa karşı savaşabilme konusunda yapılan çalışmalar umut vaad etmektedir. Böylece kansere karşı savaşta bu yeni tedavi yaklaşımının etkinliğinin ve ayrıntılarının ortaya çıkarılmasıyla kanserin organizmadaki yayılımını ve iletişimini keserek onu kronik bir hastalık haline dönüştürebilmek ve yakın gelecekte kanser tedavisinde çok önemli bir yol kat edebilmek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. Trends in Molecular Medicine 2010;16(3):107-21.
2. Wang Z. Roles of K+ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. Pflugers Arch 2004;448:274–86.
3. O'Grady SM, Lee SY. Molecular diversity and function of voltage-gated (Kv) potassium channels in epithelial cells. Int. J Biochem Cell Biol 2005;37:1578–94.
4. Pardo LA. Voltage-gated potassium channels in cell proliferation. Physiology 2004;19:285–92.

5. Chang KW, Yuan TC, Fang KP, Yang FS, Liu CJ, Chang CS, et al. The increase of voltage-gated potassium channel $K_V3.4$ mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 2003;32:606–11.
6. Abdul M, Hoosein N. Voltage-gated potassium ion channels in colon cancer. Oncol Rep 2002;9:961–64.
7. Bianchi L, Wible B, Arcangeli A, Taglialatela M, Morra F, Castaldo P, et al. Herg encodes a K+ current highly conserved in tumors of different histogenesis: a selective advantage for cancer cells? Cancer Re 1998;58:815–22.
8. Bloch M, Ousingsawat J, Simon R, Gasser TC, Mihatsch MJ, Kunzelmann K, et al. KCNMA1 gene amplification promotes tumor cell proliferation in prostate cancer. Oncogene 2005;26:2525–34.
9. Kunzelmann K. Ion Channels and Cancer. J Membrane Biol 2005;205:159–73.
10. Patel AJ, Lazdunski M. The 2P-domain K+ channels: role in apoptosis and tumorigenesis. Pflugers Arch 2004;448:261–73.
11. Mu D, Chen L, Zhang X, See LH, Koch CM, Yen C, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene. Cancer Cell 2003;3:297–302.
12. Kim CJ, Cho YG, Jeong SW, Kim YS, Kim SY, Nam SW, et al. Altered expression of KCNK9 in colorectal cancers. APMIS 2004;112:588–94.
13. Malhi H, Irani AN, Rajvanshi P, Suadicani SO, Spray DC, McDonald TV, et al. K_{ATP} channels regulate mitogenically induced proliferation in primary rat hepatocytes and human liver cell lines. Implications for liver growth control and potential therapeutic targeting. J Biol Chem 2000;275:26050–7.
14. Klimatcheva E, Wonderlin WF. An ATP-sensitive K+ current that regulates progression through early G1 phase of the cell cycle in MCF-7 human breast cancer cells. J Membr Biol 1999;171:35–46.
15. Cunningham SA, Awayda MS, Bubien JK, Ismailov II, Arrate MP, Berdiev BK, et al. Cloning of an epithelial chloride channel frombovine trachea. J Biol Chem 1995;270:31016–26.
16. Abdel-Ghany M, Cheng HC, Elble RC, Pauli BU. The breast cancer beta 4 integrin and endothelial human CLCA2 mediate lung metastasis. J Biol Chem 2001;276:25438–46.
17. Jirsch J, Deeley RG, Cole SP, Stewart AJ, Fedida D. Inwardly rectifying K+ channels and volume-regulated anion channels in multidrug-resistant small cell lung cancer cells. Cancer Res 1993;53:4156–60.
18. Shuba YM, Prevarskaya N, Lemonnier L, Coppenolle F, Kostyuk PG, Mauroy B, et al. Volume-regulated chloride conductance in the LNCaP human prostate cancer cell line. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279:1144–1154.
19. Gerard V, Rouzaire-Dubois B, Dilda P, Dubois JM. Alterations of ionic membrane permeabilities in multidrug-resistant neuroblastoma glioma hybrid cells. J Exp Biol 1998;201:21–31.
20. Schlichter LC, Sakellaropoulos G, Ballyk B, Pennefather PS, Phipps DJ. Properties of K+ and Cl- channels and their involvement in proliferation of rat microglial cells. Glia 1996;17:225–36.
21. Soroceanu L, Manning TJ Jr, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl(-) and K(+) ion channel blockers. J Neurosci 1999;19:5942–54.

22. Wang XT, Nagaba Y, Cross HS, Wrba F, Zhang L, Guggino SE. The mRNA of L-type calcium channel elevated in colon cancer: protein distribution in normal and cancerous colon. Am J Pathol 2000;157:1549–62.
23. Gray LS, Perez-Reyes E, Gomora JC, Haverstick DM, Shattock M, McLatchie L, et al. The role of voltage gated T-type Ca2+ channel isoforms in mediating ''capacitative'' Ca2+ entry in cancer cells. Cell Calcium 2004;36:489–97.
24. Bubien JK, Keeton DA, Fuller CM, Gillespie GY, Reddy AT, Mapstone TB, et al. Malignant human gliomas express an amiloride-sensitive Na+ conductance. Am J Physiol 1999;276:1405–10.
25. Wissenbach U, Niemeyer B, Himmerkus N, Fixemer T, Bonkhoff H, Flockerzi V. TRPV6 and prostate cancer: cancer growth beyond the prostate correlates with increased TRPV6 Ca2+ channel expression. Biochem Biophys Res Commun 2004;322:1359–63.
26. Wonderlin WF, Woodfork KA, Strobl JS. Changes in membrane potential during the progression of MCF-7 human mammary tumor cells through the cell cycle. J Cell Physiol 1995;165:177–85.
27. Block ML, Moody WJ. A voltage-dependent chloride current linked to the cell cycle in ascidian embryos. Science 1990;247:1090–2.
28. Platoshyn O, Golovina VA, Bailey CL, Limsuwan A, Krick S, Juhaszova M, et al. Sustained membrane depolarization and pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. Am J Physiol Cell Physiol 2000;279:1540–9.
29. Nilius B, Schwarz G, Droogmans G. Control of intracellular calcium by membrane potential in human melanoma cells. Am J Physiol 1993;265:1501–10.
30. Pandiella A, Magni M, Lovisolo D, Meldolesi J. The effect of epidermal growth factor on membrane potential. Rapid hyperpolarization followed by persistent fluctuations. J Biol Chem 1989;264:12914–21.
31. Rouzaire-Dubois B, Dubois JM. K+ channel block induced mammalian neuroblastoma cell swelling: a possible mechanism to influence proliferation. J Physiol 1998;510:93–102.
32. Wonderlin WF, Strobl JS. Potassium channels, proliferation and G1 progression. J Membr Biol 1996;154:91–107.
33. Marx A, Siara J, Ruedel R. Sodium and Potassium Channels in Epithelial Cells from Thymus Glands and Thymomas of Myasthenia Gravis Patients. Phlügers Archive 1991;471:537-9.
34. Pancrazio JJ, Viglione MP, Tabbara IA, Kim YI. Voltage-Dependent Ion Channels in Small-Cell Lung Cancer Cells. Cancer Research 1989;9:5901-6.
35. Grimes JA, Fraser SP, Stephes GJ, Downing JEG, Laniado ME, Foster CS, et al. Differential Expression of Voltage-Activated Na+ Currents in Two Prostatic Tumour Cell Lines: Contribution to Invasiveness in vitro. FEBS Letters 1995;369:290-4.
36. Diss JK, Archer SN, Hirano J, Fraser SP, Djamgoz MB. Expression Profiles of Voltage-Gated Na(+) Channel Alpha-Subunit Genes in Rat and Human Prostate Cancer Cell Lines. Prostate 2001;48:165-178.
37. Abdul M, Hoosein N. Expression and Activity of Potassium Ion Channels in Human Prostate Cancer. Cancer Letters 2002;186:99-105.
38. Diss JK, Stewart D, Pani F, Foster CS, Walker MM, Patel A, et al. Potential Novel Marker for Human Prostate Cancer: Voltage-Gated Sodium Channel Expression in vivo. Prostate Cancer Prostatic Disease 2005;8:266-73.

39. Fraser SP, Ding Y, Liu A, Foster CS, Djamgoz MBA. Tetrodotoxin Suppresses Morphological Enhancement of the Metastatic MAT-Lylu Rat Prostate Cancer Cell Line. Cell and Tissue Research 1999;295:505-12.
40. Fraser SP, Salvador V, Djamgoz MBA. Voltage-Gated Na+ Channel Activity Contributes to Rodent Prostate Cancer Cell Migration in vitro. Journal of Physiology 1998;513:131.
41. Djamgoz MBA, Mycielska M, Madeja Z, Fraser SP, Korohoda W. Directional Movement of Rat Prostatic Cancer Cells in Direct-Current Electric Field: Involvement of Voltage-Gated Na+ Channel Activity, Journal of Cell Science 2001;114:2697-705.
42. Mycielsaka ME, Djamgoz MBA. Cellular Mechanisms of Direct-Current Electric Field Effects: Galvanotaxis and Metasatic Disease. Journal of Cell Science 2004;117:1631-9.
43. Roger S, Besson P, Le Guennec JY. Involvement of a Novel Fast Inward Sodium Current in the Invasion Capacity of a Breast Cancer Cell Line. Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes 2003;1616:107-11.
44. Fraser SP, Diss JK, Chioni AM, Mycielska ME, Pan H, Yamaci RF, et al. Voltage-Gated Sodium Channel Expression and Potentiation of Human Breast Cancer Metastasis. Clinical Cancer Research 2005;11:5381-9.
45. Chioni AM, Fraser SP, Pani F, Foran P, Wilkin GP, Diss JK, et al. A Novel Polyclonal Antibody Specific for the Na(v)1.5 Voltage-Gated Na(+) Channel 'Neonatal' Splice Form. The Journal of Neuroscience Methods 2005;147:88-98.
46. Onganer PU, Djamgoz MBA. Small-Cell Lung Cancer (Human): Potentiation of Endocytic Membrane Activity by Voltage-Gated Na Channel Expression in vitro. The Journal of Membrane Biology 2005;204:67-75.
47. Mycielska ME, Fraser SP, Szatkowski M, Djamgoz MBA. Contribution of Functional Voltage-Gated Na+ Channel Expression to Cell Behaviours Involved in the Metastatic Cascade in Rat Prostate Cancer: II. Secretory Membrane Activity. Journal of Cellular Physiology 2003;195:461-9.
48. Lu F, Chen H, Zhou C, Liu S, Guo M, Chen P, et al. T-type Ca+2 channel expression in human esophageal carcinomas: A functional role in proliferation. Cell Calcium 2008;43:49–58.
49. Roger S, Potier M, Vandier C, Besson P, Le Guennec JY. Voltage-gated sodium channels: new targets in cancer therapy? Curr Pharm Des 2006;12:3681–95.
50. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. Biochim Biophys Acta 2007;1772:937–46.
51. Zhuang L, Peng JB, Tou L, Takanaga H, Adam RM, Hediger MA, et al. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies. Lab Invest 2002;82:1755–64.
52. Bolanz KA, Hediger MA, Landowski CP. The role of TRPV6 in breast carcinogenesis. Mol Cancer Ther 2008;7:271–9.
53. Fixemer T, Wissenbach U, Flockerzi V, Bonkhoff H. Expression of the Ca2+-selective cation channel TRPV6 in human prostate cancer: a novel prognostic marker for tumor progression. Oncogene 2003;22:7858–61.
54. Lehen'Kyi V, Flourakis M, Skryma R, Prevarskaya N. TRPV6 channel controls prostate cancer cell proliferation via Ca2+/NFAT-dependent pathways. Oncogene 2007;26:7380–5.
55. Ikuma M, Binder HJ, Geibel J. Role of apical H+-K+ exchange and basolateral K+ channel in the regulation of intracellular pH in rat distal colon crypt cells. J Membr Biol 1998;166:205–12.

56. Schuller HM. Neurotransmitter receptor-mediated signaling pathways as modulators of carcinogenesis. Prog Exp Tumor Res 2007;39:45–63.
57. Plummer HK, Yu Q, Cakir Y, Schuller HM. Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines. BMC Cancer 2004;4:93.
58. Mu D, Chen L, Zhang X, See LH, Koch CM, Yen C, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene. Cancer Cell 2003;3:297–302.
59. Thebault S, Flourakis M, Vanoverberghe K, Vandermoere F, Roudbaraki M, Lehen'kyi V, et al. Differential role of transient receptor potential channels in Ca2+ entry and proliferation of prostate cancer epithelial cells. Cancer Res 2006;66:2038–47.
60. Vanoverberghe K, Mariot P, Vanden Abeele F, Delcourt P, Parys JB, Prevarskaya N. Mechanisms of ATP-induced calcium signaling and growth arrest in human prostate cancer cells. Cell Calcium 2003;34:75–85.
61. Schöfl C, Rössig L, Mader T, Börger J, Pötter E, von zur Mühlen A, et al. Impairment of ATP-induced Ca+2-signalling in human thyroid cancer cells. Mol Cell Endocrinol 1997;133:33–9.
62. Pei L, Wiser O, Slavin A, Mu D, Powers S, Jan LY, et al. Oncogenic potential of TASK3 (Kcnk9) depends on K+ channel function. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:7803–7.
63. Han X, Wang F, Yao W, Xing H, Weng D, Song X, et al. Heat shock proteins and p53 play a critical role in K+ channel-mediated tumor cell proliferation and apoptosis. Apoptosis 2007;12:1837–46.
64. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000;407:770–6.
65. Vanden Abeele F, Skryma R, Shuba Y, Van Coppenolle F, Slomianny C, Roudbaraki M, et al. Bcl-2-dependent modulation of Ca2+ homeostasis and store-operated channels in prostate cancer cells. Cancer Cell 2002;1:169–79.
66. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ca2+ homeostasis in apoptotic resistance of prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2004;322:1326–35.
67. Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, et al. LTRPC2 Ca2+-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. Mol Cell 2002;9:163–73.
68. Burg ED, Remillard CV, Yuan JXJ. K+ channels in apoptosis. J Membr Biol 2006;209:3–20.
69. Han Y, Shi Y, Han Z, Sun L, Fan D. Detection of potassium currents and regulation of multidrug resistance by potassium channels in human gastric cancer cells. Cell Biol Int 2007;31:741–7.
70. McFerrin MB, Sontheimer H. A role for ion channels in glioma cell invasion. Neuron Glia Biol 2006;2:39–49.
71. Lemonnier L, Shuba Y, Crepin A, Roudbaraki M, Slomianny C, Mauroy B, et al. Bcl-2-dependent modulation of swelling-activated Cl^- current and ClC-3 expression in human prostate cancer epithelial cells. Cancer Res 2004;64:4841–8.
72. Cheng G, Shao Z, Chaudhari B, Agrawal DK. Involvement of chloride channels in TGF-beta1-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007;293:1339–47.
73. Cheung AL, Deng W. Telomere dysfunction, genome instability and cancer. Front Biosci 2008;13:2075–90.

74. Liao CH, Hsiao YM, Sheu GT, Chang JT, Wang PH, Wu MF, et al. Nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase and calcium signaling in repression of telomerase activity in human lung cancer cells by fungal immunomodulatory protein from Ganoderma tsugae. Biochem Pharmacol 2007;74:1541–54.
75. Alfonso-De Matte MY, Moses-Soto H, Kruk PA. Calcium-mediated telomerase activity in ovarian epithelial cells. Archives of Biochemistry and Biophysics 2002;399:239–44.
76. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. Semin Oncol 2002;29:15–8.
77. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology 2005;69:4–10.
78. Munaron L. Intracellular calcium, endothelial cells and angiogenesis. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2006;1:105–19.
79. Faehling M, Kroll J, Föhr KJ, Fellbrich G, Mayr U, Trischler G, et al. Essential role of calcium in vascular endothelial growth factor A-induced signaling: mechanism of the antiangiogenic effect of carboxyamidotriazole. FASEB J 2002;16:1805–7.
80. Luzzi KJ, Varghese HJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kohn EC, Morris VL, et al. Inhibition of angiogenesis in liver metastases by carboxyamidotriazole (CAI). Angiogenesis 1998;2:373–9.
81. Köhler R, Degenhardt C, Kühn M, Runkel N, Paul M, Hoyer J. Expression and function of endothelial Ca+2-activated K+ channels in human mesenteric artery: a single cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction and electrophysiological study in situ. Circ Res 2000;87:496–503.
82. Hu J, Yuan X, Ko MK, Yin D, Sacapano MR, Wang X, et al. Calcium-activated potassium channels mediated blood-brain tumor barrier opening in a rat metastatic brain tumor model. Mol Cancer 2007;6:22.
83. Masi A, Becchetti A, Restano-Cassulini R, Polvani S, Hofmann G, Buccoliero AM, et al. hERG1 channels are overexpressed in glioblastoma multiforme and modulate VEGF secretion in glioblastoma cell lines. J Biol Chem 2008;283:36234–40.
84. Diaz D, Delgadillo DM, Hernández-Gallegos E, Ramírez-Domínguez ME, Hinojosa LM, Ortiz CS, et al. Functional expression of voltage-gated sodium channels in primary cultures of human cervical cancer. J Cell Physiol 2007;210:469–78.
85. Roger S, Rollin J, Barascu A, Besson P, Raynal PI, Iochmann S, et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. Int J Biochem Cell Biol 2007;39:774–86.
86. Stringer BK, Cooper AG, Shepard SB. Overexpression of the G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1) in primary breast carcinomas correlates with axillary lymph node metastasis. Cancer Res 2001;61:582–8.
87. Potier M, Joulin V, Roger S, Besson P, Jourdan ML, Leguennec JY, et al. Identification of SK3 channel as a new mediator of breast cancer cell migration. Mol Cancer Ther 2006;5:2946–53.
88. Lastraioli E, Guasti L, Crociani O, Polvani S, Hofmann G, Witchel H, et al. herg1 gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. Cancer Res 2004;64:606–11.
89. Wei C, Wang X, Chen M, Ouyang K, Song LS, Cheng H. Calcium flickers steer cell migration. Nature 2009;457:901–5.

90. Waning J, Vriens J, Owsianik G, Stüwe L, Mally S, Fabian A, et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement in cell migration. Cell Calcium 2007;42:17–25.
91. Potier M, Gonzalez JC, Motiani RK, Abdullaev IF, Bisaillon JM, Singer HA, et al. Evidence for STIM1- and Orai1-dependent store-operated calcium influx through ICRAC in vascular smooth muscle cells: role in proliferation and migration. FASEB J 2009;23:2425–37.
92. Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. Cancer Cell 2009;15:124–34.
93. Jensen BS, Strobaek D, Olesen SP, Christophersen P. The Ca2+-activated K+ channel of intermediate conductance: a molecular target for novel treatments? Curr Drug Targets 2001;2:401–22.
94. Munaron L, Antoniotti S, Pla AF, Lovisolo D. Blocking Ca2+ entry: a way to control cell proliferation. Curr Med Chem 2004;11:1533–43.
95. El Kholy W, Macdonald PE, Lin JH, Wang J, Fox JM, Light PE, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 potently blocks K(V) currents via a direct mechanism. FASEB J 2003;17:720–2.
96. Conti M. Targeting K+ channels for cancer therapy. J Exp Ther Oncol 2004;4:161–6.
97. Wissenbach U, Niemeyer B, Himmerkus N, Fixemer T, Bonkhoff H, Flockerzi V. TRPV6 and prostate cancer: cancer growth beyond the prostate correlates with increased TRPV6 Ca2+ channel expression. Biochem Biophys Res Commun 2004;322:1359–63.
98. Fixemer T, Wissenbach U, Flockerzi V, Bonkhoff H. Expression of the Ca2+-selective cation channel TRPV6 in human prostate cancer: a novel prognostic marker for tumor progression. Oncogene 2003;22:7858–61.
99. Duncan LM, Deeds J, Hunter J, Shao J, Holmgren LM, Woolf EA, et al. Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. Cancer Res 1998;58:1515–20.
100. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57–70.
101. Erdogan MA, Ozpolat B. Abstract 514: Targeting of Voltage-gated sodium channel NaV1.5 inhibits cell proliferation and colony formation in breast and ovarian cancer cells. Cancer Research 2013;73(8):514.
102. Erdogan MA, Ozpolat B. Targeting of NaV1.5 channel in metastatic breast cancer models in vitro and in vivo mice as a novel therapy. European Journal of Cancer 2017;72(1):43.

Ayakkabı ve Sağlık

Sevgi ÖZDİNÇ[1]

CHAPTER 20

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Trakya Üniversitesi

Kısa Tarihçe

Ayak, soğuk, nem, kaba arazi koşulları gibi nedenlerden korunmak amacıyla, 4000 yıldan beri örtünmesine rağmen, bugün kullandığımız ayakkabılar 18. yy başlarında gelişmeye başlamıştır. İlk ayakkabıların ağaç kabukları, yapraklar ve hayvan derilerinden yapıldığını, eski Mısır ve Hitit uygarlıklarında sandalet yapımının geliştiğini görmekteyiz. Hitit uygarlığında, günümüzde de hala kullanılan ve her uygarlıkta giyildiği görülen çarığın ilk modellerine rastlanmaktadır. Ayakkabı her çağda görsel algıda ilgi uyandıran bir obje olarak karşımıza çıkmaktadır. Avrupa'da ayakkabı modelleri, insanların saygınlığını ve gücünü gösteren bir unsur olarak görülmektedir (İmre, 2016). Orta Asya'da Türkler deriden ve yünden giyim eşyaları yapmakta ustaydılar. Çizme ve çarık en yaygın ayakkabı türüydü. Deri çizmenin yanı sıra, yaygın olarak yünden keçe çizme de yapılıyordu. Hükümdarlar kırmızı renkli çizmeler giyerlerdi ki bu da ayakkabının Türk kültüründe de güç ve statü simgesi rolü üstlendiğini göstermektedir. Çizme ata binenler için çok elverişliydi. Osmanlı toplumunda da ayakkabı, giyenlerin toplumsal konumuna ve mesleğine göre çeşitlilik gösterirdi (Gezer 2008). 16.-18. yüzyıllarda İstanbul, Edirne ve Bursa'da ayakkabıcılık çok gelişmişti. 19. yüzyıl sonlarına kadar Türkiye'de ayakkabı yapımı tümüyle el işçiliğine dayanıyordu. Beykoz'daki deri fabrikasına 1884'te ayakkabı yapım bölümü eklendi. 1933'te Sümerbank'a devredilen Beykoz Deri ve Kundura Fabrikası makineli ayakkabı üretimin yapıldığı ilk işletmeydi. Günümüzde ise ayakkabı üretimi daha çok özel sektör tarafından gerçekleştirilmektedir (Yaşar 2018).

Sihirli Giysi Ayakkabı

Ayakkabı ayağı korumasının dışında tıpkı ayak gibi vücut ile yer arasındaki bağlantıyı sağlar (Güçhan, Özaydınlı, Demirel, Yüzlü, & Bek, 2014). Günümüzde ayakkabılar; ayak ve alt ekstremite fonksiyonlarını geliştirme, yürümenin kolaylaştırılması ve kontrolü gibi biyomekanik özellikleri ile de ilgi odağı olmaktadır (Tan, Auhl, Menz, Levinger, & Munteanu, 2016). Ayakkabının yapısal özellikleri sağlıklı kişiler, spocular ve semptomatik bireyler için önemlidir (Rao, Chambon, Guéguen, Berton, & Delattre, 2015) (Grier, Knapik, Swedler, & Jones, 2011).

Sağlıklı bireylerde ayakkabıdan beklenen fonksiyonlar

- Ayağı dış etkilerden korumak,
- Ayak ile zemin arasındaki sürtünmeyi arttırmak
- Ayak stabilitesini arttırmak,
- Yer tepkime kuvvetini absorbe etmek (Şok Absorbsiyonu)
- Yürümeyi kolaylaştırarak enerji tüketimini ve yorgunluğu azaltmak,
- Ayak anatomik yapısını koruyarak deformiteleri önlemek
- Çalışan sağlığının korunması

Sporcularda ayakkabıdan beklenen fonksiyonlar

- Performansın arttırılması
- Yaralanmaların önlenmesi,

Semptomatik Bireylerde Ayakkabıdan Beklenen Fonksiyonlar

- Yürüme sırasında ağrının azaltılması,
- İşlevi kolaylaştırmak veya iyileştirmek,
- Dengenin arttırılması
- Ayakataki deformitelerin ilerlemesini önlemek

- Ayaktaki deformitelere uyum sağlamak
- Yetersizliği azaltıp yaşam kalitesini, hatta sosyal katılımı arttırmaktır

(Nigg, Hintzen, & Ferber, 2006). (Davis, Galna, Murphy, Williams, & Haines, 2016; Paterson, Wrigley, Bennell, & Hinman, 2014; Van der Leeden et al., 2011). (Mills, Vicenzino, & Collins, 2017).

Ayakkabı bir giysi olarak kişisel, sosyal ve sağlık açısından bireylerin tercihlerini belirler. Ayakkabı tasarımları modanın etkisi altındadır ve moda her zaman sağlıkla paralel ilerlemez. Genel popülasyonda ayak problemleri oldukça yaygındır. Kadınların % 61'i, erkeklerin % 30' u ayak ağrısından yakınır. Uygun olmayan ayakkabı kullanımı ayakta deri lezyonları, nasır, halluks valgus ve küçük parmak deformitelerine yol açar. Ayrıca, uygun olmayan ayakkabı kullanımı, pençe ve çekiç parmak gibi deformitelere ve ayak ağrılarına neden olur. Belki de en önemlisi, vücut dizilimi ve mobilitesini etkiler (Güçhan et al., 2014). Uygunsuz ayakkabı ayrıca düşmelerin de sebebi olabilir (Buldt & Menz, 2018; (McRitchie, Branthwaite, & Chockalingam, 2018) Çocuk ve gençlerde ayakkabı seçimi ayak sağlığının devamlılığı açısından önemlidir (Branthwaite, Chockalingam, Grogan, & Jones, 2013). Ayak ayakkabı uyumunu etkileyen faktörler, uzunluk, genişlik ve yükseklik olarak tanımlanmıştır. Dengeyi etkileyen ayakkabı özellikleri ise, ayakkabı yüksekliği, taban kalınlığı ve taban sertliğidir. Uygun bir ayakkabıda, ayak en uzun parmağı ile ayakkabı arasında 10-20 mm arasında boşluk olmalıdır. Parmak üst yüzeylerinin sürtünmesine yol açmayacak yükseklikte bir parmak kutusuna sahip olmalıdır. Uygun ayakkabı yeterli genişlik, uzunluk ve derinlikte olmalıdır. Taban normal ayak fonksiyonlarına izin vermelidir. Topuk stabil ve yaklaşık 2,5 cm yükseklikte olmalı ve ayakkabı ayağı stabil tutmalıdır (Farndon, Robinson, Nicholls, & Vernon, 2016).

Temel olarak bir ayakkabıdan ayağın korunması, ayak stabilitesinin ve zemin sürtünmesinin arttırılması ve şok absorbsiyon özelliklerini sağlanması beklenir (Güçhan et al., 2014).

TİPİK BİR AYAKKABININ BÖLÜMLERİ VE SAĞLIĞA UYGUN ÖZELLİKLERİ

Yüz (1. Saya 2.Konç)

Bir ayakkabının yüzü, saya (vam) ve konç olmak üzere iki bölümden oluşur.

1. SAYA: Ayakkabı yüzünün ön kısmına vam veya saya denir. Vam'a bitişik dil kısmı vardır. Dil ayakkabının kenarları altında uzanan bir deridir ve üzerinde bağcık bölgesi bulunur. Vam veya Saya ayakkabının ön bölümünü oluşturduğu için parmakları dış darbelere karşı koruma fonksiyonunu üstlenmiştir. Bu bölümün derisi daha sert olabilir, özellikle çekiç ve pençe parmak gibi deformitesi olanlarda parmak kutusunun (parmakların yer aldığı bölüm) yeterince yüksek olması gerekir. Parmakların ön ucu ile ayakkabı arasında 10-20 mm'lik bir boşluk bulunmalıdır. Parmakların ayakkabıya dayanması durumunda parmaklar metatasofalangial eklemden fleksiyona itilerek çekiç parmak deformitesine ve nasırlara neden olur. Ayakkabı burnunun mediolateral yönde dar olması ise hallux valgus ve küçük parmakta taiolor deformitesine neden olur.

2. KONÇ (YANAK) :Topuğu saran ve bot türü ayakkabılarda bağcık bölümünün bir kısmını oluşturan, deriden yapılmış ayakkabı yüzünün bu bölümüne konç denir.

Topuğu saran deri sertleştirilir, koncun bu bölümüne TOPUK FORDU denir. Fonksiyonu, subtalar eklemde stabilizasyonun arttırılmasıdır. Medial longitudinal arkta çökme varsa sertleştirilmiş kısım metatars başlarına kadar devam etmelidir. Tipik bir ayakkabıda konç'un üst ucu malleollerin altında son bulur. Ancak ayak bileği ekleminde instabilite varsa bu kısmı malleollerin üstüne çıkmalıdır. Ayakkabı giymenin sorunlu olduğu durum-

larda velkrolu, fermuarlı, bağcıklı kısmın ayakkabı burnuna kadar uzatıldığı ayakkabı önerilir (Alsancak Serap, 2009).

Taban (1. İç Taban 2. Dış Taban)

Ayakkabı tabanı iki tabakadan oluşur. Ayakla temas eden iç taban (pençe) ve yerle temas eden dış taban olmak üzere. İkisi arasında dolgu maddesi bulunur. Ayakkabının medio-lateral yönde en geniş olduğu kısım metatars başlarının hizasıdır. Yaklaşık olarak bu kısımda ayak mediolateral sınırları ile ayakkabı taban sınırları arasında 7mm boşluk olmalıdır (Güçhan et al, 2014). Kriter; metatars başlarını sıkıştırmayacak kadar geniş, gereksiz hareketleri önleyecek kadar dar olmalıdır. Bu bölge ile topuğun ön kenarı arasında kalan kısım (bel kısmı) yerle temas etmez ve zamanla esneyebilir. Tabanın burun kısmı ile yer arasındaki mesafe bulunur. Bu yükseltiye PARMAK YAYI denir. Parmak yayının yüksekliği yürümedeki itme fazına uyum sağlayabilmek için 1cm kadar olmalıdır. İç taban, ayak ile temas eden kısım olduğundan mümkün olduğunca iyi havalanmalı ve ayak tabanı ile uyumlu olmalı ve yumuşak olmalıdır. Özellikle Diabetes Mellitüs (DM) gibi ayağın korunması hayati önem taşıyan kişilerde bu özellikler daha elzem olacaktır. Dış taban yerle temas eden bölüm olduğundan giyilen ayakkabı, mevsim ve arazi koşulları ile uyumlu olacak şekilde kayarak düşmelerin önlenmesi için sürtünme kuvvetini arttıracak şekilde olmalıdır.

TOPUK

Doğal yürümeyi engellediği için spor ve çocuk ayakkabılarında topuk yoktur. Çocuklarda iç ve dış taban arasına 3 mm kalınlıkta dolgu maddesi bulunur. Topuğun ayakkabıdaki fonksiyonu yürüme sırasında vücut ağırlığını ön ayağa aktarmayı kolaylaştırması ve ayakkabıyı eskimekten korumasıdır. Dolgu malzemesi ne olursa olsun ve en alt tabaka stabilizasyon için lastiktir. Yüksek topuklu ayakkabılarda vücut ağırlığının önemli bir kısmı metatars başlarına düşeceğinden, uzun süreli kullanımlarında transvers ark düşüklüğü ve halluks valgus gibi deformitelere neden olabilir. İdeal topuk yükseklikleri; çocuklarda 0.5-1.5cm, yetişkinlerde 2-2.5cm kadar olmalıdır. Maximum 3.5 cm ye kadar tölerans tanınabilir.

Farklı şekillerde topuklar vardır bunların birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Sağlığın geliştirilmesi için özelleştirilmiş ayakkabılarda Thomas ve sach topuk versiyonları kullanılır (Alsancak 2009, Stewart, 2018).

AYAKKABI MODİFİKASYONLARI VEYA AYAKKABILARIN ÖZELLEŞTİRİLME AMAÇLARI

- Deformiteleri düzeltmek veya uyum sağlamak
- Alt ekstremite boy eşitsizliklerini gidermek
- Ağrılı bölgeleri korumak
- İnstabil eklemlerdeki stabiliteyi sağlamak
- Ayak deformiteleri nedeniyle ayakta bozulmuş ağırlık dağılımını düzenlemek
- Cerrahi düzeltmelerden sonra pozisyonu korumak
- Ayağın belirli bölgelerine binen yükü azaltmak veya kaldırmak
- Yürümeyi kolaylaştırmak ve dengeyi arttırmak
- Dengenin arttırılması
- Diz deformiteleri ve/veya osteoartritte yük dağılımının dengelenmesi (Paterson et al., 2014).
- Diabetik ayakta ülserasyonların önlenmesi

(Alsancak, 2009(Hatton et al., 2016; Parsons, Mansfield, Inness, & Patterson, 2016; Tan et al., 2016; (Rao et al., 2015: Paterson et al., 2014)).

Çocukluk ve yaşlılık gibi hayatın belirli dönemlerinde, gebelikte, obes bireylerde, diabet ve bazı romatizmal hastalıklarda günlük ayakkabı kullanım için daha özenli ve özelleşmiş tercihler yapılmalıdır (Stewart, 2018). Bu özel durumlar için ayakkabı özelliklerinin nasıl olması gerektiğine bir göz atalım.

PEDİATRİK AYAKKABI

Erken çocukluk döneminde (6 yaş öncesi) kapalı ve nispeten ayak hareketlerini kısıtlayacak kadar rigit ayakkabıların ayak yapısı üzerinde, özellikle de medial longitudinal ark gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (Bek 2010;Rao, 1992 ;(Sachithanandam & Joseph, 1995; Çetin, Sevil, Karaoğlu, & Yucekaya, 2011). Yapılan birçok çalışmada erken çocukluk döneminde kapalı ayakkabı giyenlerde sandalet ve terlik giyenlere oranla daha fazla, en az da çıplak ayakla dolaşanlarda pes planus (düz tabanlık) varlığının tespit edildiği vurgulanmıştır. Buradaki temel faktör, ark oluşumunun devam ettiği süre boyunca ayak intrinsik kaslarının aktif olması, dolayısıyla güçlenerek ayaktaki medial longitudinal ark oluşumunu desteklemesidir (McKeon, 2015). Klasik modern ayakkabı, intrinsik kaslarda zayıflığa, bu da düz tabanlığa potansiyel yatkınlık oluşturmaktadır. Ayak intrinsik kasları yürüme ve koşmada longitudinal arkın korunmasında rol oynarlar (Davis et al., 2016 ; Holowka, Wallace, & Lieberman, 2018).

Bunun dışında çocukluk döneminde giyilen ayakkabılar, öncelikle boyutları doğru seçilmiş olmalı ve hızlı büyüme evresinde oldukları dönemde yaklaşık 3-6 ayda bir ayakkabı boyutları kontrol edilmelidir. Anatomik yapısal bir problemi olmayan asemptomatik çocuklar için ayakkabı, topuğu saran konç kısmı yumuşak olmamalı, topuğu stabilize edebilecek sertlikte olmalıdır. (https://www.apma.org/Patients/HealthyFeetTips.cfm?ItemNumber=9861). (Lusardi, Jorge, & Nielsen, 2013)

Parmakların bulunduğu kısım olan parmak kutusu parmakları sıkıştırmayacak genişlik ve yükseklikte olmalı, bu bölüm sıkıştırıldığında yukarı doğru kolayca bükülmemeli ve parmakları koruyabilecek sertlikte olmalıdır. Ayakkabı tabanı ne çok sert, ne de yumuşak olmalıdır. Rotasyonel kuvvetlere dayanıklı olmalıdır. Obes, eklem laksitesi olan veya pes planusa eğilimi olan çocuklarda medial longitudinal arkı destekleyen özellikte ayakkabıların tercih edilmesine ve ilgili uzman görüşünün alınmasına ihtiyaç vardır (Lusardi, Jorge, & Nielsen, 2013) (n.d.). Retrieved from https://www.apma.org/Patients/HealthyFeetTipsList.cfm?navItemNumber=31088.

YAŞLILIKTA AYAKKABI

İleri yaşlarda nispeten artmış ayak deformiteleri ve azalmış mobilite nedeniyle giydikleri ayakkabılar özenli seçilmelidir. İleri yaşlarda özellikle, düşmelerin önlenmesi ve dengenin arttırılması için ayakkabının mümkün olduğunca hafif, stabil ve dış taban sürtünme kuvvetinin fazla olması gerekir (Tan, Auhl, Menz, Levinger, & Munteanu, 2016; (Davis, Galna, Murphy, Williams, & Haines, 2016).

Ayakkabı tabanının şok absorban özelliğinin fazla olması yürümedeki olası ağrının azaltılması için yararlı olacaktır. Uzunluk, genişlik ve yükseklik açısından uygun ayakkabı seçilmelidir. Ayakkabının bükülmeyen bir topuk konturu, deforme olduktan sonra kolayca eski şeklini alabilen uyumlu bir iç tabanı ve yumuşak, hafif kavisli bir tabanı olması gerekir (Tüzün & Tıkız, 2003; Paterson et al., 2014). Yaşlılara yönelik düşmeyi önleme yaklaşımları içinde ne yazık ki ayakkabı seçimi veya reçetelemeye yönelik sağlık profesyonelleri arasında da yeterli farkındalık yoktur (İlkin, 2009). Yapılan bir çalışmada ayakkabı ile statik dengede fark tespit edilmezken dinamik dengede iyileşme kaydedilmiştir (Güçhan, Özaydınlı, Demirel, Yüzlü, & Bek, 2014). Ayakkabı ve elbette ayakkabının özellikleri den-

genin arttırılmasında önemlidir. Sandal tip tabana sahip ayakkabılarında hareketi kolaylaştırırken dengeyi olumsuz etkilediğini unutmamak gerekir (Tan, Auhl, Menz, Levinger, & Munteanu, 2016). Yapılan bir çalışmada rehabilitasyon kliniğindeki yaşlıların çoğunluğunun uygun özelliklerde ayakkabı giymediklerini ve mevcut ayakkabılarının ağrı ve ülser formasyonu yatkın olduğu bidirilmiştir (Burns, Leese, & McMurdo, 2002).

DİABETİK AYAK VE AYAKKABI

Diabetik ayakta gelişen nöropati ve vaskuler bozukluklar nedeniyle kullanılan ayakkabı özellikleri yara açılmasının önlenmesinde önemlidir. Kaslarda zayıflamaya bağlı olarak ayak deformiteleri daha yaygındır. Özellikle transvers ark çökmesi, pesplanovalgus, sık görülen deformitelerdendir. Ayağın yeterince korunmaması durumunda parsiyel ayak ampütasyonlarına kadar ilerleyebilir. Çıplak ayakla dolaşılmaması, yaralanmaları önlemek için evde sürekli terlik giyilmesi, Kolay giyilen, sıkı olmayan, yumuşak derili, kalın tabanlı ve iç tabanı yumuşak geniş burunlu dayanıklı ayakkabılar seçilmesi, giyildikten kısa süre sonra ayakların kızarıklık yönünden kontrol edilmesi gerekir. Önü açık ve sandalet tarzı ayakkabılar tercih edilmemeli, iç tabanı dikişli olmamalıdır (Demir, Akıncı, & Yeşil, 2007; Öğce, Dallı, & Özyalçın, 2007).

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA AYAKKABI

Çok çeşitli deformiteler ve ağrının eşlik ettiği romatizmal hastalıklarda, mobilitenin ve sosyal katılımın arttırılması için ayakkabı seçimi önemlidir. Tercih edilen ayakkabı kalın tabanlı, şok absorban ve ayak arklarını destekler özellikte olmalıdır. Yeterli derinlikte ve genişlikte, aynı zamanda subtalar eklem ve ayakkabının konç kısmının stabilizasyonunun güçlü olması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada romatoid artritli hastaların, uygun ayakkabı ve reçetelendirilmiş ayakkabı kullanımlarında uyum güçlüğü sergiledikleri bildirilmiştir. Bu nedenle istenen özellikteki ayakkabıların, psikolojik ve sosyal iyi hissetme ve kişisel tercihlere de hitap edecek tasarımlara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Farndon et al., 2016; Paterson et al., 2014).

GEBELİK VE ARTMIŞ VÜCUT AĞIRLIĞINDA AYAKKABI

Vücut ağırlığının arttığı, hormonal sebeplerle eklem laksitesi ve ödemin arttığı bir dönemdir. Bu nedenle kas iskelet sistemi ve ayaklarda hissedilen ağrının da arttığı dönemdir. Tüm bu sebeplerden, bu dönemde giyilen ayakkabı; yüksek topuklu, dar ve alçak bir parmak kutusuna sahip olmamalıdır. Ayakkabı tabanının şok absorban özelliği, ağrının ve yer reaksiyon kuvvetinin azaltılması için yüksek olmalıdır. Bu dönemde ayrıca, kolay giyilip çıkarılabilen ve ayak arklarını destekleyen bir ayakkabı tercih edilmelidir (Lusardi, Jorge, & Nielsen, 2013)

KAYNAKLAR

1. www.ayk.gov.tr/wp-content/uploads/2015/01/KURU-Songül-Paksoy-Candan-Anadolu'da Ayakkabı ve Cumhuriyet Dönemi-Ayakkabı Kültürü. pdf
2. Alsansak Serap (2009); Ayakkabı Ayakkabı Modifikasyonları Ortezleri in Ortez. Hatipoğlu yayıncılık Ankara.
3. BEK, N.(2010). Çocukluklarda Ayak Gelişimini Ve Deformite Oluşumunu Etkileyen Faktörler. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 9*(1), 25-30.
4. Branthwaite, H., Chockalingam, N., Grogan, S., & Jones, M. (2013). Footwear choices made by young women and their potential impact on foot health. *Journal of health psychology, 18*(11), 1422-1431.

5. Burns, S., Leese, G., & McMurdo, M. (2002). Older people and ill fitting shoes. *Postgraduate Medical Journal, 78*(920), 344-346.
6. Cetin, A., Sevil, S., Karaoglu, L., & Yucekaya, B. (2011). Prevalence of flat foot among elementary school students, in rural and urban areas and at suburbs in Anatolia. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 21*(5), 327-331.
7. Davis, A. M., Galna, B., Murphy, A. T., Williams, C. M., & Haines, T. P. (2016). Effect of footwear on minimum foot clearance, heel slippage and spatiotemporal measures of gait in older women. *Gait & posture, 44*, 43-47.
8. Demir, T., Akıncı, B., & Yeşil, S. (2007). Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 21*(1), 63-70.
9. Farndon, L., Robinson, V., Nicholls, E., & Vernon, W. (2016). If the shoe fits: development of an on-line tool to aid practitioner/patient discussions about 'healthy footwear'. *Journal of foot and ankle research, 9*(1), 17.
10. Grier, T. L., Knapik, J. J., Swedler, D., & Jones, B. H. (2011). Footwear in the United States Army Band: Injury incidence and risk factors associated with foot pain. *The Foot, 21*(2), 60-65.
11. Güçhan, Z., Özaydınlı, E., Demirel, S., Yüzlü, V., & Bek, N. (2014). Ayakkabı kullanımı ile ayak deformiteleri, denge ve fonksiyonel performans arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation, 1*(1), 35-42.
12. Hatton, A. L., Dixon, J., Rome, K., Brauer, S. G., Williams, K., & Kerr, G. (2016). The effects of prolonged wear of textured shoe insoles on gait, foot sensation and proprioception in people with multiple sclerosis: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials, 17*(1), 208.
13. Holowka, N. B., Wallace, I. J., & Lieberman, D. E. (2018). Foot strength and stiffness are related to footwear use in a comparison of minimally-vs. conventionally-shod populations. *Scientific reports, 8*(1), 3679.
14. İlkin, M. (2009). Yaşlı popülasyonda düşmeye yaklaşım. *TAF Preventive Medicine Bulletin, 8*(5), 437-444.
15. İMRE, H. M. Tarihsel Gelişim İçerisinde İnsan, Moda, Ayakkabı İlişkisi. *Uluslararası Kültürel ve Sosyal Araştırmalar Dergisi (UKSAD), 2*(Special Issue 1), 189-204.
16. Lusardi, M. M., Jorge, M., & Nielsen, C. C. (2013). *Orthotics and Prosthetics in Rehabilitation-E-Book*: Elsevier Health Sciences.
17. McKeon, P. O., Hertel, J., Bramble, D., & Davis, I. (2015). The foot core system: a new paradigm for understanding intrinsic foot muscle function. *Br J Sports Med, 49*(5), 290-290.
18. McRitchie, M., Branthwaite, H., & Chockalingam, N. (2018). Footwear choices for painful feet–an observational study exploring footwear and foot problems in women. *Journal of foot and ankle research, 11*(1), 23.
19. Mills, K. A. G., Vicenzino, B., & Collins, N. J. (2017). Is immediate comfort while running in cushioned versus minimal footwear related to plantar foot sensitivity? *Footwear Science, 9*(sup1), S83-S84.
20. Nigg, B., Hintzen, S., & Ferber, R. (2006). Effect of an unstable shoe construction on lower extremity gait characteristics. *Clinical Biomechanics, 21*(1), 82-88.
21. Öğce, F., Dallı, D., & Özyalçın, H. (2007). Diyabetik ayakta değişen basınç noktalarının pedografi ile saptanması. *Ege Tıp Dergisi, 46*(2).

22. Özandaç Polat, S., & Yücel, A. H. (2018). Wearing high-heeled shoes increases the foot arch angle inducing measurable changes in the musculoskeletal system. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*(Preprint), 1-11.
23. Parsons, S. L., Mansfield, A., Inness, E. L., & Patterson, K. K. (2016). The relationship of plantar cutaneous sensation and standing balance post-stroke. *Topics in stroke rehabilitation, 23*(5), 326-332.
24. Paterson, K. L., Wrigley, T. V., Bennell, K. L., & Hinman, R. S. (2014). A survey of footwear advice, beliefs and wear habits in people with knee osteoarthritis. *Journal of foot and ankle research, 7*(1), 43.
25. Price, C., Smith, L., Graham-Smith, P., & Jones, R. (2013). The effect of unstable sandals on instability in gait in healthy female subjects. *Gait & posture, 38*(3), 410-415.
26. Rao, G., Chambon, N., Guéguen, N., Berton, E., & Delattre, N. (2015). Does wearing shoes affect your biomechanical efficiency? *Journal of biomechanics, 48*(3), 413-417.
27. Sachithanandam, V., & Joseph, B. (1995). The influence of footwear on the prevalence of flat foot. A survey of 1846 skeletally mature persons. *The Journal of bone and joint surgery. British volume, 77*(2), 254-257.
28. Tan, J. M., Auhl, M., Menz, H. B., Levinger, P., & Munteanu, S. E. (2016). The effect of Masai Barefoot Technology (MBT) footwear on lower limb biomechanics: a systematic review. *Gait & posture, 43*, 76-86.
29. Taşkın, R. G. Sağlıklı Bireylerde Ayak Antropometrik İndeks Değerlerinin Belirlenmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14*(2), 95-103.
30. Tüzün, Ç., & Tıkız, C. (2003). Foot problems in the elderly. *Turkish Journal of Geriatrics, 6*(4), 135-141.
31. Van der Leeden, M., Fiedler, K., Jonkman, A., Dahmen, R., Roorda, L. D., van Schaardenburg, D., & Dekker, J. (2011). Factors predicting the outcome of customised foot orthoses in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Journal of foot and ankle research, 4*(1), 8. (n.d.). Retrieved from https://www.apma.org/Patients/HealthyFeetTipsList.cfm?navItemNumber=31088
32. Yaşar, O.(2018). Türkiye'de Ayakkabı Sanayi. Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi, 6,(69), s. 15-32.

Tecavüz Kriz Merkezleri ve Hemşirelik

Derya ŞAHİN[1]

CHAPTER 21

[1] Sinop Üniversitesi

Cinsel şiddet temel hak ve özgürlüklere, bireysel özerklik ve bütünlüğe yönelmiş en ağır şiddet türlerinden biridir. Cinsel suçlar, insana yönelik suçlar içerisinde dünyadaki suçların en ağırı, en kritiklerinden biri olarak kabul edilmektedir ve cinsel suçlar birey, aile ve toplum üzerinde yaşam boyu sürebilecek etkileriyle halk sağlığı ve hukuksal boyutu açısından önemli bir toplumsal sorundur (Aydın & Çolak, 2004; Çekin ve diğer.,1998; Gökdoğan, 2008; Polat, 2004; Scully, 1994)).

Cinsel suçlar, insanlık var olduğundan beri kültür, dini inanç, sosyo-ekonomik düzey, rejim farkı olmaksızın, bütün toplumlarda bireyin mahremiyetine, kişiliğine, fiziksel ve ruhsal varlığına ve çevresine karşı işlenen, cinayetten sonra en ağır suç olarak süregelen bir şiddet biçimidir (Polat, 2004).

Bu nedenledir ki tecavüz her zaman insanlığın karşı olduğu eylemlerden biri olmuştur. Tecavüz kriz merkezlerinin ya da şimdi tercih edilen adıyla cinsel saldırı referans merkezlerinin ortaya çıkışında bu tepkilerin önemli payı olmuştur.

Tecavüz Kriz Savunuculuğu Tarihi

Tecavüz, 1970'lerin başlarında mağdurların gereksinimlerini karşılamak ve konuyu daha iyi anlamak için toplu bir eylem konusu oldu. 1970 kadın hareketi cinsel saldırı konusunda ilk farkındalığı yarattı ve halkın farkındalığını problem ölçüsünde ön plana çıkarttı (Martin,1990).

Kadın feministler tarafından seks erkeklerin kadınlara karşı kullandıkları bir silah olarak tanımlandı. Kadınları kontrol etme isteğinin erkeklerin tecavüze karşı olan tutumlarında bir faktör olduğunu vurguladılar. 1960 larda tecavüz tanımları daha cinsiyetten nötrdü ve tecavüz bir şiddet suçu olarak tanımlandı. Bu sürece karşın bazı hükümetlerin cinsel saldırı kanunlarında medeni durum cümleleri yer almaktaydı ve mağdurun geçmiş cinsel öyküsü mahkemede keşif kuralları içerisinde kabul edilmekteydi.

1970'lerin ortalarında Ulusal Kadın Organizasyonu (NOW) Birleşmiş Milletlerde yasama düzenlemesini sundu.10 yıl içinde 50 devlet, yasamayı kolaylaştırmak, tecavüz suçlarını bildiren ve susturulmuş kadınları cesaretlendirmek amacıyla kanunları değiştirdi.1980'e kadar çoğu devlet tecavüz kanunlarını revize etti.1976'da tecavüze karşı Pensilvanya koalisyonu kuruldu

(https://www.ovcttac.gov/saact/files/summ_of_history.pdf).

Tecavüz Kriz Merkezlerinin Hikayesi

Campbell, Baker ve Mazurek (1998) çalışmalarında ilk merkezin 1962 yılında kurulduğu ve 1971-78 yılları arasında daha fazla merkez kurulduğunu belirtmişlerdir.

Tecavüz farkındalığına cevaben kadınlar, ilk tecavüz kriz merkezlerini (TKM) geliştirmek için küçük, köklü feminist kolektiflerde çalıştılar. Bu merkezlerin gelişiminde ilk TKM lerinin yaklaşık olarak tamamı, yara almış kişileri atayarak gönüllülüğe dayalı kadro oluşturdular. 1970 başlarında TKM feminist organizasyonlardı. Onlar aynı zamanda kendi derneklerinde ilk hedefi "kadın tabanlı güç yapısını yerleştirmek" olarak tanımladılar, çünkü TKM içerisinde etkili bir güç değişimi yaratamazlarsa, toplumda tecavüzü durduramayacaklardı.

Organizasyonel çatışmalar bazen ortak bir yolda sosyal değişime karşı çalışmalarında onları engelledi. Bu çatışma sıklıkla grup üyelerinin farklı hedeflerinin sonucuydu. Bazı tecavüz kriz merkezleri toplum gereksinimini karşılamak için organize eden kadınlar ve erkekler tarafından kuruldu. 1972'de Boulder ve Colorado'da kadın ve erkekler "Tecavüz ve Tacize Karşı İnsanlar"ı kurdu. Bu kuruluşların temel hedefleri mağdurları değerlendirmek ve suçu önleyerek toplumu daha güvenli kılmaktır. 1975'te on adet TKM, Pensilvanya Tecavüz Karşıtı Koalisyon (PTKK) şeklinde kuruldu. Bunlar devletin sosyal ve yasal konumuna ve yasalarda dramatik değişiklikler yapmaya başladılar. PTKK 1978'de bölgesel acil

odalarda görülen tecavüz mağdurları için bir tedavi protokolü geliştirmek için hastanelerle işbirliği içerisinde çalışmıştır. PTKK devlet koalisyonu ve tecavüz kriz merkezi ulusal bir rol model olarak hizmete devam eder. 1979 a kadar Birleşmiş Milletlerde 1000'den fazla TKM kuruldu. TKM radikal feminist ideolojiden daha liberal, yenilikçi inançlar ve kurulmuş sosyal ajanslara ilişki içerisinde kooperatif çalışma üzerine doğru kaymaya başladılar.

Değişim süreci sonrası diğer adım tecavüz mağdurlarının gereksinim duyduğu tedaviyi ve cinsel saldırının etkilerini daha iyi anlamaktı. Bu amaçla bilim adamları cinsel saldırı programlarını değerlendirme ve etkileri üzerine çalışmalar yapmaya başladılar. Bu dönemde penisin kesinlikle bir silah olarak kullanıldığı ve kadının üzerinde güç ve kontrol sağlanmaya çalışıldığı belirtilmiştir.

1970 sonu ve 1980 başlarına doğru ilgi kadına yönelik şiddetle ilgili yasalar üzerine odaklanmıştır. Kadının medeni durumu ile ilgili cümlelerin yasadan çıkarılmasına çalıştılar.1980 de Anne Pride, o zaman Pittsburgh Action Against Rape (Pitsburgh Tecavüz karşıtı eylem) direktörü bir tecavüz davasında savunma avukatına bir müşterisinin TKM kayıtlarını vermeyi reddetmesi ardından mahkemeye itaatsizlikten tutuklandı. 1981'de mahkeme mağdurla ilgili savunma için danışmanlık bilgisinin sınırlanmış olduğu yönünde

karar verdi ve 1983'te tecavüz karşıtı kadın organizasyonu hukuk mücadelesini kazandı.

Tecavüz kriz merkezleri, tecavüz mağdurlarına destek sağlamak için kurulmalarına karşın, dikkat ceza adalet sistemi ve hastanelerde mevcut mağduru suçlamaya eğilim olan adaletsizliklere doğru kaymıştır. Tecavüz kriz savunucuları polis ve hastane personeli tarafından tedavi edilen mağdurları tecavüz muayenesi esnasında hastanelere ve sorgulama esnasında polis istasyonlarına gönderdiler. Bu bazen çatışmalara yol açtı. Ceza adalet sistemiyle vaka süreci engellendi. Çoğu TKM de bugün vurgulanan diğer toplumsal kurumlarla karşılaşmadan ziyade işbirliği ve beraberlik üzerineydi. Varolan sosyal hizmet yapıları içerisinde meslektaş pozisyonu ile bu durum tecavüz kriz merkezlerini polis, savcı, tıbbi kurumlar ve okullar gibi toplumsal kurumlara eğitim desteğinde daha kabul edilebilir ve etkili kıldı. Çoğu tecavüz kriz merkezi görevlisi bugün Sexual Assault Response Team (SART= Cinsel saldırılarda sorumlu ekip) üyesi olarak bu organizasyonlarda etkili şekilde işbirliği yapıyor. Bazı hükümetlerde TKM koalisyonları Sexual Assault Nurse Examiner (SANE) programlarının gelişimi ve uygulanması için tıbbi personele danışmanlık ve eğitimleri sağlamak için finansman desteğinde önayak oluyorlar. Onların motivasyonu, SANE modelinin bütüncül tıbbi bakım ve adli delil toplamayı sağlayarak tecavüz mağdurlarına hizmetlerde kalan boşlukta bir köprü göreviyle etkili bir yol olarak tanınmasından gelir

(https://www.ovcttac.gov/saact/files/summ_of_history.pdf, Campbell ve diğer., 1998)

SART

Hayatta kalanların iyileşmelerini kolaylaştırmak ve yasal sistemle cinsel saldırı mağdurlarının hayatlarını kolaylaştırma ve delil toplama, kriz girişimi, destek ve bilgi sağlayarak saldırganın kovuşturması için birlikte çalışılan profesyoneller grubudur. Minimum bir SART, SANE ya da adli uzman, yasa düzenleyici, tecavüz avukatı, savcıdan oluşmalıdır. Diğer SART üyeleri ceza laboratuarı personeli ki bu kişiler polis memuru, aile içi şiddet çalışanı, sosyal hizmet personeli, ve rahip gibi cinsel saldırı mağduruna hizmet eden kişi ve kurumlardır (Ledray,2006).

ADLİ HEMŞİRELİK

Adli hemşirelik; hemşirelik biliminin yasaların ve yasal prosedürün gerektirdiği sorumluluk çerçevesinde gerçekleştirilmesi olup, adli bilimlerin hemşirelik eğitimi ile bir-

leştirilerek bilimsel araştırmalara ve adli olaylara mesleki açıdan uygulanmasıdır (Safran, 2005). Adli hemşirelerin çeşitli çalışma alanları vardır ve bunlardan biri de bu alanda yetişmiş SANE adı verilen adli hemşirelerin hizmet verdiği cinsel saldırılardır.

SANE

SANE, ilk olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde, cinsel saldırıya maruz kalan kişilere hastaneler tarafından yeterli hizmetlerin verilemediği gerçeğinden yola çıkan, ve bu olaylarda sık sık karşılaşan, avukatlar, sosyal hizmet görevlileri, hemşireler ve diğer sağlık profesyonellerinin bir araya gelerek, eksiklikleri gidermek ve mağdurlara daha iyi hizmet verebilmek amacıyla başlattıkları bir programdır (Gökdoğan, 2008).

SANE cinsel saldırı mağdurlarının adli değerlendirmesinde ileri eğitim almış kayıtlı hemşirelerdir (Taylor, 2002).

SANE Programlarının Tarihi

İlk SANE programı 1976'da Memphis, Tennesse'de (Ledray,2006) açılmış, 1977'de Minneapolis'te (Ledray, 1993) ve 1979'da Amarillo Teksas'ta açılmıştır (Antognoli, 1985).

O sıralarda, mağdurlar, hastanelerde kalabalık halk kitleleriyle iç içe olunan yerlerde bekletilmekte ve sağlık personelleri tarafından diğer hastalara göre, önemi açısından, son sıralara bırakılmaktaydılar. Çoğu zamanda, eğitimli sağlık çalışanları, mağdurların sadece tıbbi gereksinimlerine cevap vermeye çalışmakta, zamanlarının yetersizliği nedeniyle de psikolojik gereksinimlerini karşılayamayıp gerekli destekleri de verememekteydiler. Bütün bu olaylar sonucunda delillerin toplanması ile ilgili kayıtlar çoğu zaman, hızlı, yanlış veya eksik olarak yapılmaktaydı (Gökdoğan, 2008).

Birleşmiş Devletlerde cinsel saldırı sıklığı ve sağlık bakımında düzenlemelerden dolayı hastane acil bölümlerinde artan işyükü mevcut adli kaynaklardaki yetersizlikle sonuçlanmıştır. Bazı hastaneler adli olarak eğitimli personele sahip değil ve suçlunun mahkûmiyetini sağlayacak elzem gereçlerden ve sağlık bakım sistemi yoluyla zamanında, etkili şekilde uygulamadan yoksundu. Bu problem tüm birimlerde gecikmelere neden olur. Adli yeterliliği olmayan bazı hastaneler tecavüz mağdurlarını diğer hastaneler gönderirler. Sonuç olarak uzun gecikmeler yaşanır. Bir kriz ardından yeterli bakım eksikliğinden duyulan endişe cinsel saldırı vakalarının değerlendirilmesi ve muayenesinde yeterli hemşirelerde adli uzmanlık rolünün gelişmesiyle sonuçlanır. Adli Hemşire Muayene programları tanımlanmış sağlık ve adalet problemlerinde geniş çözüm arayışında hekimler tarafından 1970 lerin sonlarında geliştirildi. Adli Hemşire uzmanları, cinsel saldırı mağdurlarına kapsamlı bakım sağlamada ideal klinisyenler olduklarını kanıtladılar (Lynch,1997; Ledray,2006).

SANE uygulamalarının hedefleri

1. Zararı değerlendirme,
2. Tıbbi sekel riski ve bio/psiko/sosyal riski tanımlamada objektif sağlık öyküsü dökümantasyonu,
3. Objektif, yargılamadan uzak, suça yönelik öykü dökümantasyonu,
4. Adli verileri toplama ve koruma,
5. Saldırı ile ilişkili potansiyel psikolojik ve fiziksel sağlık risklerini önleme,
6. Saldırı/istismar konuları üzerinde istemli kontrolü kolaylaştırma,
7. Cinsel saldırı akabinde sağlıklı şekilde yeniden organizasyon ve uyumu kolaylaştırma (IAFN, 1996)

Uygulama alanlarının tanımlanması

Uygulama kapsamlı ve geneldir. Özel bir yaş ve grupla sınırlı değildir. Uygulama, cinsel saldırı sonrası adli, tıbbi-yasal değerlendirme süreci boyunca mağdurun bio/psiko/sosyal sağlığını sürdürmek ve onarmada hemşirelik süreci doğrultusunda gereksinim duyulan bakımın profesyonel bir şekilde sunulması olarak tanımlanmaktadır. Hemşirelik uygulamaları şunları içerir fakat sınırlandırılmaz:

1. Suç eylemini rapor etmek ve sağlık öyküsünü almak,
2. Kriz girişimini sağlamak,
3. Fiziksel bir muayene yapmak
4. Cinsel saldırı ya da tacizi bildiren mağdurun bedeninin tüm alanları değerlendirilmeli ve gözlenmeli,
5. Delil toplama,
6. Tedavi etme (tıbbi protokol) ve/ya da tıbbi tedaviye sevk etmek,
7. Cinsel saldırı şikayetine yönelik olan ve olmayan bulgular objektif olarak kayıt edilmeli,

SANE'nin temel sorumluluğu cinsel saldırı mağdurudur. Onun ve ailesinin bireysel sağlık gereksinimleri doğrultusunda diğer eylemlerin koordine edilmesi ve organizasyonu yoluyla bazı hemşirelik uygulamalarını yapar. Bunlar:

1. Travma alanlarını görselleştirme,
2. SANE uygulama standartlarına ve kurum prosedürüne göre delil toplama,
3. Delille ilgili tarafsız dokümantasyon,
4. Mağdur ve/ya da ailesi üzerinde psikososyal etkilerini göz önünde bulundurma,
5. Muayenenin objektif tanımını etkileyebilecek medikal patoloji ve/ya da fiziksel anomalinin dikkate alınması.

Adli değerlendirme ise,

1. Cinsel yolla bulaşan hastalıkları tarama (CYBH),
2. Taranamayan CYBH ya da son travmadan sekel riskini arttırabilecek klinik bulguların tedavisi ve tıbbi değerlendirilmesi,
3. Cinsel saldırı ile ilişkili biyo/psiko/sosyal sekelleri tartışma,
4. Gebelik riski ile ilgili değerlendirme ve eğitim (IAFN,1996; Patterson,Campbell & Townsend, 2006; Charles, 2003)

SANE'nin sorumlulukları; kriz girişimi, cinsel yolla bulaşan hastalıklarda risk değerlendirmesi ve önlem, gebelik riskini önleme ve değerlendirme, görüşme, adli delil toplama, ek destek ve bakıma yönlendirme şeklinde açıklanmıştır (Ledray,2006).

Ne yazık ki ülkemizde bugüne kadar özel eğitim almamış hemşire, hekimler ve hatta polisler tarafından yürütülen bu hizmetler sonucu pek çok kişi mağdur olmuş, mağdurlar artmış, hatta TKM olmaması nedeniyle çeşitli birimlere gitmek ve defalarca aynı olayı anlatmaları nedeniyle yeniden mağduriyet yaşamışlardır. Daha önce olduğu gibi ülkemizde bu konuda duyarlılık ve farkındalık artarak bu mağduriyetin önüne geçilecek bir kanun tasarısı oluşturulmuştur. Hatta 2006 yılında özel bir cinsel suç birimi kurulması da gündeme gelmişti.

Bu konuda özel eğitim almış hemşireler tarafından adli hizmetlerin kullanımına sunulmak üzere toplanan delillerin etkinliğine ilişkin, SANE programlarında son 10 yılda önemli gelişmelere karşın, sadece birkaç kaynakta yer verilmiştir. Öyleki, 279 SANE, 239 SANE olmayan hemşireyle yapılmış çalışmada delil toplama kitleri ile cinsel saldırılarda

delil toplamanın SANE'lerde doğru ve tam uygulandığı gösterilmiştir. Bu durum delil toplama açısından önemlidir (Sievers,Murphy, & Miller, 2003).

Cinsel suçlarda sadece delil toplamak değil aynı zamanda yeniden mağduriyetleri önlemek ve destek hizmetlerinin sunulması, farkındalıkların arttırılmasına yönelik girişimler de son derece önemlidir. Bu açılarla birçok ülkede hizmet vermek üzere kurulmuş birimler ve merkezler var. Bununla ilgili örnekler aşağıda verilmiştir:

İspanya Tecavüz Kriz ve Danışma Merkezi adı altında çalışan birimde acil odası, polis kuruluşu var. Burada erkek, kadın, çocuklara yönelik yaklaşımlar ve danışmanlıklar verilmekte. Ücretsiz ve 7 gün /24 s. hizmet sunulmaktadır. (https://thecenter-ct.org/about/about-us/ E.T.:04.01.2019)

Edinburg Tecavüz Kriz Merkezi : Bilgilendirme, duygusal destek, cinsiyete dayalı şiddete yönelik eğitim çalışmaları, kadın gençlerin bilgilendirilmesi noktasında destek vermekte ve çağrı hizmeti sunmakta. (https://www.ercc.scot/)

Bu hizmetlere karşın ülkemizde cinsel suçlara yönelik bir merkez Yeni Yüzyıl Üniversitesi 'Cinsel Suçlar Birimi' adı altında 2010 yılında kuruldu.

Bunun dışında sağlık Bakanlığı bünyesinde 35 ilde cinsel istismar şüphesi olan çocuğun beyanının alınması, muayenesinin yapılması, aile görüşmesinin yapılması ve raporunun hazırlanması için gereken tüm personel ve ekipmanın bulunduğu, işlemlerin her aşamada çocuğun yüksek yararı gözetilerek yürütüldüğü bir merkez olan Çocuk İzlem Merkezleri bünyesinde yürütmeye çalışmaktadır.

Bu merkezde çocukla ve ailesi ile görüşülmekte ve olayla ilgili bilgiler alınmaktadır. Çocuğun fizik muayenesi, ilk ruhsal değerlendirmesi ve adli tıp değerlendirmesi de burada uzman hekimler tarafından yapılmaktadır. Çocuktan ve aileden alınan bilgilerle muayeneler sonucunda elde edilen bilgileri içeren bir rapor hazırlanmaktadır. Tüm bu süreç çocuk dostu bir ortamda gerçekleşmektedir.

(https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,43119/cocuk-izlem-merkezi-cim-listesi.html)

Cinsel şiddet toplumun önemli bir kesimini etkileyen ciddi bir problemdir. Bu şiddete maruz kalan kesim de büyük oranda kadın ve çocuklardır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki sağ kalanların % 10-15 kadarı toplumsal temelli cinsel şiddet kriz merkezlerinden destek almaktadırlar (Macy, Giattina, Sangster, Crosby, & Montijo, 2009). Tecavüz kriz merkezlerinin adli olgulara verdiği destek ve etkin hizmetin önemli olduğunu, bu hizmetin sunulmasında ekip içerisinde yer alan adli hemşirelerden "cinsel saldırılar konusunda çalışan adli hemşireler" in katkılarının önemli olduğunu ve ülkemizde de adli hemşireliğin gelişmesi ve merkezlerin yaygınlaştırılması gerekliliği söz konusudur. Tümer, Kanburoğlu & Odabaşının (2009) da belirttiği gibi bu gereksinimden yola çıkarak ilgili merkezlere olan ihtiyaç konusunda hem sağlık çalışanları, hem de toplumun diğer kesimlerinde farkındalık ve duyarlılık yaratmak hedeflenmeli, ilgili merkezlere duyulan ihtiyacın gerekliliği ve önemi vurgulanmalı, merkezlerin yapılanması için gerekli düzenlemelerin yapılması yönünde çalışmalar hızlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Antognoli-Toland, P.(1985). Comprehensive program for examination of sexual assault victims by nurses: a hospital based project in Texas. *J Emerg Nurs*, 11(3), 132-35.
2. Aydın, B. & Çolak, B. (2004). Samsun'da ağır ceza mahkemesine yansıyan cinsel suçlar. *Adli Tıp Bülteni*, 9 (1), 11-8.

3. Champbell, R., Baker, C.K. & Mazurek,TL.(1998). Remaining radical? Organizational predictors of rape crisis centers' social change ınıtiatives. *Am J Community Psychol*, 26(3), 457-67.
4. Charles L. (2003). Acute care of the pediatric sexual assault patient. Topics in Emerg Med. *Sexual Assault*, 25(3), 229-32
5. Cinsel Saldırı Suçlarına İlişkin Yasa Değişikliği Önerileri Ve Tecavüz Kriz Merkezleri Kurulmasına İlişkin Yasa Önerisi (2009). *Retrieved from* http://www.Amargi.Org.Tr/?Q =Node/238.
6. Çekin, N., Hilal, A., Bilgin, N., Alper, B., Gülmen, K.M., Savran, B. ve diğer. (1998). Adana'da ağır ceza mahkemesine yansıyan cinsel suçların incelenmesi. *Adli Tıp Bülteni*, 3 (3), 81-5.
7. Gökdoğan, M.R. (2008). Cinsel saldırı konusunda çalışan adli hemşireye (SANE) duyulan gereksinim. *Adli Tıp Bülteni* ,13 (2), 69-77.
8. Gökdoğan, M.R.& Bafra, J. (2009). Development of a sexual assault evidence collection kit-The need for standardization in Turkey. *Nurse Education Today*,30(4),285-90.
9. Ledray, L.E.(1993). Sexual assault nurse clinician: an emerging area of nursing expertise. *AWHONNS Clin Issues Perinat Womens Health Nurs*, 4(2),180-90.
10. Ledray, L.E.(2006). Sexual asaault. In: V.A.Lynch, J.B. Duval (Eds). Forensic Nursing (279-289). St.Louis: Elsevier Mosby.
11. Lynch,V.A.(Ed.). (1997). Clinical Forensic Nursing: A new perspective in trauma, Collins:Bearhawk Consilting group.
12. Macy, R. J., Giattina, M., Sangster T. H., Crosby C.& Montijo N. J. (2009). Domestic Violence and Sexual Assault Services: Inside the Black Box. *Aggression and Violent Behavior*, 14, 359-73.
13. Martin, P.(1990). Rethinking feminist organizations. *Gender& Society* 4, 182-206.
14. Patterson, D., Campbell, R.& Townsend, S.M.(2006). Sexual assault examiner (SANE) program goals, and patient care practices. *J Nurs Scholarship*, 38(2):180-86.
15. Polat, O. (2004). *Cinsel suçlar*. Klinik Adli Tıp içinde (133-144). Ankara: Seçkin Yayınları.
16. Safran, N.,(2005) *Hemşirelik ve ebelikte malpraktis*,Doktora Tezi, İ.Ü.Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul.
17. Scully, D. (1994). *Tecavüz; cinsel şiddeti anlamak*. Metis Kadın Araştırmaları. İstanbul: Metis Yayınları.
18. Sexual Assault Nurse Examiner Standarts of Practice, IAFN,1996.
19. Sievers,V., Murphy,S.& Miller,J.J.(2003). Sexual assault evidence collection more accurate when completed by sexual assault nurse examiners: Colorado's experience. *J Emerg Nurs*, 29(6),511-514.
20. Summary of the History of Rape Crisis Centers (bt) https://www.ovcttac.gov/saact/files/summ_of_history.pdf
21. Tümer, AR., Kanburoğlu, Ç. & Odabaşı, A.B. (2009).Cinsel saldırı referans merkezlerinin önemi ve yapılanması. *Hacettepe Tıp Dergisi* 40:13-18.

Diş Hekimliğinde Endodontik Uygulamalarda Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon İşlemleri

Ayça YILMAZ[1]

CHAPTER 22

[1] Dr., İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

Diş hekimliğinde ve bütün klinik branşlarda kullanılan teknik ve materyaller ne kadar modern, tedavi yöntemleri teknik olarak ne kadar başarılı olursa olsun, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına dikkat edilmeden yapılmışsa uygulanan tedavinin bir anlamı yoktur. Latince 'Primum non nocere' sözünün anlamı 'Önce zarar verme' demektir. Biz hekimlerin birinci sorumluluğu hastaya yardımcı olmaya çalışırken zarar vermemektir. Bulaşıcı hastalıkların varlığı her zaman anamnezle anlaşılamayacağından, bütün hastalara aynı enfeksiyon kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. Güncel ve evrensel sterilizasyon ve dezenfeksiyon kuralları hekim ve yardımcı personel tarafından çok iyi bilinmeli ve uygulanmalıdır.

Temel Terimler

Sterilizasyon, mikroorganizmalara uygulanan, bakteri ve mantar sporları dahil olmak üzere, her türlü canlı mikroorganizmayı tahrip eden, virüsleri inaktive eden fiziksel ve kimyasal işlem olarak tanımlanmaktadır.

Dezenfeksiyon, cansız objelerden, bakteri sporları hariç patojenik mikroorganizmaların çoğunu elimine etme işlemidir. Asepsi, belirli bir alan ya da kullanılacak materyalleri hastalığa neden olan mikroorganizmalardan yeni patojenlerden arındırma durumudur.

Temizlik, görülebilir organik ve inorganik artıkların nesnelerden ve yüzeylerden uzaklaştırılmasıdır. Deterjanlı veya enzimatik ürünler içeren su kullanılarak elle veya mekanik olarak gerçekleştirilir. Aletlerin yüzeylerinde kalan inorganik ve organik maddeler sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemlerinin etkinliğini engellediğinden, yüksek seviyede dezenfeksiyon ve sterilizasyondan önce kapsamlı temizlik gereklidir.

Germisit, mikroorganizmaları özellikle patojenik organizmaları (germs) öldüren ajanlardır. Hem antiseptik, hem de dezenfektanlar için kullanılır.

Antisepsi, özellikle vücudun yüzeysel doku (deri, mukoza) ve lezyonlarında (yara vb.) bulunan patojen mikroorganizmaların kimyasal maddeler kullanılarak öldürülmesidir.

Antiseptik, özelliğine ve uygulama yöntemine göre üremelerini durdurarak veya öldürerek mikroorganizmaları zararsız hale getiren ve canlı dokulara uygulanabilen maddedir.

Dezenfektan, cansız maddelerdeki patojen mikroorganizmaların etkilerini durduran ya da öldürülmeleri için kullanılan kimyasal maddelerdir. Bazı dezenfektanlar 3-12 saat gibi uzun uygulama sürelerinde bakteri sporlarına karşı etkilidir. Bunlar kimyasal sterilizatörler olarak adlandırılır. Yüksek etkili dezenfektanlar ise benzer konsantrasyonlarda kısa sürelerde bakteri sporları hariç tüm mikroorganizmaları öldürürler. Düşük etkili dezenfektanlar çoğu vejetatif bakterileri, bazı mantarlar ve bazı virüsleri 10 dakikadan kısa bir zamanda öldürürler. Orta etkili dezenfektanlar mycobacteria, vejetatif bakteri, çoğu mantar ve virüs için etkiliyken bakteri sporları için değildir (Centers for Disease Control (CDC), 2008).

Otuz yıldan daha uzun bir süre önce, Spaulding (1968), hasta bakım ürünlerinin ve ekipmanlarının dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu için rasyonel bir yaklaşım geliştirdi. Bu sınıflandırma çok net ve mantıklı olduğundan uzun yıllardır dezenfeksiyon ve sterilizasyon metodlarının planlanmasında enfeksiyon kontrol uzmanları, sağlık çalışanları ve klinisyenler tarafından kullanılmaktadır (Garner ve Favero, 1985; Favero ve Bond, 2001). Spaulding (1968), hasta bakımı için kullanılan araç ve gereçlerin kullanımdaki enfeksiyon risk derecesini kritik, yarı kritik ve kritik olmayan olarak kategorilere ayırmıştır.

Kritik malzemeler, herhangi bir mikroorganizma ile kontamine olması durumunda yüksek enfeksiyon riski taşıyan araç ve gereçlerdir. Bu kategori, steril dokuya veya vasküler sisteme giren cerrahi aletler, neşter, kemik keskileri, periodontal el aletleri, cerrahi frezler, implantlar ve steril vücut boşluklarında kullanılan probları içerir. Bu kategorideki öğelerin çoğu steril olarak satın alınmalı veya mümkünse buharla sterilize edilmelidir.

Isıya duyarlı malzemelere EtO, hidrojen peroksit gazı veya diğer yöntemler uygun değilse sıvı kimyasal sterilizatörler uygulanabilir. Kimyasal sterilizatörler olarak sınıflandırılan germisitler; ≥%2,4 glutaraldehit bazlı formülasyonlar, %1,64 fenol/fenat + %0,95 glutaraldehit, %7,5 stabilize edilmiş hidrojen peroksit, %7,35 hidrojen peroksit + %0,23 perasetik asit, %0,2 perasetik asit ve %0,08 perasetik asit + %1,0 hidrojen peroksit'dir. Sıvı kimyasal sterilizatörler, yalnızca uygun şekilde kullanıldıklarında, konsantrasyon, temas süresi, sıcaklık ve pH ile ilgili kurallara uyulduğunda güvenilir bir sterilizasyon sağlayabilmektedirler (CDC, 2008).

Yarı kritik malzemeler, mukoz membrana ya da bütünlüğü bozulmuş deriye temas eden malzemeler. Bu kategori solunum sistemi tedavisi ve anestezi ekipmanlarını içerir. Diş hekimliğinde muayene aynaları, ölçü kaşıkları ve bazı el aletleri bu sınıfa girer. Bu tıbbi cihazlar tüm mikroorganizmalardan arındırılmış olmalıdır fakat az sayıda bakteri sporu bulunabilir. Sağlıklı akciğerler ve gastrointestinal sistemin mukoza yüzeyleri, genel bakteriyel sporlar tarafından enfeksiyona karşı dirençlidir, ancak bakteri, mycobacteria ve virüsler gibi diğer organizmalara karşı hassastır. Yarı kritik malzemeler, kimyasal dezenfektanlar kullanılarak üst düzey dezenfeksiyon gerektirir. Glutaraldehit, hidrojen peroksit, orto-fitalaldehit ve hidrojen peroksit içeren perasetik asit bu amaçla kullanılabilir. Uzun süreli kullanılan bu gibi dezenfektanların uygulanılan yüzeyle kimyasal uyumu da göz önünde bulundurulmalıdır (CDC, 2008).

Geleneksel olarak, yüksek seviyede dezenfeksiyon, az sayıda bakteri sporu haricinde, bir enstrüman üzerindeki ya da içindeki tüm mikroorganizmaların tamamen yok edilmesi olarak tanımlanmaktadır (CDC, 2008). Steril dokuda çalışılan laparoskoplar ve artroskoplar ideal olarak hastalar arasında sterilize edilmelidir. Bununla birlikte, bu ekipmanlara bazen hastalar arasında sadece yüksek seviye dezenfeksiyon uygulanmaktadır (Muscarella, 2001). Dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemlerinden önce karmaşık cihaz tasarımı göz önünde bulundurularak detaylı temizlik yapılmalıdır.

Kritik olmayan malzemeler, sağlam cilt dokusuyla temas eden ancak mukoza membranlarıyla temas etmeyenlerdir. Sağlam cilt çoğu mikroorganizma için etkili bir bariyer görevi görür. Bu nedenle, sağlam cilt ile temas eden malzemelerin sterilitesi kritik kategorisine girmemektedir. Kritik olmayan hasta bakım malzemeleri örneğin tansiyon aleti manşetleri, röntgen tüpü gibi malzemelerdir. Kritik olmayan malzemeler için düşük seviyeli dezenfektanlar kullanılabilir. Araştırmalarda bu dezenfektanların 30-60 saniye temas süresinde, vejetatif bakteriler (örneğin, Listeria, Escherichia coli, Salmonella, vankomisine dirençli Enterococci, metisilin dirençli Staphylococcus aureus), mantarlar (örn. candida), mycobacteri (örn. Mycobacteriumtuberculosis) ve virüsler (örn. Polio virüs) üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Akamatsu vd., 1996; Sattar vd., 1994; Weber ve Rutala, 1997).

Diş hekimliğinde yumuşak doku ve kemikle direk temasta olan cerrahi ve diğer aletler (örn. neşter bıçakları, kemik keskileri, periodontal scalerlar ve cerrahi frezeler) kritik aletler sınıfına girmektedir ve her kullanımdan sonra steril edilmelidir. Yumuşak doku ve kemiğe penetre olmayan fakat ağız dokularına temasta olan aletler (ağız spatülleri, hava su şırıngası gibi) yarı kritik sınıflandırmasına girmesine rağmen ısıyı dayanıklı ise her kullanım sonrası sterilizasyonu önerilmektedir (American Dental Association (ADA), 1996; Kohn vd., 2003). Isıya dayanıklı olmayan durumlarda yüksek etkili dezenfektan uygulanmalıdır (CDC, 1993; Kohn vd., 2003). Aeratör, mikromotor her hastadan sonra steril edilmelidir. Kritik ve yarı kritik gruptaki ısıya dayanıklı dental aletler için basınçlı buhar (otoklav), kimyasal (formaldehit) buhar ya da kuru sıcak hava (örn. 2 saat 320F). Diş hekimleri genellikle basınçlı buhar sterilizasyonunu tercih etmektedir (Silverstone ve Hill, 1999). Her üç metod da dental aletlere bir miktar zarar verebilmektedir (Goodman vd., 1994). Bu aletlerin mümkün olduğunca ısıya dayanıklıları tercih edilmeldir (Kohn vd., 2003).

Sterilizasyon Metodları

Sterilizasyon işleminin aşamaları; temizlik, paketleme, sterilizasyon, sterilizasyon kontrolü ve saklamadır.

Sterilizasyon için uygun metodlar; basınçlı buhar (otoklav), basınçlı sıcak kimyasallar, kuru ısı ve soğuk kimyasallardır. Soğuk kimyasallar zaman denetlenmesi zor olduğundan çok tercih edilmezler, sadece yüksek ısının zararlı olduğu maddelerin sterilizasyonu için tercih edilirler. Bu tür maddelerin steril edilecek maddeyle uzun süre temas etmesi gerekmektedir. Bunların kullanımından sonra kalan dezenfaktanı materyallerin yüzeylerden kaldırmak için steril suda bekletmek gerekmektedir. Çünkü bu tür maddeler düşük konsantrasyonlarda bile zehirlidir ve hastalara zarar verebilir (Eleazer, 2011).

Otoklav sterilizasyonu en çok tercih edilen sterilizasyon metodudur. Kullanım protokolü 15 psi'de 121°C'de 30 dakikadır. Flash sterilizasyonda 30 psi'de 134°C'de 10 dakikada sterilizasyon sağlanır. Kimyasal otoklavda suya %72 etanol ve %0,23 formaldehit katılmıştır. Bu, aletleri buharlı otoklavlarda oluşan korozyondan korur (Kolstad, 1998).

Kuru ısı sterilizatörleri de, enstürmanlarda korozyonu önler. Kullanım protokolü sterilizatör 191°C'ye geldikten sonra bu sıcaklıkta 1 saattir. Cox sterilizatörü aynı sıcaklıkta kuvvetlendirilmiş sıcak havayı kullanarak 6 dakikada sterilizasyon sağlamaktadır. Sıcak hava sterilizatörleri için özel paketler vardır. Fakat bunlar sterilizasyon için gerekli süreyi uzatmaktadırlar (Eleazer, 2011).

Endodontide kullanılan kanal aletlerinin yüksek derecede ısıyla hızlı sterilizasyonunu sağlayan teknikte kuru ısının transferini cam boncuklar ve tuz sağlar (Windeler ve Walter, 1975). 218°C'de birkaç saniyede sterilizasyon sağlanır. Fakat bu yöntem günümüzde çok tercih edilmemektedir.

Sterilizatörlerin göstergeleri bize ısıyı, basıncı ve zamanı gösterirler fakat bu her zaman doğru olmayabilir. Bunun için ısıya duyarlı indikatörler vardır. Bunlar belli bir sıcaklığa ulaşıldığında renk değiştirirler fakat bu ısıda yeterli zamanın geçtiğini göstermezler. Ayrıca biyolojik indikatörler de vardır.

Diş hekimlerinin sterilizasyon bilgilerini değerlendiren bir çalışmada katılımcıların %68'inin aletlerini steril ettiklerini düşündükleri halde doğru malzeme ve yeterli süre sterilizasyon uygulamadıkları gösterilmiştir. Ayrıca katılımcıların %49'unun otoklavlarında biyolojik indikatör kullanmadığı bildirilmiştir (Gurevich vd., 1996). Sterilizatörlerin yanlış kullanımındaki yaygın faktörler arasında sterilizatörün aşırı doldurulması, düşük sıcaklık ayarı, yetersiz uygulama süresi, sterilizatörün ön ısıtılmaması ve sterilizasyon döngüsünün kesilmesi sayılabilir (CDC, 2008).

Klinik Uygulamalarda Hekim, Hasta ve Kliniğin Hazırlanması

Hazırlık Aşaması

Hekim ve personel sağlığı açısından, klinikte giyilen önlük ve personel kıyafetleri, deri ve dışarıda giyilen kıyafetlerle kontaminasyonun önlenmesi açısından önemlidir. Kıyafet kirlendiğinde, yıprandığında, ıslandığında ve gerekli görüldüğü hallerde değiştirilmelidir. Koruyucu kıyafetler klinik dışında giyilmemelidir. Bu kıyafetlerin evde yıkanması, evdeki bireyler açısından riskli olduğundan tercih edilmemelidir.

Koruyucu amaçlı kullanılan gözlük ve maske, ellerin yıkanıp eldiven giyilmeden önce takılmalıdır. Gözlükler ve maskeler mukoza ile olası kontaminasyonu önlemektedir (PTWP). Gözün konjuktivası yoluyla virüs bulaşma riski olduğundan, bölge mukozası korunmalıdır (Sartorio ve La Terra, 1993). Bir sağlık çalışanına mukoz membran yoluyla HIV bulaşma riski %0,1 dir (Ippolito, 1993).

Diş hekimliğinde kullanılan maskeler kısmen koruyucudur. Bakteri içeren küçük damlacıklar maskeden geçebilirler. Islak maskelerin etkinliği azaldığı için derhal değiştirilmelidir. Yüzü tam anlamıyla kapatamayan maskeler maksimum koruma sağlayamazlar.

Cerrahi müdahaleler için steril eldiven giyilmesi önerilmektedir. Diğer tip eldivenler üretim aşamasından veya havadan kontamine olmuş olabilirler. Keskin mücevherler ve uzun tırnaklar eldivende fark edilmeyen yırtılmalara neden olabileceğinden kullanımından kaçınılmalıdır. Eldivenin yapısı kanal tedavisi gibi uzun süreli işlemlerde yıpranabilir. Böyle durumlarda eldivenler daha sık değiştirilmelidir (Eleazer, 2011).

Eldivenler total koruma açısından yetersiz olduğu için bir de el dezenfektanının kullanımı önerilmektedir. Klorheksidin dayanıklı olduğu için yani deriye yapışıp daha uzun bir antibakteriyel etkinlik sağladığı için diğer cerrahi temizlik tekniklerinden daha etkili ve uzun bir koruma sağlamaktadır. Alkol bazlı dezenfektanların kullanımı özellikle hastane çalışanları için son zamanlarda oldukça yaygındır (Eleazer, 2011).

Diş hekimliği kliniğinde kritik olmayan yüzeyler, klinik temas yüzeyleri ve evsel alanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Klinik temas yüzeyleri, hasta bakarken eldivenli ellerle sıkça dokunulan, kan veya enfekte materyalle temasta olan yüzeylerdir (örn. ünitteki kollar, ışık kolları ve düğmeleri, röntgen cihazı, bilgisayar) (Weber vd., 2002). Bu yüzeylere koruyucu bariyerler (streç film gibi) uygulanabilir. Bu bariyerle bir yırtılma olduğunda veya hastalar arasında düzenli değiştirilmelidir. Bariyer uygulanmadığında bu yüzeyler orta seviyede bir dezenfektanla dezenfekte edilmelidir. Evsel yüzeyler kan veya dokuyla kontamine olmadıkça, deterjan ve suyla temizlenebilir.

Klinik İşlemler Sırasındaki Uygulamalar

Tedaviye başlamadan önce hastadan detaylı bir anamnez alınır. Örneğin tüberküloz basilinin (mycobacterium tuberculosis) son mutasyonu onu birçok antibiyotiğe karşı dirençli hale getirmiştir. İnfektif mikroskobik damlacıklar tedavi sonrası saatlerce havada asılı kalabilmektedirler ve bu durum tüberkülozlu hastaların tedavisi sırasında sorun teşkil eder. Bu damlacıklar personel ve diğer hastalar açısından risk oluşturmaktadır. Kamu sağlığı açısından aktif tüberküloz geçiren hastalar negatif hava basıncının olduğu özel odalarda tedavi edilmelidir. Tedavi yapılan odanın havası yüksek etkinlikli filtrelerden geçirilerek dışarı atılmalıdır (Eleazer, 2011). Tedavi öncesi klorheksidin glukonat içeren ağız gargaralarının kullanılması önerilmektedir (CDC, 2003).

Dental tedavilerin çoğunda tedavi süresince damlacıkların kontaminasyonu söz konusudur. Rubber dam aerosol miktarını azaltır, ancak enfekte pulpa da aerosol açısından kaynak teşkil eder. Tedavi süresince aerosollerin çoğu ağırlığı fazla olduğu için havada asılı kalamaz ve düşerler. Ancak küçük zerrecikler havada uzun süre asılı kalmaktadırlar. Mikroorganizma barındıran bu küçük damlacıklar ciğerlerde ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. Hava yoluyla mikroorganizmaların yayılımı lejyoner hastalığı, tüberküloz, akut ağır solunun sistemi hastalıklarına (SARS) ve gribe neden olabilmektedir (Eleazer, 2011). Tedavi öncesi ağzın çalkalanması bu açıdan çok önemlidir. Ağız içindeki bakteri florasının tedavi öncesi indirgenmesi hekim tarafından her hastada her prosedürde uygulanmalıdır (Fine vd., 1996; Harrell ve Molinari, 2004; Logothesis ve Martinez-Welles, 1995). Ağzın uygun bir gargara ile çalkalanması Bender ve Montgomery (1986) tarafından önerilmektedir.

Kanal tedavisi sırasında kullanılan güta-perka konlarının da dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Bunların %1'lik sodyum hipoklorit solusyonunda 1 dakika ya da %0,5'lik solüsyonda 5 dakika bekletilmesi yeterlidir (Cardoso, 1999).

Kanal eğeleri kullanıldıktan sonra uygun bir dezenfektan içine atılmalıdır. Bu temizleme ve paketleme süresince olabilecek kazalar açısından bir miktar koruma sağlamaktadır. Ancak bu yaklaşım enfeksiyondan korunmayı garanti etmez sadece azaltır. Bazı klinisyenler bu nedenle tek kullanımlık aletleri tercih etmektedirler.

Kanal tedavisinde günümüzde kullanılan Ni-Ti döner alet sistemlerinin eğelerinin sterilizasyonuyla ilgili de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Shabalovskaya ve Anderegg (1995), birkaç defa sterilize edilen Ni-Ti alaşımının yüzey özelliklerini spektroskop kullanarak incelemişler ve 120°C ve 21 psi'deki otoklav sterilizasyonunun alaşımın yüzeyindeki nikel, titanyum, oksijen ve karbon konsantrasyonunda değişikliğe neden olduğunu göstermişlerdir. Alaşımın yüzeyinde meydana gelen bu değişikliğin kesme kapasitesini azalttığını bildirmişlerdir.

Bununla birlikte, Hilt (1996) tarafından yapılan bir çalışmada, Ni-Ti ve paslanmaz çelik esaslı kanal aletlerinin, birçok kez uygulanan sterilizasyon işlemleri sonrasında ortaya çıkan torsiyonel özelliklerinin, aletlerin kırılma olasılığını arttırmadığı; Mize vd. (1986) tarafından yapılan bir çalışmada da, otoklav sterilizasyonunun (120°C), Ni-Ti aletlerin ömrünü uzatmadığı bulunmuştur. Alaşımın kristallerini yeniden düzenleyecek olan 'austenite' fazına geçebilmek için daha yüksek ısılar gerekmektedir. Fakat, kanal aletlerinde mikro kırılmalar oluştuysa, bunun da bir yararının olmayacağı bildirilmiştir (Mize vd., 1986).

Yeni paketi açılmış bir endodontik eğe üzerinde bile tornalama gibi işlemlerden kaynaklanan metal artıkları ve debris olabileceği bildirilmiştir (Parashos vd., 2004). Eğelerin kullanım öncesi sterilize edilmesi gerekmektedir (Morrison ve Conrod, 2009), ancak bu durum üretici firmanın sterilizasyon uyguladığı durumlarda geçerli değildir. Tek seferlik kullanım ayrıca aletlerin kanalda kırılması gibi klinik riskleri de azaltmaktadır.

Başka bir klinik problem de radyografilerin kontamine olmasıdır. Dijital radyografiler ve dijital sensörlerin sarıldığı tek kullanımlık kılıflar bu bakımdan önem taşımaktadır. Kullanılan kılıflar cihazı tam olarak kapatmalıdır ve bu işlem tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Geleneksel radyografilerin kullanılması kontaminasyonu beraberinde getirir. Yardımcı bu durumda filmi dezenfekte etmeli ve eldiven değiştirmelidir.

Klinik İşlemler Sonrasındaki Uygulamalar

Tedavi işlemlerini takiben, yüzeylere uygulanan bariyerler çıkartıldıktan sonra tüm yüzeyler dezenfekte edilmelidir. Temas edilen yüzeylere çekmece kulpları, kullanılan kalem ve hatta hasta kartlarının da dahil olabileceği unutulmamalıdır. Dezenfektanlar düşük, orta ve yüksek seviyeli olarak üçe ayrılır.

Düşük seviyelilere örnek, dörtlü amonyum bileşikleri, fenoller ve bazı iodoforlardır. Mycobacterium ve sporlar dışında bakterilere etkilidirler. Düşük seviyeli gruptaki dezenfektanlar konsantrasyonları yükseltilerek daha etkin hale getirilebilir. Orta seviyelilere örnek, alkolle birlikte dörtlü amonyum bileşikleri, klor, fenoller ve iodoforlardır. Düşük seviyeliler yüzeyde kan varken etkisiz iken orta seviyeliler kanlı yüzeylerde de etkili olurlar. Yüksek seviyelilere örnek, gluteraldehitler, güçlü peroksitlerdir. Sporlar hariç bütün mikroorganizmalara etkilidirler (Eleazer, 2011).

HBV-, HCV-, HIV-, TB- ile kontamine cihazların temizliği yüksek etkili dezenfektanlarla yapılabilir (CDC, 2008; Collins, 1987; Resnick vd., 1986; Sattar ve Springthorpe, 1991).

Tekrar kullanılacak aletler, artık debrisin fırçalanarak atılabileceği ayrı bir alana alınmalıdır. Ultrasonik temizleyicilerin özellikle çalışanlara kolaylık açısından ve enfeksiyon yayılma hızını minimuma indirmesi bakımından kullanımı uygundur (Eleazer, 2011).

Eğer aletlerin hemen temizlenmesi mümkün değilse o zaman bir dezenfektana bırakılmalı ve kuruması engellenmelidir. Çünkü kurumuş aletlerden yabancı cisimlerin uzaklaştırılması çok daha zordur.

Aletler yıkanırken delinme ve zedelenmeye dirençli eldivenler kullanılmalıdır. Fırçaların sapları yaralanma riskine karşı uzun saplı olmalıdır. Ultrasonik temizlikten sonra aletler suya tutulmalı ve sterilizasyon için paketlenmelidir.

Aletlerin temiz alandan, kirli ve steril alana taşınması sırasında kesişmesinden kaçınılmalıdır çünkü bu durum çapraz kontaminasyona neden olabilir.

Başta da belirttiğimiz gibi klinik personelin eğitimi ve korunması çok önemlidir.

Hepatit B serisinin her üç aşısı da klinik çalışanlarına yapılmalıdır. Diğer aşıların da önlem açısından yapılması önerilmektedir. Hepatit B antikor seviyesinin zamanla azaldığı kesindir. CDC (1997) tarafından önerilen değer %60'tır ve aşılamayı takiben 12 yıl sonra bireylerde antikora rastlanmadığı bildirilmiştir. Aşılanmamış personelin, Hepatit B'li bir bireyde kullanılan enjektör ucunun batmasıyla hastalığı kapma olasılığı %22 ile %31 arasındadır (CDC, 2001).

Klinikleri temizleyen hizmetliler ve diğer sağlık personelleri de korunmalıdır. Personel, koruyucu ekipmanların kullanımı açısından eğitilmelidirler. Uygun dezenfektanlar ve kalın, dayanıklı eldivenler kullanılmalıdır.

Kliniklerde düşünüldüğü kadar fazla tıbbi atık oluşmamaktadır. Atıkların sadece %1 ile %2' sini tıbbi atıklar oluşturmaktadır (Palenik, 2003).

Keskin atıklar tıbbi atık sınıfına girmektedir. Bunlar arasında enjektör uçları, endodontik kanal aletleri, bistrüler, anestezik madde kartuşları ve deriyi zedeleyebilecek diğer keskin aletler yer almaktadır.

Kan ve tükürük bulaşmış pamuk tamponlar da tıbbi atık olarak düzenlenmektedir. Bunlar sızıntının olmayacağı ve keskin aletlerin bulunmadığı torbalara yerleştirilmelidir.

Her geçen gün yeni patojenlerin ortaya çıkması ve varolan patojenler hakkındaki bilgilerin artması hastaları etkilemektedir. Buna bağlı olarak klinisyenler kendilerini ve çalışma yöntemlerini modifiye etmeye hazırlıklı olmalıdırlar. Hastaların korkularını yatıştırmak için tek kullanımlık aletler kullanılabilir. Bir çok klinikte şu anda da her hasta için yeni kanal aletleri kullanılmaktadır.

Bir başka tehdit konusu sinir sisteminde dejeneratif hastalıklara neden olabilecek virüs benzeri proteinlerdir (prionlar). Bu proteinler hücre yüzeyinde bulunur. Modifiye tipleri sinir sisteminde yavaş ilerleyen, ölümcül hastalıklara neden olabilmektedir (örn. Creutzfeld-Jacob hastalığı (vCJD)). Bunların sterilizasyonla öldürülmeleri oldukça zordur ve paslanmaz çeliğe yapışma eğilimleri vardır. Ancak kostik kimyasal maddelerle (sodyum hiproksit gibi) öldürülebilirler. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation (WHO), 1999) rutin sterilizasyon öncesi (örn. 1N sodyum hidroksitte 10 saat ya da 134°C'de 18 dakika otoklavda beklemesi gibi) çeşitli alternatifler önermiştir. Morrison ve Conrod (2009) daha etkilisterilizasyon metodları bulunana kadar endodontik aletlerin tek kullanımlık olmasını önermektedirler.

Hepatit C ile ilgili bir aşı bulunmamaktadır. Bununla beraber sağlık personeline iğne batması ile bulaşma riski %7 olarak bildirilmiştir (Puro vd., 1995).

Hekimler ve sağlık çalışanları, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına harfiyen uyarak, tüm klinik branşlarda, hastaya zarar vermeden, uygun tedaviler gerçekleştirebilir, klinik teçhizatları ve aletleri güvenle kullanabilirler.

KAYNAKÇA

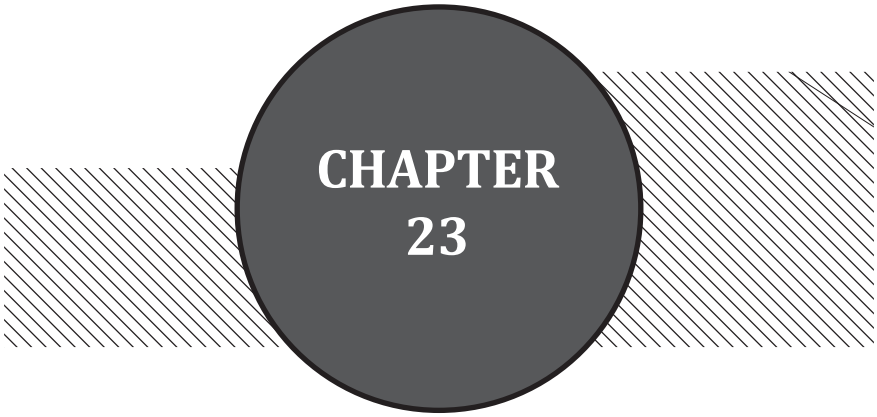
1. Akamatsu, T., Tabata, K., Hironga, M., Kawakami, H., Uyeda, M. (1996), Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiberoptic endoscopy, *Am. J. Infect. Control*, 24, 396-401.
2. American Dental Association (1996), Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *JADA,* 127, 672-80.

3. Bender, I. B. ve Montgomery, A. (1986), Nonsurgical endodontic procedures fort he patient at risk for infective endocarditis and other systemic disorders, *J Endodon,* 12, 400-7.
4. Cardoso, C. L., Kotaka, C. R., Redmerski, R., Guilhermetti, M., Querioz, A. F. (1999) Rapid decontamination of gutta-percha cones sodium hypochlorite, *J Endodon,* 25, 498-501.
5. Centers for Disease Control and Preventation (CDC) (1993), Recommended Infection-Control Practices for Dentistry, *MMWR*, 41, 1-12.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1997), Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, *MMWR Recomm Rep.,* 46 (RR-18), 1-42.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001), Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis, *MMWR Recomm Rep.,* 50 (RR-11), 1-52.
8. Centers for Disease Control and Preventation (CDC) (2003), Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings-2003, *MMWR,* 52 (RR-17), 1-61.
9. Centers for Disease Control and Preventation (CDC) (2008), Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 15 Ocak 2019 tarihinde CDC: https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/ adresinden alındı.
10. Collins, F.M. (1987) Use of membrane filters for measurement of mycobactericidal activity of alkaline glutaraldehyde solution, *Appl. Environ. Microbiol.,* 53, 737-9.
11. Eleazer, P. D. (2011), Armamentarium and sterilization, K. M. Hargreaves, S. Cohen, L. H. Berman, içinde, *Pathways of the Pulp* (s. 124-35), St. Louis, Mo. : Mosby Elsevier.
12. Favero, M.S. ve Bond, W.W. (2001), Chemical disinfection of medical and surgical materials, S.S. Block, içinde, *Disinfection, sterilization, and preservation* (s. 881-917), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
13. Fine, D.H., Korik, A., Furgang, D., Myers, R., Olshan, A., Barnett, M. L. ve Vincent, J. (1996), Assessing pre-procedural subgingival irrigation and rinsing with an antiseptic mouthrinse to reduce bacteremia, *J Am Dent Assoc,* 127, 641-6.
14. Garner, J.S. ve Favero M.S. (1986), CDC Guideline for handwashing and hospital environmental contro, *Infect. Control,* 7, 231-43.
15. Goodman, H.S., Carpenter, R.D., Cox, M.R. (1994) Sterilization of dental instruments and devices: an update, *Am. J. Infect. Control*, 22, 90-4.
16. Gurevich, I., Dubin, R., Cunha, B.A. (1996) Dental instrument and device sterilization and disinfection practices, *J. Hosp. Infect.*, 32, 295-304.
17. Harrell, S. K. ve Molinari, J. (2004), Aerosols and splatter in dentistry, *J Am Dent Assoc,* 135, 429-37.
18. Hilt, B. (1996), Torsional properties of stainless steel and Ni-Ti files after multiple sterilizations, University of Florida College of Dentistry, *Graduate Thesis*.
19. Ippolito, G., Puro, V., DeCarli, G. (1993), The risk of occupational human immunodeficiency virus in health care workers, *Ann Intern Med,* 153, 1451-8.
20. Kohn, W.G., Collins, A.S., Cleveland, J.L., Harte, J.A., Eklund, K.J., Malvitz, D.M. (2003), Guidelines for infection control in dental health-care settings-2003. *MMWR*, 52, 1-67.

21. Kolstad, R.A. (1998), How well does the chemiclave sterilize hand pieces?, *J Am Dent Assoc,* 129, 985-91.
22. Logotheshis, D. D. ve Martinez-Welles, J. M. (1995), Reducing bacterial aerosol contamination, *J Am Dent Assoc,* 126, 1634-9.
23. Mize, S. B., Clement, D. J., Pruett, J.P., Carnes Jr., D. L. (1998), Effect of sterilization on cyclic fatigue of rotary nickel-titanium endodontic instruments, *J Endod*, 24, 843-7.
24. Morrison, A. ve Conrod, S. (2009), Dental burs and endodontic files: are routine sterilization procedures effective?, *Journal of Canadian Dental Association,* 75, 39.
25. Muscarella, L.F. (2001), Current instrument reprocessing practices: Results of a national survey, *Gastrointestinal Nursing*, 24, 253-60.
26. Palenik, C.J. (2003), Managing medical waste in dental environments, *J Contemp Dent Pract.,* 4, 76.
27. Parashos, P., Linsuwanont, P., Messer, H. (2004), A cleaning protocol for rotary nickel titanium endodontic instruments, *Aust Endod J*, 49, 20-7.
28. Puro, V., Petrosillo, N., Ippolito, G. (1995), Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers: Italian Study Group on Occupation Risk of HIV and other Bloodborne Infections, *Am J Infect Control,* 23, 273-7.
29. Resnick, L., Veren, K., Salahuddin, S. Z., Tondreau, S., Markham, P. D. (1986) Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments, *JAMA*, 255, 1887-91.
30. Sattar, S. A. ve Springthorpe, V. S. Survival and disinfectant inactivation of the human immunodeficiency virus: a critical review, *Rev. Infect. Dis,* 13, 430-47.
31. Sartori, M., La Terra, G., Aglietta, M., Manzin, A., Navino, C., Verzetti, G. (1993), Transmission of hepatitis C via blood splash into conjuctiva, *Scand J Infect Dis,* 25, 270-1.
32. Sattar, S.A., Jacobsen, H., Rahman, H., Cusack, T.M., Rubino, J.R. (1994), Interruption of rotavirus spread through chemical disinfection, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.,* 15, 751-6.
33. Shabalovskaya, S. A., Anderegg, J. W. (1995), Surface spectroscopic characterization of Ni-Ti nearly equitamic shape memory alloys for implant, *J Vac Scie Technolo,* 13, 2624-32.
34. Silverstone, S.E. ve Hill, D.E. (1999) Evaluation of sterilization of dental handpieces by heating in synthetic compressor lubricant, *Gen. Dent.*, 47, 158-60.
35. Spaulding, E.H. (1968), Chemical disinfection of medical and surgical materials. C.A. Lawrence, S.S. Block, içinde, *Disinfection, sterilization, and preservation* (s. 517-31), Philadelphia: Lea & Febiger.
36. Weber, D.J. ve Rutala, W.A. (1997), Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant enterococci, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.,* 18, 306-9.
37. Weber, D.J., Rutala, W.A., DiMarino Jr., A.J. (2002), The prevention of infection following gastrointestinal endoscopy: the importance of prophylaxis and reprocessing, A.J. DiMarino, Jr, ve S. B. Benjamin, içinde, *Gastrointestinal diseases: an endoscopic approach* (s. 87-106), Thorofare, NJ: Slack Inc.
38. Windeler Jr., A. S. ve Walter, R. G. (1975), The sporocidal activity of glass bead sterilizers, *J Endodon,* 1, 273-5.

Nörosarkoidoz

Gülin SÜNTER[1]



[1] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Sarkoidoz, kazeifiye olmayan granülomlar ile ortaya çıkan çoklu organ ve sistem tutulumu ile seyreden kronik inflamatuar bir hastalıktır (1). Sarkoidozda en sık toraks içi lenf bezleri, akciğer parankimi ve periferik lenfatik sistem tutulur. Cilt, kardiyovasküler sistem, göz, iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem tutulan diğer sistemlerdir. Sarkoidoz ile ilişkili ilk nörolojik tutulum Heerfordt tarafından 1917 yılında bildirilmiştir. Sarkoidoz ile ilişkili multiple kranial sinir tutulumu 'uveo-parotid ateş' olarak tanımlanmıştır (2). Santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde çeşitli tutulumlara neden olabildiğinden dolayı farklı klinikler ile ortaya çıkabilir. Tanının kesin olarak konulabilmesi için etkilenmiş olan dokunun histolojik olarak incelenmesi gerektiğinden (beyin biyopsisi) nörosarkoidoz tanısını koyabilmek oldukça güç olabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Sarkoidoz sıklığı, ırk, cinsiyet ve coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir. Tüm dünyada prevelansı 60/100000 iken insidansı yaklaşık 11-19/100000' dır. Kadınlarda daha sık görülmektedir (3). İsveç ve Finlandiya gibi İskandinav ülkelerinde en yüksek prevelansa (50-60/100000) sahipken Çin ve Güney Asya ülkelerinde oldukça nadir (5/100000) olarak ortaya çıkar (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde, hastalığın prevalansının 10-40/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (5). Beyazlara göre Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksek bir yıllık insidans (10-14/100.000 karşı 35-64/100.000) mevcuttur (6).

Sarkoidoz, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hastalığın görülme sıklığı ırk ve coğrafi bölgeden bağımsız olarak 20-40 yaşları arasında pik yapar. Bazı popülasyonlarda, özellikle kadınlarda 50 yaşın üzerinde ikinci bir pik yapar (7). Ancak çocuklarda ve yaşlı bireylerde de hastalık saptanabilir (8). Hastalık tüm yaş gruplarında aynı klinik özellikleri içeriyor gibi görünmektedir.

Retrospektif çalışmalarda etkilenen bireylerin %5-15'inde nörolojik komplikasyonlar saptanmıştır. Bu bireylerin çoğunluğunda hastalığın eşlik eden diğer tutulum tipleri de saptanmıştır (9). Tüm nörosarkoidoz vakalarının yaklaşık %10'unda izole nörolojik tutulum mevcuttur. Tüm sarkoidoz vakalarında ise izole nörolojik tutulum yaklaşık %1 civarında saptanır (10). Otopsi çalışmaları, nörolojik tutulumun daha da fazla olabileceğine işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada, otopsi ile doğrulanan yaklaşık %50 oranındaki nörosarkoidoz vakalarının, klinik olarak daha önce saptanmadığı bildirilmiştir (11). Nörosarkoidoz gelişimi ile ilişkin kesin öncü, tetikleyici veya demografik özellikler tanımlanamamıştır.

ETYOLOJİ

Sarkoidozun etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen genetik olarak yatkın olan bireylerde bilinmeyen bir antijene tekrarlayan şekilde maruziyet sonrası ortaya çıkan hipersensitivite veya artmış immün yanıt reaksiyonu sonrasında hastalık ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Granulomlarda CD4 T hücrelerinin bulunması ve bronkoalveoler lavaş (BAL) ve beyin omurilik sıvısında (BOS) CD4:CD8 hücre oranının yüksek saptanması CD4 T hücrelerinin etyopatogenezdeki rolüne işaret etmektedir (12). T helper hücrelerin kronik olarak uyarılmasının makrofaj aktivasyonu ile birlikte granülom oluşumuna neden olduğunu öne süren teoriler bulunmaktadır. Interlökin 12 (IL-12), IL-18, interferon (IFN)-g ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa gibi T helper hücreleri ile ilişkili sitokinler BAL' da ve sarkoidoz hastalarının granülomatöz dokularında artmış miktarda bulunurlar (13).

Sarkoidoz granülomları ile kesin olarak ilişkilendirilmiş olan bir mikrobial yada parazit patojen tanımlanmamıştır. Sarkoidozda görülen granülomatöz lezyonlar, mycobacterium

yada mantar enfeksiyonlarında görülen lezyonlara veya zirkonyum, berilyum gibi inorganik maddeler nedeni ile oluşan granulomatöz lezyonlara benzerdir (14). Sonuç olarak, sarkoidoz hastalığında, yaygın bir antijen veya enfeksiyöz ajana karşı anormal bir konak cevabı mevcuttur. Bu konuda özellikle mycobacterial enfeksiyonlar özel bir ilgi alanı oluşturmuştur. Propionibacterium acnes ise öne sürülen etkenlerin bir diğeridir (15).

HİSTOLOJİK ÖZELLİKLER VE PATOFİZYOLOJİ

Sarkoidoz hastalığında saptanan non-kazeifiye granulomlar, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri tarafından çevrelenen epiteloid hücrelerden ve multinükleer dev hücrelerden oluşur. Sinir sisteminde mevcut olan sarkoidoz lezyonlarının histoloji görünümleri diğer organlardaki lezyonlara benzerdir. Non-kazeifiye granulomlar ve eşlik eden mononukleer infiltratlar, periferik sinir sistemi ve kasları da içeren nöronal aksın herhangi bir alanında saptanabilirler. Santral sinir sistemi (SSS) sarkoidozu özellikle bazal meninkslerde değişik derecelerde meningoensefalomyelitik infiltrasyonlar ile fokal veya yaygın nodül ve plaklara neden olur. Granulomatöz infiltrasyonların Virchow-Robin boşluklarına yayılımı, kortikal ve beyaz cevher parankimal lezyonlarına neden olur. Hipotalamik bölge, parankimal tutulumun en sık saptandığı alandır (16).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Sarkoidoz olgularının %5-15'inde sinir sistemi tutulumu görülmektedir. Olguların %75'inde nörolojik semptomlar sarkoidoz tanısı konulduktan sonraki iki yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (17).

Bazı büyük çalışma serilerinde, yaklaşık hastaların %10'unun izole santral sinir sistemi tutulumuna sahip olduğu bildirilmiştir. Bu vakalarda Sistemik sarkoidozun diğer bulguları zaman içinde saptanabildiği gibi sarkoidozun sinir sistemine izole olarak kaldığı da gözlemlenmiştir. Bu hastalardaki uzun dönem sonlanımları birbirinden farklılık göstermekte olup nörolojik tutulumun yayılımı ve natürü ile ilişkilidir (18, 19).

Sarkoidoz, sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde hastalığa neden olabilmektedir. Fasyal dipleji ve myeloradikülonörit sarkoidoz için oldukça tipik tutulum şekilleridir. Ancak nörosarkoidoz pek çok hastalık ile ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirecek düzeyde farklı klinik ve radyolojik tutulumlara neden olabilir (Tablo 1). Ayrıca nörosarkoidoz hastalarının 1/3'ünün birden fazla nörolojik tutulum şekli ile karşımıza gelebileceği de unutulmamalıdır.

Kranial Nöropatiler

Kranial nöropatiler sarkoidozun en sık tutulum şeklidir (20). Nörosarkoidoz hastalarının yaklaşık 1/3'ünde meydana gelir. Herhangi bir kranial sinir tutulumu olabileceği gibi hastaların yaklaşık olarak yarısında birden fazla kranial sinir tutulumları oluşur.

En sık etkilenen kranial sinir fasial sinirdir (17, 21). Nörosarkoidoz hastalarının %25-50' sinde meydana gelir. Genellikle tek taraflı oluşmakla birlikte vakaların 1/3'ünde bilateral olarak gerçekleşebilmektedir. Fasyal sinir paralizisi vakalarında genellikle iyi bir prognoz izlenmekte olup vakaların %80'inde düzelme görülür (22).

Sekizinci kranial sinir tutulumu ikinci en sık kranial sinir tutulum şeklidir. Sensorinöral işitme kaybı şeklinde veya vestibüler fonksiyon kaybı şeklinde ortaya çıkabilir. Ani olarak ortaya çıkabilir, zaman içinde tekrarlayıcı seyir gösterebilir (23).

Olfaktör sinir tutulumu nedeniyle ortaya çıkan anosmi, optik nörit veya optik nöropatiler nedeni ile ortaya çıkan akut ağrılı veya kronik ağrısız görme kaybı, okulomotor palsi, trigeminal sinir hasarı ve bulbar palsi vakaları da literatürde bildirilmiştir (21,24).

Meningeal tutulum ile seyreden durumlar ve hidrosefali

Kominikan veya non-kominikan hidrosefali sarkoidozun nadir fakat lethal komplikasyonlarından bir tanesidir. Nörosarkoidoz hastalarının %10'unun sarkoidoz ilişkili menenjite maruz kaldığı bildirilmiştir (25, 26**).** Komunikan hidrosefali genellikle dural veya leptomeningeal etkilenim sonucunda BOS emilim bozukluğu nedeniyle ortaya gelmektedir. Non-komunikan tipte hidrosefali ise leptomeningeal veya pial tutulum sonucunda oluşan ventriküler sistemde adhezyonların gelişmesi nedeniyle oluşur (27)**.**

Leptomeningeal tutulum, leptomeninkslerin diffüz veya modüler olarak kalınlaşması şeklinde izlenir (28). Meningeal etkilenimin nodüler ve diffüz bir biçimde ortaya çıkması sarkoidoz için tipik bir özelliktir. Wegener granülomatözünde ve Behçet Hastalığı'nda nadiren saptanır. Leptomeningeal tutulum, perivasküler bölgelere, kortikal sulcuslara ve bazal sisternlere yayılabilir. Bu tutulum tüberküloz ve lenfoma etkilenimine benzer şekildedir. Aseptik menenjitte baş ağrısı, meningismus, steril BOS incelemesi, mononukleer pleositoz saptanabilir (29).

Hidrosefali veya kranial nöropatilerin eşlik ettiği veya etmediği baziler meningeal etkilenim, bakteriyel, fungal veya karsinamatöz patolojileri taklit edebilir. Mycobacterial etmenler, brusella, fungal enfeksiyonlar ve lenfoma açısından klinik değerlendirme tedavi planlanmasından önce yapılmalıdır.

Parenkimal Hastalık

Nörosarkoidoz hastaların yaklaşık %50'sinde değişik şekillerde parenkimal etkilenim gerçekleşir.

Diensefalon tutulumuna bağlı hypotalamik disfonksiyon, en sık SSS parenkimal hastalık şeklidir (30). Hipotalamik disfonksiyon, nöroendokrinolojik sistemde bozulmalara neden olabildiği gibi ısı regülasyonu, susama, uyku ve libido fonksiyonları gibi vejetatif fonksiyonlarda da bozulmalara neden olabilir. Susama hastalığı, nörosarkoidoz ile ilişkili en sık saptanan hipotalamik bozukluktur (31**).** Düşük ADH seviyeli (Diabetes insipidus), normal ADH seviyeli (Osmotik disregülasyon) ve yüksek ADH seviyeli (Uygunsuz ADH-SIADH sendromu) polidipsi-poliüri tabloları nörosarkoidozda bildirilmiştir. Serum ve idrar osmolaritesinin ölçülmesi önemlidir (32).

Sarkoidoz kortikal ve/veya beyaz cevher tutulumuna neden olarak SSS vasküliti veya Multipl Sklerozu (MS) taklit edebilir. Nörosarkoidoz, sarkoidozun diğer sistemik bulguları olmadığında ve periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu saptanmadığında kliniğin özellikle relapsing remitting seyir gösterdiği ve MR lezyonlarının zaman ve mekan içinde yayılım gösterdiği durumlarda MS ile karışabilir. Ancak, ayırıcı tanıda yardımcı olan spesifik bulgular da mevcuttur. Örneğin, bilateral ve ilerleyici optik sinir etkilenimi MS için atipiktir. Optik nöropatisi olan bir hastanın eşlik eden nöro-endokrin disfonksiyonu saptanması durumunda granulomatöz enflamasyonun hypotalamik bölgeden optik sinirlere yayılmış olabileceği akla gelir. Diplopi ile başvuran bir hastada proptosis ile birlikte orbital pseudotümör sendromu mevcut ise nörosarkoidozun ekstraokuler kas tutulumu akla gelmelidir. Bell's Palsi tipinde 7. kranial sinir tutulumu MS' de nadiren saptanabilir. Ancak fasial dipleji MS için oldukça atipik bir tutulum şekli olup nörosarkoidoz için tipiktir. Ayrıca fasial sinir ile birlikte ipsilateral vestibulokohlear sinirin birlikte etkilenimi serebellopontin köşenin nörosarkoidoz nedeni ile tutulumu sonucu meydana gelebilir. Parankimal lezyonlara eşlik eden erken dönemde ortaya çıkan kognitif ve nöropsikiyatrik anormallikler MS için atipik olup eşlik eden PSS ve myopatilerin varlığında akla nörosarkoidoz gelmelidir.

Nörosarkoidoz vakalarında ensefalopati ve vaskülopati genellikle birlikte saptanır (20). Serebral damar duvarlarının granulomatöz doku ile infiltrasyonu histoloji çalışmalarda gösterilmiştir (33). Otopsi çalışmalarında, nörosarkoidoz vakalarının yaklaşık %90'ında küçük arter, arteriol, küçük venleri içeren tutulum klinik olmaksızın gösteril-

miştir (34). Fokal veya yaygın parenkimal inflamasyonu olan hastalar, deliryum, kişilik değişikliği ve hafıza kaybı semptomları ile karşımıza çıkabilirler. Nörosarkoidoz hastalarının yaklaşık %20' si kognitif veya davranışsal bozulmalara sahiptirler (21).

Nörosarkoidoz ilişkili geçici iskemik atak ve iskemik inme, intrakranial kanama (intraserebral ve subaraknoid kanama) vakaları bildirilmiştir (35). Nörosarkoidoz hastalarının %20'si nöbet ile karşımıza çıkabilir. Jeneralize ve fokal nöbetler saptanabilir. Nöbetler kötü prognostik belirteçlerdir (36).

Spinal Kord Lezyonları

Spinal kord lezyonları, sarkoidozun tek bulgusu olabilir (37). Sarkoidoz, heterojen yama tarzında intrameduller lezyonlara, longitudinal yaygın transvers myelite (LETM), intradural ekstrameduller hastalığa, extradural granulomatiz kitlelere veya geç dönemde fokal spinal kord atrofisine neden olabilir (38, 39). Spinal kord lezyonları en sık servikotorasik bölgede saptanır. Spinal araknoidit, radikülopati, poliradikülopati veya kauda equina sendromuna sebebiyet verebilir. Multipl Skleroz ilişkili spinal tutulumun aksine sarkoidoz, genellikle özürlülüğe neden olan ve ilerleyici seyreden spinal kord lezyonlarına neden olur. Sıklıkla myeloradikülopati bulguları ile seyreder. Radyolojik olarak sarkoidoz, belirgin kord ödemi ile birlikte longitudinal ve yaygın bir tutulum ile ve heterojen, birden fazla seviyede yama tarzı tutulum ile seyreder (38).

Periferal nöropati ve myopati

Sarkoidoz hastalarında periferal nöropati %20 oranında görülmektedir (40**).** Aksonal polinöropatiler, poliradikülopatiler, vaskulitik nöropatiler, uzunluğa bağımlı ve bağımlı olmayan küçük lif nöropatileri şeklinde tutuluma neden olabilir. En sık saptanan tipi aksonal sensorimotor nöropatidir. Genellikle sarkoidoz tanısı koyulmadan aylar yıllar önce nöropati başlar (41).

Sarkoidoz hastalarının %1.4-2.3'ünde semptomatik kas hastalığı varlığı bildirilmiştir (42). Kas biyopsisi ile non-kazeifiye granulomlar dökümente edilebilir. Sarkoidoz noduler myopati hastalığında akut, subakut veya kronik güçsüzlük, kas ağrısı ve palpe edilebilen kas nodülleri görülür. Ayrıca polimyozit benzeri inflamatuar myopatiye de neden olabilir.

PROGNOZ

Hastaların yaklaşık üçte ikisi monofazik nörolojik bozukluk gösterir. Bunların arasında tipik olarak izole kranial sinir tutulumu veya aseptik menenjit epizodu bulunmaktadır. Geriye kalan vakalar ise parenkimal hastalık, hidrosefali, çoklu kranial sinir tutulumu, periferal nöropati ve myopati gibi kronik ilerleyici veya tekrarlayıcı seyreder (43). Hidrosefali veya SSS parenkimal hastalığı olan nörosarkoidoz vakaları en yüksek mortaliteye sahiptirler. Nörosarkoidozda mortalite oranı %5-10 olarak bildirilmiştir. Ancak günümüz tedavi imkanları ile bu oran düşmektedir (20).

TANI

Sarkoidoz hastalığının farklı klinik özellikler barındırması ve spesifik doğrulayıcı tanısal testinin bulunmaması tanısal güçlüğe neden olmaktadır. Nörosarkoidoz hastaları iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkabilirler. Klinik olarak nörosarkoidoz tanısını düşündüren ancak sarkoidoz tanısı koyulmamış olan hastalarda amaç sistemik sarkoidoz tanısını saptamaktır. Sistemik sarkoidoz tanısı mevcut olan hastada ortaya çıkan nörolojik tabloda ise diğer nedenlerin ekarte edilip nörosarkoidoz ile ilişkili olduğu doğrulanmalıdır. Nörosarkoidoz kesin tanısı için gerekli olan doku tanısı, biyopsi materyaline ulaşım güçlüğü yaşanabilmesinden dolayı her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, klinik ve patolojik bulgulara istinaden tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır (Tablo 2).

Akciğer ve mediastinal yapıların görüntülemesi

Nörosarkoidoz tanı şüphesi olan hastalara akciğer görüntülemesi standart olarak uygulanır. Hiler lenfadenopati, interstisyel akciğer hastalığı saptanabilir. Pulmoner tutulum çok sık olduğundan dolayı sistemik sarkoidoz tanısını doğrulamak için tetkik edilmesi gereken ilk bölgedir. Sarkoidoz hastalarının yaklaşık %90'ı pulmoner tutulumun radyolojik bulgularına sahiptirler (44). Rutin grafilerin dışında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile de görüntüleme yapılmaktadır. Ancak saptanan anormal bulgular sarkoidoz için spesifik veya patognomik değildir. Görüntüleme sonrasında sarkoidoz tanısından şüphelenilen bireylerde transbronşial biyopsi ile histoloji tanı doğrulanmalıdır.

Laboratuvar tetkikleri

Sarkoidoz hastalığında bir takım laboratuvar tetkik anormallikleri saptanmıştır. Bunlar, serum anjiotensin-converting enzim (SACE), artmış serum gama globülin düzeyi, anemi, lökopeni, trombositopeni, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hepatik ve renal anormalliklerdir (45).

Serum anjiotensin-converting enzimin alveolar makrofajlar ve epiteloid dev hücreler tarafından üretildiği ve hastanın granulomatöz yükünü yansıttığı düşünülmektedir. Sensitivitesi % 40-60 olup spesifitesi düşüktür. Diyabetes mellitus, hepatik hastalıklar, hipertroidism, sistemik enfeksiyonlar ve malignansiler, Gaucher hastalığı, mikobakteriel granulomatöz hastalıklarda da anormal düzeyde saptanabilirler (46).

Beyin Omurilik Sıvı incelemesi

Santral sinir sistemi sarkoidozu hastalarının %50'sinden fazlasında BOS'da anormal bulgular mevcuttur (20, 47). Artmış BOS basıncı, artmış protein düzeyi ve mononuklear hakim pleositoz saptanabilen anormal bulgulardır. Azalmış glukoz düzeyi daha nadir olarak saptanır (%10) (48). Oligoklonal bantlar ve artmış Ig G indeksi vakaların %25-50' sinde saptanır (49**).** Ancak bu anormal bulguların hiçbiri nörosarkoidoz için spesifik değildir.

Bazı çalışmalarda, BOS ACE düzeyi hastaların %55-75'inde yüksek saptanmıştır.

(50). Ancak 110 nörosarkoidoz tanısı bulunan bireyin değerlendirildiği bir çalışmada BOS ACE düzeyi vakaların sadece %28'inde normalin üzerinde saptanmıştır (51). Bu çelişkili durum çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Nörosarkoidoz hastalarında BOS ACE seviyesi nörolojik tutulum bölgesi ile de değişkenlik gösterir. Örneğin spinal kord lezyonu olan bireylerde nadir olarak BOS ACE düzeyi yüksek saptanır (52). Beyin omurilik sıvısı ACE düzeyinin normal saptanması nörosarkoidoz tanısını dışlamadığı gibi muhtemelen sık karşılaşılan bir durumdur.

Her ne kadar nörosarkoidoz için BOS ACE düzeyinin spesifitesi %94 kadar yüksek olarak bildirilmişse de bakteriyel ve viral ensefalitlerde, nörosifiliste, SSS malign tümörlerinde, Huntington Hastalığı'nda, MS' da ve nöroleptik tedavi alan şizofreni hastalarında da yüksek saptanması önemini azaltmıştır (53). Sonuç olarak BOS ACE düzeyi SSS sarkoidozu tanısı için güvenilir bir method değildir (54).

Nöro-Görüntüleme

Tercih edilen görüntüleme yöntemi kontrastlı magnetik rezonans görüntülemedir (MRG) (55). Yüksek sensitiviteye sahip olup spesifitesi düşüktür. Flair ağırlıklı ve T2 ağırlıklı incelemeler T1 ağırlıklı incelemelere göre daha fazla bilgi sağlar.

T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemelerde kontrast tutulumunun olmadığı beyaz cevher lezyonları nörosarkoidozda en sık olarak saptanır. Ancak genellikle mevcut semptomlar ve tedavi yanıtı ile ilişkisiz olarak tesadüfen saptanan vaskuler lezyonlardır (56). Kontrast madde uygulanımı parenkimal lezyonun ve leptomeningeal tutulumun görüntülenebilmesini kolaylaştırır. Biyopsi ile doğrulanmış nörosarkoidoz vakalarının %30-40' ında

kranial sinir tutulumu olsun veya olmasın, leptomeninkslerde gadolinyum tutulumu saptanmıştır (57). Dural tutulum hastaların yaklaşık üçte birinde bildirilmiş olup genellikle aynı zamanda leptomeningeal tutulum ile birliktedir. Pitüiter ve hipofiz tutulumu kistik kitle veya infundibulumun kontrastlanması yada kalınlaşması şeklinde görüntülenebilir. Hidrosefali vakaların %5-12' sinde saptanır. Genenllikle komunikan tipte olup leptomeningeal ve dural tutulum da mevcuttur.

Kontrast tutulumunun saptandığı parenkimal kitleler nadiren saptanır. Neoplazmlar ile karışabilir (58). Tanı açısından leptomeningeal tutulumun olması ve santral nekrozun saptanmaması sarkoidoz lehinedir (59). Spinal tutulum ile seyreden sarkoidoz vakalarında intramedüller sarkoidoz sıklıkla servikal ya da üst torasik spinal kordta füziform genişleme veya kronik evrede atrofi şeklinde görülür. Ekstramedüller intradural lezyonlar leptomeningial sarkoidoz infiltrasyonuna bağlı oluşmaktadırlar (57).

Biyopsi

Sarkoidoz tanısı için en güvenilir yöntem patolojik doğrulamadır. Ancak, sinir sistemine ilişkin biyopsi uygulanması zor ve nörosarkoidoz ile ilişkili diğer tanısal testler de genellikle yetersiz olduğundan dolayı nörosarkoidoz tanısı bazen olası düzeyde kalır. Eğer bir hasta tedaviye yetersiz yanıt veriyor ve nörosarkoidoz tanısı da kesin değil ise alternatif tanıları dışlamak için biyopsi yapılması akla gelmelidir. Meningeal doku, beyin veya spinal korda biyopsi uygulanabilir ancak biyopsi için deri, lenf nodları, konjunktiva ve akciğer (transbronchial) daha ulaşılabilir ve tercih edilen bölgelerdir. Biyopsi ayrıca sistemik sarkoidoz tanısı olup tedaviye rağmen nörolojik hastalıkları ilerleyici olarak kötüleşen hastalarda düşünülmelidir (60).

AYIRICI TANI

Nörosarkoidozun çok farklı klinikler ile karşımıza gelebilmesi ayırıcı tanısını da bir o kadar çeşitli hale getirmektedir (Tablo3). Patolojik olarak doğrulanmış olan nörosarkoidoz vakalarında dahi nörosarkoidoz bir dışlama tanısıdır. Bunun sebebi birçok nörolojik hastalığı taklit edebilmesidir.

Kafa tabanı tutulumu ve alt kranial sinir tutulumu veya hidrosefali ile birlikte meydana gelen baziler menenjit, özellikle mycobacterial enfeksiyonlar, brusella ve fungal enfeksiyonlarda görülebilir. İmmunsupresif tedavi almakta olan nörosarkoidoz hastaları fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk altındadırlar. Bu nedenle tedavi başlamadan önce ayırıcı tanının yapılması gereklidir.

Lenfoma, immunsupresif tedavi sonrasında ortaya çıkabilir. Nörosarkoidoz gibi SSS tutulumuna, hiler lenfadenopatiye, deri tutulumuna neden olabilir. Ayrıca steroid tedavisine de yanıt verir. Gerekli vakalarda doğrulayıcı biyopsi yapılması gerekmektedir (61).

Sarkoidoz ayrıca vaskulitik tutulum ile ilişkili olarak pulmonar sarkoidoz, santral ve periferik sinir tutulumuna neden olabilir.

TEDAVİ

Nörosarkoidoz hastalığının nadir görülmesi ve değişik klinik bulgular ile ortaya çıkabilmesinden dolayı bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Önerilen tedaviler gözlemsel vaka serileri ve kişisel tecrübeler ile sınırlıdır.

Kortikosteroidler, nörosarkoidozun tüm tiplerinde kontraendikasyonun olmadığı durumlarda ilk seçenek ilaç olarak tavsiye edilmektedir (62). Prednizon standart dozu 1 mg/kg/gün veya 40-60 mg/gün' dür. Klinik olarak daha agresif vakalarda oral doza geçişten önce 3 yada 5 gün 1 g/gün pulse steroid tedavisi verilebilir. Kortikosteroidlere verilen klinik ve radyolojik yanıt oldukça yüksek olmasında rağmen klinik gidişatı optimize et-

mek ve steroid doz azaltımını sağlayabilmek açısından immunsupresan ajanlar tedaviye eklenirler. Tedaviye eklenen diğer immunsupresan ilaçlar sayesinde nadiren kortikosteroidler tamamen kesilebilir. Genellikle kortikosteroid dozunun 10 mg/gün'ün altına titre edildiğinde semptomlarda kötüleşme saptanabilir. Dolayısıyla her iki tedavinin birlikte kullanılması en idealidir.

Nörosarkoidoz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar azathioprin, metotrexat, hidroksikloroqin, siklosporin A ve mikofenolat mofetildir (63, 64). Mikofenolat mofetil, öncelikle mukokutanöz ve gastrointestinal sistem tutulumunun ön planda olduğu sarkoidoz hastalarında kullanılır. Ancak nörosarkoidoz vakalarında da etkin ve iyi tolere edilebilir bir seçenektir (65). Kullanım kolaylığı, etkin olması ve güvenlik profili nedeni ile artan oranda kullanılmaktadır.

Parenkimal kitle, bilateral optik nöropati ve multiple kranial nöropatiler ile seyreden nörosarkoidoz vakaları ilk basamak tedavilere genellikle dirençli olma eğilimindedir. TNF alfa nötralizan ve bloke edici ajanlar bu durumlarda tercih edilirler. Adalimumab ve infliximab bu grupta kullanılan seçeneklerdir (63). Bu grup ilaçların multiple skleroz, tüberküloz gibi hastalıkları tetikleyebileceği veya lenfoma gelişimine neden olabileceği unutulmamalıdır (66). Bu nedenle de nörosarkoidoz tanısı kesin olarak koyulamadığında bu ajanlardan kaçınılmalıdır.

Rituksimab ve ustekinumab, bazı vakalarda kullanılmaktadır (67). Anektodal olarak bildirilmiş radyoterapi ve cerrahi rezeksiyon uygulanan vakalar da mevcuttur (68).

REFERANSLAR

1. Lieberman J, Kataria YP, Young JR. Historical perspective of sarcoidosis. p. 1. In Lieberman J (ed): Sarcoidosis. Grune & Stratton, Orlando,1985;1-5.
2. Heerfordt C. Über eine 'Febris uveoparotidea subchronica' an der Glandula parotis der Uvea des Auges lokalisiert und häufig mit Paresen cerebrospinaler Nerver kompliziert. Archives of Ophthalmology. 1909;70:254–273.
3. Teirstein, AS and Lesser, M. Worldwide distribution and epidemiology of sarcoidosis. in: B Fanburg (Ed.) Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung. Dekker, Basel; 1983: 101–134.
4. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. Sarcoidosis 1995;12:61-67.
5. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. Curr Opin Pulm Med 2002;8:424-8
6. Reich JM, Johnson RE. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996;13:173-177.
7. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. Sarcoidosis 1990;7:50-57.
8. Weinberg S, Bennett H, Weinstock I. Central nervous system manifestations of sarcoidosis in children. Case report and review. Clin Peidatr 1983;22:477-481.
9. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al.; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-1889.
10. Vargas DL, Stern BJ. Neurosarcoidosis: diagnosis and management. Semin Respir Crit Care Med 2010;31:419-427.
11. Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern.Acta Pathol Jpn 1993;43:377-85.

12. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med 2007;357:2153-65.
13. D'Errico S, Bello S, Cantatore S, et al. Immunohistochemical characterisation and TNF-α expression of the granulomatous infiltration of the brainstem in a case of sudden death due to neurosarcoidosis.Forensic Sci Int. 2011;208:1-5.
14. Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice. Am J Pathol 2004;165:631-639.
15. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. Lancet Neurol 2004;3:397-407.
16. Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. Ann Intern Med 1977;87:336-345.
17. Gascón-Bayarri J, Mañá J, Martínez-Yélamos S, et al. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. Eur J Intern Med 2011;22:125-132.
18. Scott TF, Yandora K, Valeri A, et al. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Arch Neurol 2007 May;64:691-696.
19. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. Neurology. 2001;57:927-929.
20. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 1985;42:909-917.
21. Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:297-304.
22. Luke RA, Stern BJ, Krumholz A, et al. Neurosarcoidosis: the long-term clinical course. Neurology 1987;37:461-463.
23. Szmulewicz DJ, Waterston JA.Two patients with audiovestibular sarcoidosis.J Clin Neurosci. 2012;19:158-161.
24. Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. QJM 2009;102:449-460.
25. Scott TF. Cerebral herniation after lumbar puncture in sarcoid meningitis. Clin Neurol Neurosurg 2000;102:26-28.
26. Schlitt M, Duvall ER, Bonnin J, et al. Neurosarcoidosis causing ventricular loculation, hydrocephalus, and death. Surg Neurol 1986;26:67-71.
27. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. AJR Am J Roentgenol 2004;182:289-295.
28. Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation . J Neurol. 2001;248:363-72.
29. Plotkin GR, Patel BR. Neurosarcoidosis presenting as chronic lymphocytic meningitis. Pa Med 1986;89:36-37.
30. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2007;86:259-268.
31. Kirkland JL, Pearson DJ, Goddard C, Davies I. Polyuria and inappropriate secretion of arginine vasopressin in hypothalamic sarcoidosis. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:269-272.
32. Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Hypothalamic insufficiency: the cause of hypopituitarism in sarcoidosis. Ann Intern Med. 1978;88:589-594.
33. Caplan L, Corbett J, Goodwin J, et al. Neuro-ophthalmologic signs in the angiitic form

of neurosarcoidosis. Neurology. 1983;33:1130-1135.

34. O'Dwyer JP, Al-Moyeed BA, Farrell MA, et al. Neurosarcoidosis-related intracranial haemorrhage: three new cases and a systematic review of the literature. Eur JNeurol 2013;20:71-78.
35. González-Aramburu I, Ruiz-Pérez E, Gómez-Román J, et al. Sarcoidosis presenting as transient ischemic attack status. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21:515-517
36. Delaney P. Seizures in sarcoidosis: a poor prognosis. Ann Neurol. 1980;7:494.
37. Saleh S, Saw C, Marzouk K, et al. Sarcoidosis of the spinal cord: literature review and report of eight cases. J Natl Med Assoc 2006;98:965-976.
38. Junger SS, Stern BJ, Levine SR, et al. Intramedullary spinal sarcoidosis: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. Neurology. 1993;43:333-337.
39. Trebst C, Raab P, Voss EV, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis--it's not all neuromyelitis optica. Nat Rev Neurol. 2011;7:688-698.
40. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. Lancet. 2002;359:2085-2086.
41. Zuniga G, Ropper AH, Frank J. Sarcoid peripheral neuropathy. Neurology.1991;41:1558-61.
42. Jamal MM, Cilursu AM, Hoffman EL. Sarcoidosis presenting as acute myositis. Report and review of the literature. J Rheumatol. 1988;15:1868-1871.
43. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. Neurology. 2001;57:927-929.
44. Rodan B, Puman C. Radiological alterations in sarcoidosis.In: Fanburg. B.L, Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the Lung. Marcel Dekker, New York, 1983;37-75.
45. Katz S, 1983. Clinical presentation and natural history of sarcoidosis. In: Fanburg, B.L (Ed). Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung. Marcel Dekker, New York.
46. Kellinghaus C, Schilling M, Lüdemann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. Eur Neurol. 2004;51:84-88.
47. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. QJM. 1999;92:103-117.
48. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system--value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. Acta Neurol Scand. 2005;112:207-213.
49. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58:548-554.
50. Tahmoush AJ, Amir MS, Connor WW, et al. CSF-ACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2002;19:191-197.
51. Dale JC, O'Brien JF. Determination of angiotensin-converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of neurosarcoidosis. Mayo Clin Proc. 1999;74:535.
52. Sakushima K, Yabe I, Nakano F, et al. Clinical features of spinal cord sarcoidosis: analysis of 17 neurosarcoidosis patients. J Neurol. 2011;258:2163-2167.

53. Wahlbeck K, Rimón R, Fyhrquist F. Elevated angiotensin-converting enzyme (kininase II) in the cerebrospinal fluid of neuroleptic-treated schizophrenic patients. Schizophr Res. 1993;9:77-82.
54. Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk BM, et al. Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. Neurologist.2009;15:108-111.
55. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. Neurologist.2010;16:2-15.
56. Shah R, Roberson GH, Curé JK. Correlation of MR imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30:953-956.
57. Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. AJR Am J Roentgenol. 2004;182:289-295.
58. Uruha A, Koide R, Taniguchi M.Unusual presentation of sarcoidosis: solitary intracranial mass lesion mimicking a glioma. J Neuroimaging. 2011;21:180-182.
59. Ginat DT, Dhillon G, Almast J. Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. J Clin Imaging Sci. 2011;1:15.
60. Peeples DM, Stern BJ, Jiji V, Sahni KS.Germ cell tumors masquerading as central nervous system sarcoidosis. Arch Neurol. 1991;48:554-556.
61. Santos E, Scolding NJ. Neurolymphomatosis mimicking neurosarcoidosis: a case report. J Med Case Rep. 2010;4:5.
62. Patel AV, Stickler DE, Tyor WR. Neurosarcoidosis. Curr Treat Options Neurol. 2007;9:161-168.
63. Moravan M1, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. Neurology. 2009;72:337-340.
64. Lacomis D. Neurosarcoidosis. Curr Neuropharmacol. 2011;9:429-36.
65. Chaussenot A, Bourg V, Chanalet S, et al. Neurosarcoidosis treated with mycophenolate mofetil: two cases. Rev Neurol (Paris). 2007;163:471-475.
66. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. Neurology. 2001;57:1885-1888.
67. Bomprezzi R, Pati S, Chansakul C, et al. A case of neurosarcoidosis successfully treated with rituximab. Neurology. 2010;75:568-570.
68. Sundaresan P, Jayamohan J. Stereotactic radiotherapy for the treatment of neurosarcoidosis involving the pituitary gland and hypothalamus. J Med Imaging Radiat Oncol. 2008;52:622-626.

TABLOLAR

Klinik Özellikler	Sıklık (%)
Meningeal-kafa tabanı tutulumu	
Aseptik menenjit	%10-20
Hidrosefali	%10
Kranial nöropati	%50-70
Parenkimal hastalık	%50
Endokrinopati	%10-15
Hipotalamik-posterior pitüiter hastalık	
Diabetes insipidus	
Osmotik disfonksiyon	
Anterior pitüiter disfonksiyon	
Tiroid hastalıkları	
Seksüel disfonksiyon, hiperprolaktinemi	
Kortizol metabolizma bozukluğu	
Kitle lezyonları	%5-10
Kognitif/davranışsal özellikler	%20
Nöbetler	%5-10
Spinal kord lezyonları/myelopati	%5-10
Periferik Sinir Sistemi/Myopati/Nöropati	%5-10
İnce lif nöropatisi	
Aksonal polinöropati	
Poliradikülopati	
Vaskülitik nöropati	
Miyopati	%2-10
Jeneralize miyopati	
Noduler miyozit	

Tablo 1. Nörolojik tutulum özellikleri

KATEGORİ	TANIM
Muhtemel	Klinik sendrom ve tanısal değerlendirme nörosarkoidoz tanısını desteklemektedir. Ancak, enfeksiyon veya malignite gibi olası diğer nedenler dışlanmamıştır veya sistemik sarkoidoz tanısının patolojik doğrulaması yapılamamıştır.
Olası	Klinik sendrom ve tanısal değerlendirme nörosarkoidoz tanısını desteklemektedir. Diğer olası nedenler dışlanmıştır. Sistemik sarkoidoz tanısının patolojik olarak doğrulaması yapılmıştır ve/veya aşağıdakilerden en az iki tanesinde pozitiflik mevcuttur; Galyum-scan, HRCT, BAL'da CD4/CD8>3,5 olması, BOS'ta CD4/CD8>5 olması
Kesin	Klinik bulgular nörosarkoidoz tanısını desteklemektedir. Diğer olası nedenler dışlanmıştır. Buna ek olarak, destekleyici sinir sistemi patolojisi mevcuttur veya olası nörosarkoidoz tanı kriterleri karşılanmıştır. Hasta bir yıl yada daha uzun bir süredir uygulanmakta olan immunterapiden fayda görmektedir.

Tablo 2. Nörosarkoidoz tanı kriterleri

AYIRICI TANI	KLİNİK ORTAYA ÇIKIŞ ŞEKİLLERİ
Nörolojik hastalıklar	Optik nöropati, parenkimal lezyonlar, miyelopati
Multipl Skleroz	
Nöromiyelitis optika	
Akut demiyelinizan ensefalomiyelit	
Enfeksiyon hastalıkları	Baziler meningeal tutulum, hidrosefali, bazal kranial nöropati, myeloradikülopati, parenkimal lezyonlar
Lyme Hastalığı	
Tüberküloz	
Bruselloz	
Toxoplazmozis	
Coccidiomycosis	
Nörosifilis	
Kriptokokkus	
HIV enfeksiyonu	
CMV ventriküliti	
CMV poliradikülopati	
PML	
Neoplastik hastalıklar	Baziler meningeal tutulum, hidrosefali, bazal kranial nöropati, myeloradikülopati, parenkimal lezyonlar
Lenfoma	
Primer SSS neoplazisi	
Metastatik karsinom	
Vaskülitler	
Wegener Granülomatözü	Optik nöropati, parenkimal lezyonlar, kranial nöropati, myeloradikülopati
Churg-Strauss Sendromu	
SSS Lupus Sendromu	
Primer SSS anjiti	

Tablo 3. Nörosarkoidoz ayırıcı tanısı

Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozlarına Genel Bakış Ve Diş Hekimliğinde Güncel Yaklaşımlar

Meryem KÖSEHASANOĞULLARI[1]

Cansu Gül KOCA[2]

CHAPTER 24

[1] Uzman Dr., Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

[2] Dr. Öğretim Görevlisi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Çene Ve diş Cerrahisi Anabilim Dalı

Kemik; organik ve mineral bölümleri ile su ve hücrelerden oluşan, özelleşmiş bir bağ dokusudur. Kemiğin mekanik, koruma ve metabolik olmak üzere üç temel görevi vardır (Baron, 1993). İçeriğinde vücudun total kalsiyumunun %99' unu ve total fosforun %85' ini barındıran mineral deposudur. Parathormon, vitamin D, kalsitonin, büyüme faktörleri, sitokinler ve prostaglandinler kemik hücreleri üzerinde etkilidir (Baron, 1993; Boyce, 2018).

Kemik modeling (yapılanma) ve remodeling (yeniden yapılanma) denilen bir döngü içerisindedir. Osteoblast ve osteoklastlar tarafından oluşturulan bu döngü iskelet sağlığının korunmasında ve sağlanmasında rol alır (Boyce vd., 2018: 9). Modeling çocukluk döneminde meydana gelir. Remodeling ise mekanik açıdan yetersizleşen kemiğin ortadan kaldırılıp yerine güçlü kemik dokusunun oluşturulmasıdır (Sinaki, 2007; Gökçe, 2011). Bu döngü beş fazdan oluşur. Aktivasyon fazında osteoklastik aktivite başlar. Bunun sonucunda kemik dokunun yıkıldığı rezorbsiyon fazı oluşur. Osteoklastlar tarafından oluşan yıkım sonrası osteoblastik aktivite stimüle olur ve bu faz geri dönüş fazı olarak adlandırılır. Formasyon fazında kavite osteoblastlarca doldurulur ve bir sonraki döngünün başlangıcına kadar devam edecek olan sessizlik fazına geçilir (Sinaki, 2007). Her bir döngü 3-12 ay sürer (Şekil 1 ve 2)(Boyce, 2018).

Kemiğin yeniden yapılanmasında osteoprogenitor (osteojenik hücreler), osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler önemli rol oynar.

Osteoprogenitor Hücreler

Kemik hücresi olma yönünde koşullanmış mezenkim hücreleridir. Kemiklerin zarlarında ve kanalları çevreleyen bağ dokuda inaktif olarak bulunurlar. Mitozla bölünüp çoğalırlar. Gerekli durumlarda aktifleşip bölünerek osteoblastları meydana getirirler.

Osteoblastlar

Osteoprogenitör hücrelerden farklılaşırlar, bölünme yetenekleri yoktur. Osteoblastların asıl fonksiyonu ekstrasellüler matriksi sentezlemek ve mineralize etmektir. Kemik trabeküllerinin (süngerimsi kemik) ya da lamellerinin (kompakt kemik) yüzeylerinde tek sıra halinde dizilmişlerdir. Çekirdekleri ökromatiktir. Sitoplazmaları granüllü ve golgi aygıtlarından zengindir. Bu durum yüksek metabolik aktiviteye sahip olduklarını gösterir. Kemik matriksin organik bölümünü; kollagen, proteoglikan, glikoprotein ve glikozaminoglikan salgılayarak oluştururlar. Henüz mineralize olmamış bu tür temel maddeye osteoid denir. Osteoblastlar, osteoid doku içinde gömülü kalırlar ve bu doku mineralize olunca aktiviteleri azalır, şekilleri basıklaşır ve osteosite dönüşürler.

Osteositler

Mineralize olmuş kemik matriksi içinde kalan ve metabolik aktivitelerini azaltan osteoblastlardır. Lakunlar içerisinde, uzun sitoplazmik uzantıları kanaliküllerin uçlarına kadar uzanır. Kemik matriks mineralize olduğundan madde transportu osteositler üzerinden gerçekleşir. Kemik dokunun canlı kalabilmesi osteositlerin varlığına bağlıdır. Osteoblastlar gibi bölünme gücünü kaybetmiş hücrelerdir.

Osteoklastlar

Kemik dokuda yıkım fonksiyonunu gerçekleştiren hücrelerdir. Osteoklast oluşumu ve aktivitesi birçok faktör tarafından düzenlenir. Kırmızı kemik iliğindeki kök hücreler, osteoklastların salgıladığı maddeler tarafından uyarılır ve uyarılan hücreler birleşerek bir osteoklastı meydana getirir. Sitokinler, hormonlar, büyüme faktörü, serbest radikaller, makrofaj-koloni stimülan faktör ve reseptör aktivatör NF-kB ligand (RANKL) bu maddeler arasındadır (Boyce vd., 2018;9). Osteoklast oluşumu ve aktivasyonu için TNF reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) gereklidir. Kemiklerin yapımı sırasında osteoklastlar trabeküllerin

yüzeyinde ya da kompakt kısımların iç yüzlerine yerleşip eritirler. Bu yıkım olaylarında açığa çıkan kalsiyum kana geçer, kan kalsiyum düzeyi ayarlanır. Paratiroid hormonu osteoklastları uyarır ve böylece kana fazla miktarda kalsiyum geçer. Buna karşılık tiroid bezinden salgılanan kalsitonin hormonu matriks yapımını kamçılar ve kan kalsiyum miktarını düşürerek denge sağlar.

Osteoklastlar çok iri hücrelerdir, elli civarında çekirdek içerir. Sitoplazmaları asidofiliktir ve fazla miktarda lizozom içerirler. Lizozomlarda lizozomal enzimler (asit fosfataz, kollagenaz ve diğer proteazlar) bulunur. Kemik yüzeyinde oturdukları yerler bu enzimler nedeniyle çukurlaşır ve bu alanlar Howship lakunları olarak adlandırılır.

BİFOSFANATLAR

Bifosfanatlar, kemik yıkımını baskılayan ve kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlı pirofosfatların biyolojik analoglarıdır. Hücreler ve biyolojik sıvılarda bulunan pirofosfatlardaki P-O-P molekülündeki oksijen atomunun yerine karbon atomunun geçmesi ile bifosfanatlar oluşur. Bifosfanatlar, daha stabil bir karbon bağına sahip olmaları nedeni ile enzimatik parçalanma ve metabolik bozulmaya karşı daha dirençlidir (Ertaş ve Atıcı, 2015; Miller, 2008; MacLean vd., 2008). (Şekil 3).

Bifosfonatlar, kemiğin inorganik bileşenlerine bağlanarak osteoklastların aktivitesini azaltır ve apopitozunu tetikler. Böylece kemik döngüsü etkilenmiş olur ve kemik rezorbsiyonunu azaltır (Roelofs vd., 2006;12).

Bifosfanatlar etki mekanizmalarına göre nitrojen içeren ve içermeyen olarak iki gruba ayrılır. Etidronat, tiludronat, ve klodronat nitrojen içermeyen bifosfanatlardır ve adenozin trifosfat üzerinden etki ederler. Pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronat nitrojen içeren bifosfanatlardır ve farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe ederek fonksiyon gösterirler (Roelofs vd., 2006;12).

Bifosfanatların kemik dokusuna affinitesi yüksektir ve kemik bifosfanatları tutan tek dokudur. Barsaklardan emilimi çok azdır ve hızla plazmadan temizlenir. Yaklaşık %50 si kemik doku tarafından tutulur ve kalan bölümü metabolize olmadan idrar yolu ile atılır. Yarılanma ömrü uzundur. Gıda (özellikle süt ve süt ürünleri) ile beraber alındıkları zaman emilimleri azalır.

Bifosfanatlar oral veya intravenöz yolla kullanılabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda bifosfanatların kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, kemik döngü belirteçlerini azalttığı ve kırıkları önlediği görülmüştür. Ancak uzun süreli kullanımlarında kemik metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (McClung vd., 2013; Herrera vd., 2012).

Bifosfanatlar iyi tolere edilen ilaçlardır ve kullanımına bağlı çene osteonekrozu, atriyal fibrilasyon, femur diafizi atipik kırıkları ve özofagus kanseri, gastrointestinal intolerans, böbrek fonksiyonlarında bozulma, gribal enfeksiyon benzeri bulgular, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi, kırık iyileşmesinde gecikme ve inflamatuar göz hastalıkları görülebilir (McClung vd., 2013; Xu, 2013; Rizzoli ve Reginster, 2011). Intravenöz bifosfanat kullanımında gastrointestinal sistem yan etkileri görülmez. Genel olarak ıntravenöz bifosfanatlar daha güçlüdür ve görülen yan etkilerin şiddeti doza ve kullanım sıklığına bağlıdır (Miller, 2008; Font vd., 2008).

En sık mukozal irritasyona bağlı olarak üst gastrointestinal sistem yan etkileri görülmektedir ve bulantı, kusma, epigastrik ağrı, reflü ve dispepsi tabloya eşlik edebilir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma nadiren görülür ve kronik böbrek yetmezliği ve kreatinin klirensi düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır (McClung vd., 2013; Reid, 2006; Papapetrou, 2009).

Intravenöz bifosfanatlarda bazen ateş, miyalji, halsizlik-yorgunluk gibi gribal semptomlar görülebilir. Akut faz reaksiyonu doza bağlıdır, genellikle ilk infüzyondan sonra görülür ve 2-3 günde geçer (McClung vd., 2013; Papapetrou, 2009).

Gözde görülen en sık yan etki konjonktivittir. Nadiren üveit ve sklerit gelişebilir ve bu durumda tedavi kesilmelidir (McClung vd., 2013; Papapetrou, 2009).

Tedavinin başlangıcında semptomatik hipokalsemi görülebilir. Paratiroid disfonksiyonu, vitamini D eksikliği, böbrek yetmezliği risk faktörleri arasındadır. Tedaviye başlamadan önce vitamin D ve kalsiyum takviyesi yapılması gerekebilir (McClung vd., 2013; Reid, 2006; Papapetrou, 2009).

Bifosfanatların kemik döngüsünü etkilemesi nedeniyle kemik mineralizasyonu da değişebilir. Bu durum kemik dokuda yumuşamaya ve kırılganlığında artışa neden olabilir. Atipik femur kırıkları görülebilir (McClung vd., 2013; Lenart vd., 2009).

Atriyal fibrilasyon tüm olgularda görülmese de ciddi sonuçlara neden olabileceğinden atriyal fibrilasyon öyküsü olanlarda veya atriyal fibrilasyona neden olabilecek faktörler varlığında bifosfanat kullanımından kaçınılmalıdır (Black vd., 2007; Heckhert vd., 2007; Sorensen vd., 2008).

Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları

Bifosfonatların indüklediği çene osteonekrozları (BİON), geçmişte radyasyon tedavisi hikayesi olmayan, bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda, çene kemiklerinde 8 haftadan uzun süren ekspoze kemik olması durumuna denilmektedir (Marx, 2012). BİON teşhisi, radyografik veya histolojik bulgular yerine klinik bulgular üzerinden konulmaktadır (Ertaş, 2015;2). Klinik görünüm genel olarak sarımsı-beyaz düzgün veya bozulmuş sınırlı, bazen ekstraoral fistül veren oral kaviteye ekspoze olmuş kemik şeklindedir. Bunun yanı sıra diş kaybı, parestezi, süpürasyon, fraktür, yumuşak doku ülserasyonu ve ağrı semptomlar arasındadır (Khosla vd., 2007;22). Ayırıcı tanı için periodontal hastalıklar, kemik tümörleri ve metastazları, periapikal patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır (Walts ve Marciani, 2008;101). BİON oluşumunda kullanılan ilacın cinsi (nitrojen içeriği), kullanım yolu, süresi ve dozu belirleyici faktörlerdir (Ertaş, 2015;2). Bunun yanı sıra diabetes mellitus, alkol ve sigara kullanımı, kötü ağız hijyeni, bilinçsizce yapılan cerrahi müdahaleler osteonekroz oluşma riskini artıran etkenler arasındadır (Ertaş, 2015;2). Klinik muayeneye ek olarak radyografik bulgular tanıyı doğrulamak ve hastalığın evresini belirlemek için gerekmektedir. Konvansiyonel radyografi, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafileri ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri BİON vakalarında radyolojik değerlendirmede kullanılabilecek görüntüleme yöntemleri arasındadır (Ertaş, 2015;2). Ancak tedavi amacı ile yapılacak rezeksiyon için nekrotik kemik sınırlarının detaylı olarak belirlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri BİON için en iyi görüntüleme yöntemleridir (Onur ve Sofuyev, 2017; 12).

BİON görülme sıklığı maksillada %16.7-38.8, mandibulada %55.5-83,3 her iki çene kemiği için ise %5,7-14 olarak bildirilmiştir (Onur ve Sofuyev, 2017; 12). BİON; diş çekimi, implant cerrahisi veya derin periodontal cerrahi gibi işlemler sonrasında veya spontan olarak gelişebilmektedir. Spontan gelişen olgular mukozanın daha ince olduğu alanlar olup bu olgularda prognoz daha kötü olmaktadır (Ruggiero vd., 2004; Scoletta vd., 2010). Iv. bifosfonat kullanan hastalarda oral bifosfonat kullanan hastalara göre osteonekroz görülme riski daha fazladır (Marx, 2012).

BİON'un neden sadece çene kemiklerinde oluştuğuna dair kesin bir açıklama olmamasına rağmen, en kuvvetli hipotez bifosfonat grubu ilaçların osteoklastik mekanizma üzerinden etki göstermesinden yola çıkarak kemik metabolizmasının bozulması ile oluştuğu yönündedir (Onur ve Sofuyev, 2017; 12). Alveolar remodelasyon hızının vücuttaki diğer kemiklere oranla çok yüksek olması bu durumun neden çene kemiklerinde gerçekleştiğinin ispatı niteliği taşımaktadır (Marx, 2012). Osteoklastik aktivite olmazsa yeni kemik oluşumu da düşünülemez. Bu durumun nedeni eski kemik rezorbe edilemeyeceği için ardından yeni kemik formasyonunun gelişememesidir. Yüksek remodelasyon nedeni ile çene kemiklerinde daha fazla oranda bifosfonat birikimi olur. Bu durum kemik dokuyu biyolojik bir kısır döngü içerisine sokar.

Bifosfonat grubu ilaçların etki mekanizmaları osteoklast hücreleri üzerinden olsa da son yıllarda yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar ile oral mukozada ve tükürük bezlerinde de biriktiği görülmüştür (Oliveira vd., 2014; Favot vd., 2013; Eviö vd., 2006; Landesberg vd., 2008; Lengfeld vd., 2016; Ravosa vd., 2011).

BİON Oluşumunu Önleyici Tedbirler ve BİON Bulgularında Tedavi Yöntemleri

Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği'nin belirlediği BİON vakalarının, evrelere göre sınıflandırılması ve evrelere uygun tedavi yaklaşımları tabloda verilmiştir (Tablo 1).

İv. bifosfonat kullanan hastalarda evrelere göre tedavi modelleri aşağıda belirtildiği şekildedir (Marx, 2012; Onur ve Sofuyev, 2017; 12).

Evre 0: Bu evrede koruyucu önlemler alınmalıdır. Mümkünse bifosfonat tedavisine 2-3 ay kadar ara verilerek BİON oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerinin elimine edilmesi için gereken süre dişhekimine sağlanmalıdır. Restore edilemeyecek ve ileride enfeksiyon odağı haline dönüşme ihtimali olan dişler çekilmeli ve büyük toruslar cerrahi müdahale ile alınmalı. Mevcut restorasyonlar kontrol edilmeli ve uygun görülenler yenilenmeli. Periodontal tedaviler yapılmalı. Asemptomatik gömülü dişler bırakılarak takip edilebilmeli. Kanser hastalarına işlem öncesi profilaksi uygulanmalıdır.

Evre 1 ve Evre 2: Asemptomatik ekspoze kemik, tedavi amacı ile herhangi bir cerrahi müdahale gerektirmediği gibi günde 3 defa %0.12'lik klorheksidin gargara ile alanda irrigasyon yapılması da önerilebilmektedir. Ekspoze olan kemik canlı bir yapı olmadığı için ağrı oluşumuna neden olmaz. Ancak sekonder enfeksiyon gelişmesi halinde ağrı meydana gelir. Bu nedenle klorheksidin gargara irrigasyonuna ilave olarak 3 farklı antibiyotik rejimi Tablo 2'de belirtildiği şekildedir.

Rejim B'nin Rejim A'dan farkı, ağrı geçmesi halinde antibiyotiğin bırakılması sadece gargaraya devam edilmesidir. Ağrının tekrarlaması durumunda tekrar antibiyotiğe başlanabilir. Uzun dönem antibiyotik kullanımını kabul etmeyen hastalar için bu rejim uygulanmaktadır. Rejim C için bahsedilen antibiyotikler semptomatik fazda kullanılmalıdır. Antibiyotiklere karşı direnç geliştiği anda 500 mg metronidazol günde 3 defa mevcut protokole eklenebilir (Marx, 2012; Onur ve Sofuyev, 2017).

Evre 3: Bu evrede cerrahi müdahale çok dikkatlice düşünülerek verilmesi gereken bir karardır. Bazı durumlarda hastaların osteoliz, fraktür veya fistül ile kalması ve müdahale edilmemesi konusunda esnek davranılabilir. Bununla beraber tedaviye Rejim A, B veya C protokolü ile devam edilebilir. Ancak cerrahi müdahale yapılacak olan vakalar için, rezeksiyon ihtimali söz konusudur. Klorheksidin gargara ve antibiyotik kullanımı ile ağrı ve enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda osteonekroz ilerleyerek daha ciddi sonuçlara neden olabilir. Nekroz olmuş kemiğin rezeksiyonu ile fayda sağlanabileceği gibi akut bir yumuşak doku enfeksiyonu veya süpürasyon mevcut ise o zaman rekonstrüksiyon plağı yerleştirme işlemi durumu daha dramatik yapacağı için ertelenmelidir (Marx,

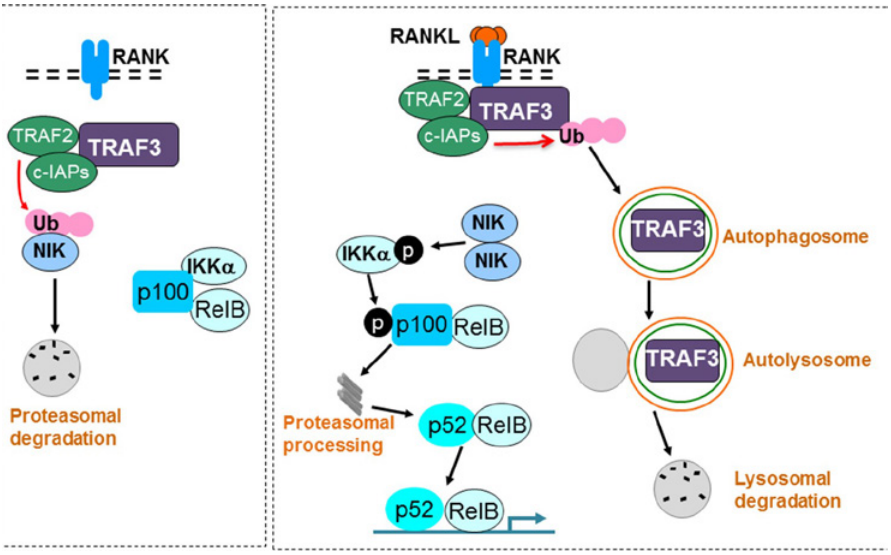
2012). Yumuşak doku nekrozunun olmadığı veya bir risk faktörü olarak görülmediği hastalar için rekonstrüksiyon plağının yerleştirilmesi iyi sonuçları beraberinde getirir ve kemik veya plak ekspozu görülmez. Maksillada ise, yapılacak olan rezeksiyon sonucunda oroantral fistül veya oronazal ilişki oluşabilir. Bu durum rezeksiyon esnasında yerleştirmek üzere hazırlanmış fabrikasyon bir obtüratör uygulanarak tolere edilebilir. Bununla beraber bukkal yağ dokusu ve bukkal flap kaydırma yolu ile mevcut açıklığın kapatılmasının da uzun vadeli fayda sağlayan bir teknik olduğu belirtilmiştir.

Oral bifosfonat kullanan hastalarda ise osteonekroz gelişme riski intravenöz bifosfonat kullanan hastalara göre daha düşük olup, ilaç kullanımının kesilmesi ile iyileşme daha hızlı görülür. İlaç kullanımı sırasında veya ilaç kullanımının kesilmesinin hemen ardından yapılan debridman işlemi, nekroze kemik alanının artmasına neden olacağı için tavsiye edilmez. Vakaların bir kısmında ilaç kullanımının kesilmesinin ardından geçen 6-12 aylık bir süre içerisinde cerrahi müdahaleye gerek kalmadan, kendiliğinden iyileşme durumu olabildiği gözlenmiştir (Marx, 2012). İyileşme gözlenmeyen vakalarda ise ıv. bifosfonat kullanan vakalardan farklı olarak debridman yapmak daha doğru bir seçenektir. İzlenen cerrahi prosedür, nekrotik kemik alanında bulunan dişlerin çekilmesi, alveolar kemiğin rezeksiyonu ve cerrahi sahanın primer kapatılmasıdır.

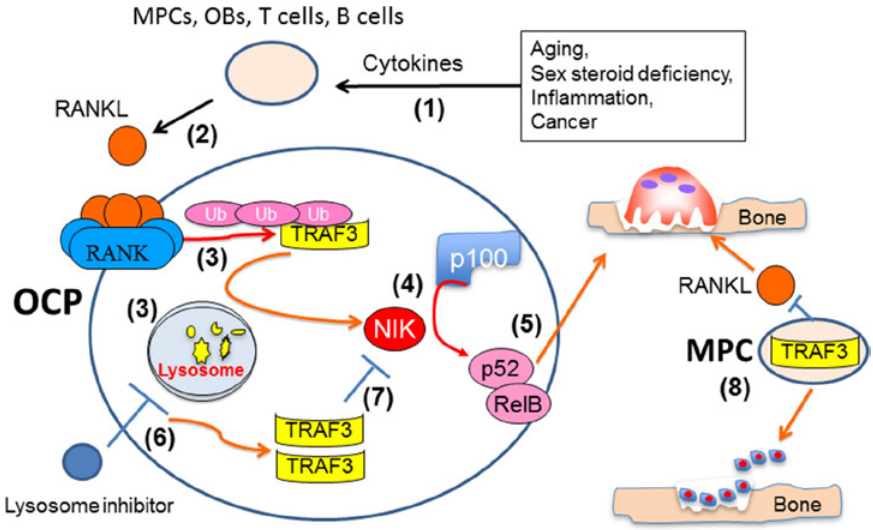
Lazer uygulamaları, hiperbarik oksijen ve ozon tedavileri ile son yıllarda popülarite kazanan teriparatidin uygulamaları BİON için alternatif tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır. Rupel vd. (2014:56) yaptıkları çalışmada lazer tedavisinin antibiyotik kullanımı ile beraber evrelere göre başarı oranının; 1. evre için %33, 2. evre için %24 ve 3. evre için ise %0 olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalar ile hiperbarik oksijen uygulamasının, osteoradyonekroz bulgularında etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Ancak aynı başarı BİON vakalarında sağlanamamaktadır. Bunun nedeni hiperbarik oksijen uygulamasının etki gösterdiği mekanizma ile BİON oluşum mekanizmasının birbirinden çok farklı olmasıdır. Son yıllarda BİON vakalarının tedavilerinde kullanılan ve olumlu sonuçlar alınan teriparatidin uygulaması konservatif tedavi seçeneklerinin belki de en başında gelmektedir. Teriparatidin, osteoporoz tedavisine yanıt vermeyen veya bu tedaviyi tolere edemeyen, yüksek oranda kırık riski taşıyan hastalar için kullanılabilen ve FDA onayı almış paratroid hormonun bir türevidir (Çevikol vd., 2014;20). Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda özellikle BİON görülen ve evre 3 kategorisinde olan vakalarda ciddi sonuçlar elde edildiği görülmüştür (Lee vd., 2011; Narongnoeknawin vd., 2010).

SONUÇ

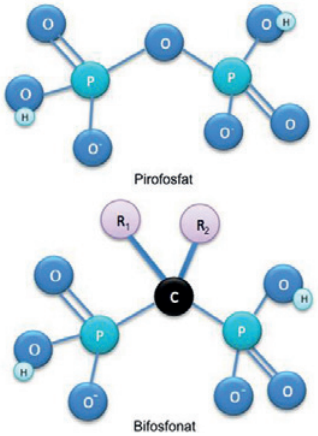
BİON, hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda etkilemektedir. Uzun ve zorlu bir tedavi sürecinin ardından maalesef tam başarı sağlanamayabilir. Bu nedenle koruyucu tedavi yöntemleri ile BİON oluşumunu önlemek gerekmektedir ki bu durum ancak detaylı bir anamnez ile tam bir klinik ve radyografik muayene sonucunda mümkündür. Tedaviye başlamadan önce hastanın, kullandığı ilaç ve tedavi sonunda gelişebilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Diş hekimleri, BİON gelişen vakaların tedavileri ile ilgili klinik tecrübeye ve yeterli bilgiye sahip değilse uzman hekime danışmalı ve hastayı yönlendirmelidir. Bifosfonat reçete edebilen uzman hekimlerin, BİON oluşma riskini minimuma indirgemek için ilaç kullanımına başlamadan önce hastaları, ağız hazırlıklarının yapılması amacı ile diş hekimlerine yönlendirmeleri gerekmektedir.



Şekil 1. Kemik Döngüsü ve Sitokinler



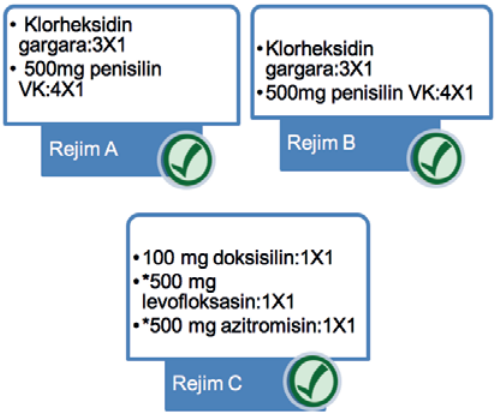
Şekil 2. Kemik Döngüsü Osteoblastik ve Osteoklastik Aktivite



Şekil 3. Bifosfonat ve pirofosfatların kimyasal yapısı

Evre	Klinik bulgular
0	Klinik olarak nekrotik kemik varlığı yok ancak nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var.
1	Alveolde osteolizis veya sinüs katılımı olmaksızın bir kadran veya daha küçük bir alanda ekspoze kemik görülmesi.
2	Alveolde osteolizis veya sinüs katılımı olmaksızın iki veya daha fazla kadranda ekspoze kemik görülmesi.
3	Alveolde osteolizis, patolojik fraktür, ciltte fistül, veya sinüs katılımından herhangi birinin varlığı.

Tablo 1. : BİON evreleri ve bu evrelerin klinik bulgular.



Tablo 2. Rejimler ve uygulanan antibiyotik türleri

KAYNAKLAR

1. Baron R, (1993), *Anatomy and ultrastructure of bone*, Philadelphia: Elsevier.
2. Black DM., Delmas PD., Eastell R. (2007), Pivotal Fracture Trial Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med*. 356, 1809–22.
3. Boyce BF., Li J., Xing L., Yao Z. (2018), Bone Remodeling and the Role of TRAF3 in Osteoclastic Bone Resorption, *Front Immunol*, 9, 22-63.
4. Çevikol A., Karaahmet Ö., Gürçay E., Karataş G., Umay E., Çakcı A. (2014), Şiddetli Osteoporozlu Hastalarda Teriparatid Tedavisi: Kemik Mineral Yoğunluğu, Biyokimyasal Parametreler, Sırt Ağrısı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkiler, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 20, 51-55.
5. Ertaş E., Atıcı M. (2015), Bifosfonatlar ve Çene Kemiğinde Görülen Osteonekroz. *Selçuk Dental Journal*, 2, 91-100.
6. Eviö S., Tarkkila L., Sorsa T. (2006), Effects of Alendronate and Hormone Replacement Therapy, Alone and in Combination, on Saliva, Periodontal Conditions and Gingival Crevicular Fluid Matrix Metalloproteinase-8 levels in Women with Osteoporosis, *Oral Diseases*, 12, 187-93.
7. Favot CL., Forster C., Glogauer M. (2013), The Effect of Bisphosphonate Therapy on Neutrophil Function: A Potential Biomarker. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 42, 619-26.
8. Font RG,. Garcia ML., Martinez JM. (2008), Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate Treatments, *Update Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, 318-24.
9. Gökçe Kutsal Y., (2011), *Osteoporoz*, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
10. Heckhert SR., Li G., Cummings SR. (2008), Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women, *Arch Intern Med*, 168, 826-831.
11. Herrera A., Lobo-Escolar A., Mateo J., Gil J., Ibarz E., Gracia L. (2012), Male Osteoporosis: A Review, *World J Orthop*, 3, 223-34.
12. Khosla S., Burr. Cauley J. (2007), Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research, *J Bone Miner Res*, 22, 1479-1491.
13. Landesberg R., Cozin M., Cremers S. (2008), Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates, *J. Oral and Maxillofac. Surg,* 66, 839-47.
14. Lee J. Cheng S. Jeng J. Chiang C. Lau H. Kok S. Successful Treatment of Advanced Bisphophonate-Related Osteonecrosıs of the Mandible with Adjunctive Teriparatide Therapy. Head & Neck. 2011; 33: 1366-71.
15. Lenart BA., Neviaser AS., Lyman S., Chang CC., Edobor- Osula F., Steele B. (2009), Association of Low-Energy Femoral Fractures with Prolonged Bisphosphonate Use: A Case Control Study, *Osteoporos Int*, 20, 1353–1362.
16. Lengfeld J., Bakhaya K., Goebeler M., Wobser M. (2016), Bisphosphonate-Mediated Oral Ulcers: A Rare Differential Diagnosis of Erosive Oral Lesions, *Dermatology*, 232: 117-21.
17. MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttorp M., Mojica W. (2008), Systematic Review: Comparative Effectiveness of Treatments to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis, *Ann Intern Med*, 148, 197-213
18. Marx RE., (2012), *Oral ve* İntravenöz *Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları. Tarihçe, Etiyoloji, Korunma ve Tedavi*, İstanbul: Quintessence Yayıncılık.

19. McClung M., Harris ST., Miller PD., Bauer DC., Davison KS., Dian L. (2013), Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday, *Am J Med,* 126, 13-20.
20. Miller PD., (2008) *Bisphophonates: Pharmacology and Use in the Treatment of Osteoporosis,* San Diego: Elsevier.
21. Narongroeknawin P., Danila M., Humphreys L., Barasch A., Curtis J. (2010), Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the Jaw, with Healing After Teriparatide: A Review of the Literature and a Case Report, *Spec Care Dentist*, 30, 77-82.
22. Oliveira T., Correa V., Castro J., Simoes A., Chavez V. (2014), Ultrastructural and Biochemical Analysis of the Effects of Alendronate on Salivary Glands of Young Rats, *Archives of Oral Biology,* 59, 1307-11.
23. Onur Ö., Sofuyev N. (2011), Çenelerde Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Osteonekrozdan Korunma ve Tedavi Yöntemleri, İstanbul Diş Hekimleri Odası Dergisi, 12, 62-68.
24. Papapetrou PD. (2009), Bisphosphonate-associated adverse events, *Hormones,* 8, 96-110.
25. Roelofs AJ., Thompson K., Gordon S., Rogers MJ. (2006), Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status, *Clin Cancer Res*, 12, 6222-30.
26. Rizzoli R., Reginster JY. (2011), Adverse Drug Reactions to Osteoporosis Treatments, *Expert Rev Clin Pharmacol*, 4, 593-604.
27. Reid IR. (2004), Emerging Issues With Bisphosphonates, *Rheum Dis Clin N Am*, 32, 691–702.
28. Ruggiero SL., Mehrotra B., Rosenberg TJ., Engroff SL. (2004), Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases, *J Oral Maxillofac Surg*, 62, 527–534.
29. Ravosa M., Ning J,. Liu Y., Stack M. (2011), Bisphosphonate Effects on the Behaviour of Oral Epithelial Cells and Oral Fibroblasts, *Archives of Oral Biology*, 56, 491-98.
30. Rupel K., Ottaviani G., Gobbo M. (2014) A Systematic Review of Therapeutical Approaches in Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ), *Oral Oncology,* 56, 1049-57.
31. Scoletta M.,[,, Arduino PG]., Dalmasso P., Broccoletti R., Mozzati M. (2010), Treatment Outcomes in Patients with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Prospective Study, *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod*, 110, 46- 53.
32. Sinaki M., (2007), *Prevention and Treatment of Osteoporosis*, USA: Elsevier
33. Sorensen HT., Christensen S., Mehnert F. (2008), Use of Bisphosphonates Among Women and Risk of Atrial Fibrillation and Flutter: Population Based Case-Control Study, *BMJ,* 336, 813-816
34. Walts NB., Marciani RD. (2008), Osteonecrosis of the Jaw, *South Med. J,* 101, 160-5.
35. Xu XL., Gou WL., Wang AY., Wang Y., Guo QY., Lu Q. (2013), Basic Research and Clinical Applications of Bisphosphonates in Bone Disease: What Have We Learned Over the Last 40 Years?, *J Transl Med*, 11, 303.

Deney Hayvanlarında Üveit Modelleri

Rüstem Anıl UĞAN[1]

Harun ÜN[2]

CHAPTER 25

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğretim Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

Deney hayvanlarında uveit modeli oluşturulurken birden fazla teknik ve denek türü kullanılır. Bu modeller endotoksinle indüklenen uveit, otoimmün uveit ve ovalbuminin indüklediği üveittir. Bu modellerde tavşan, rat ve fare kullanılmaktadır. Uveit; intraperitonel enjeksiyon, subkutan enjeksiyon, ayak tabanına enjeksiyon ve intravitreal enjeksiyon gibi değişik ilaç verme yöntemleriyle indüklenebilmektedir. Endotoksinle üveit yapmak için kullanılan endotoksin lipopolisakarit'tir. Otoimmün uveit ise human interfotoreseptor retinoid-binding protein (ırbp) 1–20 ve son konsantrasyonu 1.5 mg/ml olacak şekilde *M. Tuberculosis* h37ra içeren complete freund's adjuvant (CFD) ile immünize edilerek indüklenmektedir. Ovalbuminin (OVA) indüklediği üveit için OVA ile aktive edilen lenfositler 1.5 × 10^7 hücre/fare olacak şekilde kuyruk veninden enjekte edilir. Daha sonra alıcı farelere 100 µg OVA intravitreal enjekte edilir. Her modelde, intravitreal mikroskopla üveit oluşup oluşmadığı kontrol edilir.

1. ENDOTOKSİNLE İNDÜKLENEN ÜVEİT MODELİ

1.1. Sıçan:

Sıçan Endotoksinle İndüklenen üveit (EIU) modeli yapılırken Albino Wistar, Lewis ve Sprague Dawley türü sıçanlar kullanılabilmektedir (Eom et al., 2014; Karim, Bhattacherjee, Biswas, & Paterson, 2009; Keles et al., 2014). Üveit; intraperitonel (I.P.) enjeksiyon, subkutan (S.C.) enjeksiyon, ayak tabanına enjeksiyon ve intravitreal enjeksiyon gibi değişik ilaç verme yöntemleriyle indüklenebilmektedir (Karim et al., 2009; Keles et al., 2014; Yu et al., 2014; J. Zhang et al., 2013).

Üveit yapmak için kullanılan endotoksin lipopolisakarit (LPS)'dir. LPS "LPS from *Escherichia coli" veya* "LPS from *Salmonella typhimurium*" olabilmektedir. LPS, steril ve apirojen, PH'si 7,4 olan (intravitreal yapılacaksa göz içi ozmolar basıncına uygun olmalı) PBS (phosphate-buffered saline) içerisinde çözülür.

- Subkutan enjeksiyon:
  - Sıçan başına 200 µg LPS/100µl PBS olacak şekilde hazırlanır (örneğin toplam 10 sıçan için: 2 mg/ml hazırlanır) İki bölgeye bölünerek uygulanır (Keles et al., 2014; Yadav, Subramanyam, & Ramana, 2009).
  - 200 µg LPS/300 µl PBS olarak da uygulandığı çalışmalar da mevcuttur (Lennikov et al., 2014).
- Ayak tabanına uygulama:
  - Sıçan başına 200 µg LPS/100µl PBS olacak şekilde hazırlanır. (örneğin toplam 10 sıçan için: 2 mg/ml hazırlanır). Tek bir arka ayak ayasına uygulanır (Hoekzema, Verhagen, Vanharen, & Kijlstra, 1992; Okumura, Mochizuki, Nishi, & Herbort, 1990).
  - LPS 350 µg/kg (vücut ağırlığı) dozunda olacak şekilde PBS içinde çözülerek enjeksiyon yapılır (Bucolo et al., 2014).
  - Başka bir yöntem ise, 1 mg/kg ve 0,1 ml/sıçan olacak şekilde LPS PBS içinde çözülüp tek arka ayak ayasına uygulanarak üveit indüklenebilmektedir. Qin YJ ve arkadaşları, yaptıkları ön çalışmalarda, 1 mg/kg dozunu karaciğer ve böbrekte lezyonlara sebep olmadan her iki gözde de orta enflamasyonu uyarmada en uygun doz olarak bulmuşlardır (Qin et al., 2014).
- İntraperitonel enjeksiyon:
  - 100 µl steril izotonik serumda çözülmüş 200 µg LPS tek enjeksiyon uygulanarak üveit indüklenir (Yu et al., 2014).
- İntravitreal enjeksiyon:

- 5 ng LPS içeren 2.5 microL fizyolojik olarak dengelenmiş çözelti 30 gauge enjektörle intravitreal enjeksiyonla uygulanır (Karim et al., 2009).

Deney protokolü:

48 adet erkek Albino Wistar sıçan (240-280 gr) (24 adet 3 saat sonra için diğerleri 24 saat sonra için) (Keles et al., 2014).

Gruplar:

- Sham (blank) grubu (verilen LPS ve ilaç miktarları kadar Serum fizyolojik)
- Sadece LPS ile üveit
- LPS (s.c) 200 µg/100µl + (pozitif kontrol olarak) Dexametazon grubu (1mg/kg i.p) (Yarım saat önce, aynı anda ve yarım saat sonra 3 kez)
- LPS (s.c) 200 µg/100µl + İlaç doz 1 (LPS uygulamasında 1 saat önce ve 12 saat sonra verilebilir)
- LPS (s.c) 200µg/100µl +İlaç doz 2 …

LPS enjeksiyonundan 3 ve 24 saat sonra sıçanlar anestezi altına alınır (50 mg/kg tiyopentalle) ve aköz humor iris ve lense zarar vermeyecek şekilde, ön kamaradan 26-30 gauge enjektörle çekilir ve kullanılana kadar -80C'de saklanır. Diğer göz ise %4'lük paraformaldehit solüsyonuna koyularak histopatolojik analiz için saklanır.

İstenirse aköz humor alınırken intrakardiak serum da toplanabilir (Keles et al., 2014). LPS enjeksiyonundan sonra sıçanlarda halsizlik, hiperventilasyon ve ön kamarada enflamasyon varsa bu sıçanlar çalışma dışı bırakılabilir (Bucolo et al., 2014).

Bakılacak parametreler:

- Oküler enflamatuvar yanıt:
  - (lökosit infiltrasyonu) Hücre sayımı yapılacaksa; aköz humor aynı oranda tripan blue ile suspande edilir ve ışık mikroskobu altında hematositometre ile sayılır.
  - Total protein konsantrasyonu aköz humorda manuel veya kit ile ölçülebilir. Hücre sayımı ve total protein analizleri aköz humorün toplandığı aynı gün bakılmalıdır (Yadav et al., 2009).
- Aköz enflamasyon mediyatörleri:
  - Tromboksan B2, iNOS, NO, prostaglandin E2, COX-2, Lökotrien B4 ve P maddesi (Okumura et al., 1990)
- Aköz humorda Sitokin ve kemokin seviyeleri (Yadav et al., 2009)
  - IFN-γ, IL-1β, IL-4, TNF-α gibi sitokinler
  - MCP-1, β-nerve growth factor (NGF) ve cytokine- induced neutrophil chemoattractant-2
- Siliyer cisimde MHC sınıf 2 (Ia) antijen ekspresyonu (Okumura et al., 1990)
- Serum total antioksidan seviyeleri, SOD, GSH, MDA.
- Histopatolojik (hematoksilen ve eosin boyama), iris-siliyar cisim, ön kamara, vitröz ve retina ışık mikroskobu altında incelenir (Yadav et al., 2009).

Endotoksinle indüklenen Üveit***in derecelendirilmesi (Qiu et al., 2014):***

Klinik belirti	Belirtinin derecesi	Skor
İris hiperemi	yok	0
	hafif	1
	orta	2
	şiddetli	3
Ön kamaaya sızan hücre	yok	0
	az	1
	çok	2
Hipopiyon	yok	0
	var	1
Pupil	normal	0
	miyosisli	1
Maksimum skor		**7**

1.2. Tavşan:

Albino tavşanların (beyaz yeni zelanda, 2-2,5 kg) sağ gözlerine 0,05 ml 100 ng E. coli LPS intra oküler enjeksiyonla uygulanır. Tropicamide 1% LPS enjeksiyonundan önce ve sonra bir iki damla damlatılarak gözde midriyazis yapılarak, oftalmaskopla fundus muayene edilir. Sol gözler kontrol olarak kullanılabilir. Bu enjeksiyondan önce tavşanlar 50 mg/ml ketamine ve 20 mg/ml xylazine ile anestezi altına alınırlar. Intravitreal LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra sakrifiye edilecekler ve 72 saat sonra sakrifiye edilecekler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sakrifiye yapılırken aköz, vitreal ve serum örnekleri de toplanır. Aköz örnekler, ön kamaradan (27-30) gauge enjektörle sıvı alınarak gerçekleştirilir. Vitröz örnekler, (15-27) gauge iğne kullanılarak limbusun 2,5-3 mm arkasından vitröz dokudan elde edilir (Ozcimen et al., 2014). Serum örnekleri de toplanır ve hisopatolojik inceleme için her iki göz çıkarılıp %4 lük formaline alınır. Ön kamara dokularındaki histopatolojik değişiklikler literatürde tanımlandığı gibi skorlanır (Tilton et al., 1994).

1.3. Fare:

Daha önce yapılan çalışmalarda BALB/c farelerde üveit intavitreal enjeksiyonla başarıyla indüklenmiştir ve göz başına 15 ile 250 ng arasında denenmiş enflamatuvar hücrelerin göçünün gözlendiği fakat retinaya da çok fazla hasar vermeyen dozun 125 ng olduğu bulunmuştur (Yang, Smith, Damodar, Planck, & Rosenbaum, 2003) (125 ng LPS/1 L).

2. OTOİMMÜN ÜVEIT MODELİNİN İNDÜKLENMESİ

2.1. Fare:

- B6 fareler 200 µg Human interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) 1–20 ve son konsantrasyonu 1.5 mg/mL olacak şekilde *M. tuberculosis* H37RA içeren Complete Freund's adjuvant (CFA)'nın oluşturdukları 100 µl emülsiyon ayak ayasına ve kuyruk tabanına enjekte edilerek immünize edilirler (Zhao et al., 2014).
- Donör B6 fareler 200 µg IRBP1–20 ve 500 µg *M. tuberculosis* H37RA içeren CFA ve PBS'in (1:1) oluşturdukları 100 µl emülsiyon S.C. (ayak ayasına ve kuyruğa da enjekte edilebilir) olarak immunize edilirler. İmmünize donör farelerin dalak ve lenf

nodlarından drene edilen lenfositler 12. gün toplanır ve 48 saat boyunca 30 µg/ml IRBP1–20 ile kültürde aktive edilirler. Sonra non-aderent hücreler toplanır, yıkanır ve alıcı B6 farelere deneysel otoimmün üveiti indüklemek için (5×10^6 hücre/ 0,1 ml PBS) intravenöz enjekte edilir (Hsu, Mathew, Taylor, & Stein-Streilein, 2014).

Deneysel Otoimmün Üveit***in Skorlama Kriterleri (Xu et al., 2008).***

Skor	Retinal doku infiltrasyonları	Optic disk	Retinal damarlar	Yapısal hasarlar
1	1-4 küçük lezyonlar veya 1 liear lezyon	Minimal enflamasyon	Perivasküler cuffing* olmayan tıkalı damarlar	Retinal lezyon veya retinal atrofi <1/4 retinal alan
2	5-10 küçük lezyon ya da 2-3 linear lezyon	Hafif enflamasyon	Tıkalı damarlar ve 1-4 hafif cuffing	Retinal lezyon veya retinal atrofi <1/4-3/4 retinal alan
3	>10 küçük lezyon ya da >3 liear lezyon	Orta enflamasyon	>4 hafif cuffing ya da 1-3 orta cuffing	Çoklu küçük lezyonlarla birlikte pan-retinal atrofi veya <3 linear lezyon (scar)
4	Birbirine karışan Linear lezyon	Şiddetli enflamasyon	>3 orta cuffing >1 ciddi cuffing	Pan-retinal atrofi veya >3 linear lezyon (scar) veya birbirine karışan lezyonlar

* Damarın etrafında yoğun lenfosit veya plazma hücrelerinin toplanması enflamasyon veya bir immün reaksiyonun göstergesidir.

2.2. Sıçan:

- İnsan IRBP sekansından türetilmiş Peptitler (R14, R16, PDIRBP, R4T ve R4/R14 Polypeptide) kullanılabilir. Hayvanlara, S.C. olarak her iki arka ayağa total hacmi 100 µl olacak şekilde sırasıyla peptidler CFA'da emülsifiye edilerek enjekte edilir. (R14: 15 µg, diğer tüm peptidler 50 µg /hayvan dozunda kullanılır). Bu karışıma *Mycobacterium tuberculosis* strain H37RA de final konsantrasyonu 2,5 mg/ml olacak şekilde ilave edilir (Huber, Diedrichs-Mohring, & Wildner, 2015).
- Melanin-associated antigen (MAA) ile de indüklenen otoimmün üveit modeli mevcuttur (Fang, Yang, & Yang, 2014).

3. OVALBUMİNİN (OVA) İNDÜKLEDİĞI ÜVEIT

Üveit adoptif transferi modeli için OVA ile aktive edilen DO11.10 lenfositleri BALB/C farelerin (1.5×10^7 hücre/fare) kuyruk veninden enjekte edilir. Daha sonra alıcı farelere 100 µg OVA intravitreal enjekte edilir. 48 saat sonra intravitreal mikroskopla üveit oluşup oluşmadığı kontrol edilir (Z. Zhang et al., 2013).

KAYNAKLAR:

1. Bucolo, C., Marrazzo, G., Platania, C. B. M., Romano, G. L., Drago, F., & Salomone, S. (2014). Effects of topical indomethacin, bromfenac and nepafenac on lipopolysaccharide-induced ocular inflammation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology, 66*(7), 954-960. doi:Doi 10.1111/Jphp.12224
2. Eom, Y., Lee, D. Y., Kang, B. R., Heo, J. H., Shin, K. H., Kim, H. M., & Song, J. S. (2014). Comparison of aqueous levels of inflammatory mediators between toxic anterior segment syndrome and endotoxin-induced uveitis animal models. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 55*(10), 6704-6710. doi:10.1167/iovs.14-15051

3. Fang, I. M., Yang, C. H., & Yang, C. M. (2014). Chitosan oligosaccharides attenuate ocular inflammation in rats with experimental autoimmune anterior uveitis. *Mediators Inflamm, 2014*, 827847. doi:10.1155/2014/827847
4. Hoekzema, R., Verhagen, C., Vanharen, M., & Kijlstra, A. (1992). Endotoxin-Induced Uveitis in the Rat - the Significance of Intraocular Interleukin-6. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 33*(3), 532-539.
5. Hsu, S. M., Mathew, R., Taylor, A. W., & Stein-Streilein, J. (2014). Ex-vivo tolerogenic F4/80(+) antigen-presenting cells (APC) induce efferent CD8(+) regulatory T cell-dependent suppression of experimental autoimmune uveitis. *Clin Exp Immunol, 176*(1), 37-48. doi:10.1111/cei.12243
6. Huber, A., Diedrichs-Mohring, M., & Wildner, G. (2015). Spontaneously relapsing-remitting experimental autoimmune uveitis in rats allows successful therapeutic oral tolerance induction in ongoing disease. *Mol Immunol, 63*(2), 215-226. doi:10.1016/j.molimm.2014.07.009
7. Karim, M. J., Bhattacherjee, P., Biswas, S., & Paterson, C. A. (2009). Anti-inflammatory effects of lipoxins on lipopolysaccharide-induced uveitis in rats. *J Ocul Pharmacol Ther, 25*(6), 483-486. doi:10.1089/jop.2009.0134
8. Keles, S., Halici, Z., Atmaca, H. T., Yayla, M., Yildirim, K., Ekinci, M., . . . Bayraktutan, Z. (2014). The ocular endothelin system: a novel target for the treatment of endotoxin-induced uveitis with bosentan. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 55*(6), 3517-3524. doi:10.1167/iovs.14-14193
9. Lennikov, A., Kitaichi, N., Noda, K., Mizuuchi, K., Ando, R., Dong, Z., . . . Ishida, S. (2014). Amelioration of endotoxin-induced uveitis treated with the sea urchin pigment echinochrome in rats. *Mol Vis, 20*, 171-177.
10. Okumura, A., Mochizuki, M., Nishi, M., & Herbort, C. P. (1990). Endotoxin-induced uveitis (EIU) in the rat: a study of inflammatory and immunological mechanisms. *Int Ophthalmol, 14*(1), 31-36.
11. Ozcimen, M., Sakarya, Y., Ozcimen, S., Sakarya, R., Goktas, S., Iyisoy, S., . . . Erdogan, E. (2014). Clearance of Intravitreal Daptomycin in Uveitis-Induced Rabbit Model. *Curr Eye Res*, 1-6. doi:10.3109/02713683.2014.941072
12. Qin, Y. J., Chu, K. O., Yip, Y. W. Y., Li, W. Y., Yang, Y. P., Chan, K. P., . . . Pang, C. P. (2014). Green Tea Extract Treatment Alleviates Ocular Inflammation in a Rat Model of Endotoxin-Induced Uveitis. *Plos One, 9*(8). doi:ARTN e103995
13. DOI 10.1371/journal.pone.0103995
14. Qiu, Y. G., Shil, P. K., Zhu, P., Yang, H. X., Verma, A., Lei, B., & Li, Q. H. (2014). Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Activator Diminazene Aceturate Ameliorates Endotoxin-Induced Uveitis in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 55*(6), 3809-3818. doi:Doi 10.1167/Iovs.14-13883
15. Tilton, R. G., Chang, K., Corbett, J. A., Misko, T. P., Currie, M. G., Bora, N. S., . . . Williamson, J. R. (1994). Endotoxin-Induced Uveitis in the Rat Is Attenuated by Inhibition of Nitric-Oxide Production. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 35*(8), 3278-3288.
16. Xu, H. P., Koch, P., Chen, M., Lau, A., Reid, D. M., & Forrester, J. V. (2008). A clinical grading system for retinal inflammation in the chronic model of experimental autoimmune uveoretinitis using digital fundus images. *Experimental Eye Research, 87*(4), 319-326. doi:Doi 10.1016/J.Exer.2008.06.012
17. Yadav, U. C., Subramanyam, S., & Ramana, K. V. (2009). Prevention of endotoxin-induced uveitis in rats by benfotiamine, a lipophilic analogue of vitamin B1. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 50*(5), 2276-2282. doi:10.1167/iovs.08-2816

18. Yang, P. Z., Smith, J. R., Damodar, K. S., Planck, S. R., & Rosenbaum, J. T. (2003). Visualization of cell death in vivo during murine endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci, 44*(5), 1993-1997. doi:Doi 10.1167/Iovs.02-0582
19. Yu, S., Zhang, W., Yu, J., Feng, S., Guo, T., & Lu, H. (2014). Inhibiting effect of Radix Hedysari Polysaccharide (HPS) on endotoxin-induced uveitis in rats. *Int Immunopharmacol, 21*(2), 361-368. doi:10.1016/j.intimp.2014.05.016
20. Zhang, J., Zhao, F. F., Bai, S., Zheng, J., Zheng, P., & Dai, G. D. (2013). [Study on inhibitory effect of lycium pigment on lipopolysaccharide-induced uveitis in rats and its mechanism]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 38*(11), 1778-1782.
21. Zhang, Z., Liu, Q., Leskov, K. S., Wu, X., Duan, J., Zhang, G. L., . . . Rosenbaum, J. T. (2013). Roscovitine suppresses CD4+ T cells and T cell-mediated experimental uveitis. *Plos One, 8*(11), e81154. doi:10.1371/journal.pone.0081154
22. Zhao, S. Y., Guo, D. D., Bi, H. S., Cui, Y., Xie, X. F., Wang, X. R., & Li, J. (2014). Diverse Roles of Natural Killer T Lymphocytes in Liver and Spleen in Mice with Experimental Autoimmune Uveitis. *Inflammation, 37*(2), 581-592. doi:Doi 10.1007/S10753-013-9772-2

Rejeneratif Endodontik Tedavinin Tarihçesi ve Güncel Yaklaşımlar

Ayfer ATAV ATEŞ[1]

CHAPTER 26

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Hastanesi

Pulpa tedavilerinin amacı dişin fonksiyon görebileceği şekilde ağızda kalmasını sağlamaktır. Çürük veya travma nedeniyle hasar görmüş dişlerin canlılığını korumak da pulpa tedavisinin ana hedefidir. Özellikle gelişimi tamamlanmamış daimi dişlerde kök oluşumunun devamı için ve apikal kapanma için pulpa canlılığı çok önemlidir. Bu dişlerde travmaya bağlı pulpanın nekroz olması, kök gelişiminin duraksaması ile apeksin açık kalması ve kök kanal duvarlarının ince kalması gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (1). Kök gelişimi tamamlanmamış, nekroze dişlerin tedavisi, geleneksel olarak kalsiyum hidroksit $Ca(OH)_2$ ile apeksifikasyon yöntemi veya mineral trioxide aggregte (MTA) ile yapay bir apikal bariyer oluşturularak yapılır (2). İmmatur dişlerin anatomik zorlukları sebebi ile geleneksel kök kanalı tedavi tekniklerini bu dişlerde uygulamak zordur (3,4). Geleneksel apeksifikasyon tedavisinde, kanal içi ilaç olarak kalsiyum hidroksit kullanır. İmmatur dişler için bu başarılı bir tedavi yöntemidir, ancak tedavi süresinin uzun olması (ortalama 12 ay) , seans sayısının çok olması, uzun süreli $Ca(OH)_2$ kullanımı ile dentinin zayıflaması ve buna bağlı olarak kırılma riskinin artması gibi birçok dezavantaja sahiptir (5,6). Alternatif diğer yöntem, sızdırmazlık kabiliyeti iyi ve biyouyumlu olan mineral trioksit agregat (MTA) ile yapay bir apikal bariyer oluşturmaktır (7). Geleneksel apeksifikasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında, bu teknik daha az randevu gerektirir. Ancak her iki yöntemin dezavantajı, kök duvarının kalınlaşmasının veya kök gelişiminin devam etmemesidir (8). Bu sebeple rejeneratif ve biyolojik temellere dayalı bir tedavi arayışı doğmuştur (9). Rejeneratif endodontik tedavi adı verilen farklı yaklaşımlar geliştirilmekte ve bu tedavi sert doku birikimi ile kök kanal duvarlarında kalınlaşmayı sağlamayı ve kök gelişiminin devam etmesini desteklemeyi amaçlamaktadır (10, 11, 12). Zarar görmüş kök ve pulpa-dentin kompleksi hücreleri gibi dokuların fonksiyonlarını geri kazandırmak amacıyla gelişen uygulamalar bütünüdür. Bu tedavide dişi çevreleyen kemik iyileşmesinin sağlanması ve semptomların kaybolması, birincil hedef olarak belirtilmektedir. İkincil hedef ise istenen ancak zorunlu olmayan olarak tanımlanan dentin duvarlarının kalınlaşması ve/veya kök boyunun uzaması beklentisidir.

Geçmişten Günümüze Rejeneratif Endodontik Uygulamalar

Rejeneratif endodontinin geçmişi 1960'lı yıllara dayanmaktadır. 1961' de Ostby tarafından yapılan bir çalışmada apikal periodontitisli nekrotik, enfekte dişlerde revaskülarizasyon prosedürü uygulanmış ancak tam bir başarı sağlanamamıştır. Bu durum, o yıllarda kullanılan enstrüman ve materyallerin yetersiz olması ile ilişkilendirilmiştir (13). Daha sonraki yıllarda revaskülarizasyon tedavisinin başarısını değerlendiren birçok vaka raporu sunulmuştur (8,10,11,14,15,16,17).

Iwaya ve ark, kronik apikal periodontitisli nekrotik immatur mandibular ikinci premolara % 5 sodyum hipoklorit, %3 H_2O_2 ve ikili antibiyotik kombinasyonu ile revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. 30 aylık takip sonrası, kök kanal duvarlarının kalınlaştığını ve kök gelişiminin devam ettiğini rapor etmişlerdir (10).

Banchs ve ark, kronik apikal periodontitisli nekrotik mandibular ikinci premolara % 5,25 sodyum hipoklorit, klorheksidin ve üçlü antibiyotik kombinasyonu (siprofloksasin, Metronidazol ve Minosiklin) ile revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. İki yıllık takip sonrası, kök kanal duvarlarının kalınlaştığını ve kök gelişiminin devam ettiğini bildirmişlerdir (11).

Shah ve ark, akut kronik apikal periodontitisli 28 farklı dişe % 2.5 sodyum hipoklorit ve % 3 H_2O_2 ve formokresol, üçlü antibiyotik kombinasyonu ile revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. 0.5-3.5 yıllık izlem periyodu boyunca 14 dişin 8'inde dentin duvarların kalınlaşması belirgin olduğu, 10'unda ise kök uzunluğunun arttığı gözlenmiştir (14).

Chen ve ark. hem apikal periodontitisli hem de apikal apseli enfekte nekrotik pulpalı 20 dişe % 5,25 sodyum hipoklorit ve kalsiyum hidroksit ile revaskülarizasyon tedavisi

uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda diş kökünde beş farklı tip cevap oluştuğunu rapor etmişlerdir: Tip 1, kanal duvarlarının kalınlaştığı ve kök matürasyonunun devam ettiği; Tip 2, kök gelişiminin olmadığı kök ucunun künt şekilde kapandığı; Tip 3, kök gelişiminin devam ettiği fakat kök ucunun açık kaldığı; Tip 4, kanal boşluğunda aşırı kalsifikasyon olduğu; Tip 5, koronal MTA dolgusu ile kök ucu arasında sert doku bariyerinin oluştuğu durum olarak sınıflandırılmıştır (15).

Kottoor ve ark. immatür nekrotik pulpalı üst yan keser dişe % 5.25 NaOCl ile irrigasyon ve üçlü antibiyotik kombinasyonu (siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin) ile revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. 5 yıllık takip süreci sonucunda dentin duvarlarının kalınlaştığı, kök gelişiminin tamamlandığı ve apikal kapanmanın oluştuğu bildirilmiştir (16).

Raju ve ark, apikal periodontitisli immatur mandibular premolara %2. NaOCl, %2 CHX, üçlü antibiyotik kombinasyonu (siprofloksasin, metronidazol ve minosiklin) ile revaskülarizasyon tedavisi uygulamışlardır. Bir yıllık takip sonucunda, kök kanal duvarlarının kalınlaştığını ve kök gelişiminin devam ettiğini rapor etmişlerdir (8).

Nagaveni ve ark., immatür nekrotik dişin kök kanalını üçlü antibiyotik patı kullanarak dezenfekte ettikten sonra kanal içine trombositten zengin fibrin (PRF) kullanımı ile revaskülasyon tedavisi uygulamışlardır. Bir yıllık takip süreci sonucunda dentin duvarlarının kalınlaştığı, kök gelişiminin tamamlandığı ve apikal kapanmanın oluştuğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada pulpa canlılık testlerine pozitif yanıt vermiştir (17).

Rejeneratif endodontide adı geçen ve tedavi hedeflerinden biri olan revaskülarizasyon terimi dental travma literatüründen gelmektedir. Bazı travma olgularında kök formasyonu tamamlanmadan avülse olmuş dişlerin ototransplantasyon veya reimplantasyon sonrasında dişlerin kan dolaşımından yeniden beslendiği bildirilmiştir. İlk başarılı revaskülarızasyon vakası 2001'de bildirilmiştir (18). Revaskülarizasyon; kanal dezenfeksiyonunu ve kan pıhtısı oluşumu esasına dayanmaktadır. Başarılı pulpa rejenerasyonları kan damarlarının etkili ve hızlı formasyonuna bağlıdır. Bu nedenle kökün apikal çapı rejeneratif endodonti açısından büyük önem taşır. İmmatur dişler kan damarlarının oluşumu için daha uygun koşulları sağlamaktadır, ayrıca gelişimi tamamlanmamış dişler kök hücre açısından daha zengindir. Buna rağmen bazı çalışmalarda matur dişlerde rejeneratif endodontik tedavinin başarılı olduğu bildirilmiştir (19,20).

Revaskülarizasyon tedavisinde, enstrümantasyon kontrendikedir (16). Genellikle tedavi, kök kanallarının sodyum hipoklorid (21), klorheksidin (CHX) (11), NaOCl-CHX (17) veya NaOCl-hidrojen peroksit (% 3) (22) pasif irrigasyonu ile başlar. NaOCl ve CHX arasındaki etkileşimlerin, kanserojen olduğu bilinen parakloroanilini oluşturduğu bildirilmiştir (23). Bu nedenle Ding ve ark. (24) %5,25'lik NaOCl'in tek başına kullanımını önermiştir. Diğer yandan Nagata ve ark. sodyum hipoklorid ve klorheksidin etkileşimini azaltmak için %5 sodyum tiyosülfat ve bol miktarda serum fizyolojik kullanılmasını önermiştir (23).

Revaskülarizasyon tedavisinde, kanal içi ilaç olarak sıklıkla Hoshıno ve ark. (25) tariflediği üçlü antibiyotik pat kullanılır. Hoshino ve ark. (25), siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinin her birinin tek başına antibakteriyel etkinliğini test eden bir laboratuvar çalışması gerçekleştirmiştir. Bu ilaçların tek başına kök kanalının sterilizasyonunda etkili olmadığı ancak kombinasyon halinde kullanılması ile etkili sterilizasyon sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, Sato ve ark. siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan üçlü antibiyotik kombinasyonunun kök dentinin derin katmanlarındaki bakterilerin ortadan kaldırılmasında etkili olduğu, biyouyumlu olduğu ve pulpa-dentin kompleksinin fonksiyonel gelişiminin desteklenmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir (26). Diğer yandan bu antibiyotiklerin kullanımının minede renk değişikliğine (23,27), dirençli bakteri soylarının gelişmesine (27,28) ve alerjik reaksiyonlara (29) sebep olabileceğinden bahseden çalışmalar da mevcuttur.

Literatürde minede renkleşmeye minosiklinin sebep olduğu bildirilmiş ve renkleşmenin önlenmesi için minosiklin yerine amoksisilin, sefaklor, sefroksin, fosfomisin veya rokitamisin kullanılması ve patın mine sement sınırının altına yerleştirebilecek özel bir alet ile kullanılması önerilmiştir (23). Bunun aksine, kalsiyum hidroksit ve formokrezol aynı zamanda revaskülarizasyon prosedürlerinde intrakanal ilaçlar olarak, nekrotik, apikal periodontitisli ve apseli immatür daimi diş kanallarını dezenfekte etmek için etkili bir şekilde kullanılmaktadır (16).

Revaskülarizasyon tedavisinde kullanılan teknikler, irrigasyon maddeleri ve kanal içi ilaçlar farklılık göstermektedir. Revaskülarizasyon tedavisinin başarısında ana faktör, kök kanal sistemindeki mikroorganizmaların ve nekrotik dokuların ortadan kaldırılmasıdır (23,24). Diğer yandan vaka seçimi önemlidir. Bu tedavi yöntemi; gelişimini tamamlamamış (immatür), apeksi açık daimi dişlerin pulpa nekrozlarında uygulanmalıdır. Kök duvarında kırık riski nedeni ile enstrümantasyondan kaçınılmalıdır.

Revaskülarizasyon tedavisinde kök kanalının dezenfeksiyonu sonrası kan pıhtısı oluşturma yöntemi birçok araştırmacı tarafından desteklenmiştir (11). Çalışmalarda oluşturulan kan pıhtısının iskele görevi gördüğü ve hücrelerin büyümesini ve bu hücrelerin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasını tetikleyen faktörleri sağladığı ileri sürülmüştür (31). Kan pıhtısının sızdırmaz bir materyalle kapatılması çok önemlidir. Bu nedenle mükemmel bır sızdırmazlığa ve biyouyumluluğa sahip olan bir materyal ile kapatılmalıdır (11).

Revaskülarizasyon tedavisinden sonra dişlerin kök kanal boşluğunda üretilen dokunun histolojik özellikleri hakkında çok az bilgi vardır. Hayvan çalışmaları, kalın duvarlı olgularda iç dentin duvarı boyunca kanal içinde sement ve kemik benzeri doku ile dolduğunu göstermiştir (32). Revaskülarizasyon tedavisi sonrası, kanal içinde oluşan dokunun niteliğine yönelik daha fazla histolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Travma ve uzun süreli periapikal enfeksiyon hertwig epitelyal kök kınına ve apikal papillaya zarar verdiği için başarı şansı düşmektedir. Konvansiyonel radyograflarda görülen kalsifikasyonlar gerçek kalsifikasyon olmayabilir, bu sebeple CBCT ile kök gelişiminin devamlılığı değerlendirilmelidir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki revaskülarizasyon sonrası kanal içerisinde kemik, sement ve periodontal ligamente benzer dokular oluşmaktadır. Birebir pulpa dokusunun aynısı değildir. Sonuç olarak revitalizasyon sonrası CBCT ile takip edilen dişlerde kök kanal gelişimi öngörülemeyen tiplerde olmuştur ve genellikle rutin radyograflarda göründüğü gibi değilde düzensiz şekilde oluşmuştur (33).

GÜNCEL REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİ PROSEDÜRLERİ (AMERİKAN ENDODONTİ DERNEĞİ 4/1/2018)

Kök Gelişimi

1. Gelişimi tamamlanmamış ve cansız dişler
2. Koronal restorasyon için pulpa boşluğundan yararlanılması gerekmeyen dişler (post/kor yapımı gerekmeyen)
3. Uyumlu hasta/ uyumlu ebeveyn
4. Alerjik geçmişi olmayan, kullanılacak medikament ve antibiyotiklere alerjisi olmayan hasta (ASA 1 veya ASA2)

İlk Seans

1. 1Lokal anestezinin yapılması, rubber dam izolasyonu altında giriş kavitesinin açılması, kanal boyunun tespiti
2. İrrigasyon iğnesi kanal boyundan yaklaşık 1-2 mm kısa olacak şekilde yerleştirilerek

20 mL % 1,5 NaOCl ile 5 dakika yıkama (Periapikal alana taşırılmamaya özen gösterilmelidir. Bu sebeple yandan delikli enjektör, ucu kapalı enjektör veya EndoVac kullanılmalıdır)

3. 20 mL serum fizyolojik ve ya 20mL EDTA ile yıkanması
4. Kanalın paper point ile kurulanması
5. Kanalın içerisine kalsiyum hidroksit ya da üçlü antibiyotik patı gönderilmesi

(Üçlü antibiyotik patının içeriği: 1:1:1 Ciprofloksasin:Metranidazol: Minosiklin)

Üçlü antibiyotik patı dişte renkleşmeye sebep olduğu için minosiklin çıkarılarak ikili antibiyotik patı ile yada minosiklin yerine başka bir antibiyotik patı (Klindamisin,Amoksisilin ve ya Sefaklor) eklenerek kullanılması

6. Eğer üçlü antibiyotik patı kullanıldı ise mine sement birleşiminden uzakta konumlanmasına dikkat edilmelidir.
7. Geçiçi restorasyon ile restore edimesi

İkinci Seans (İlk Seansın 1-4 Hafta Sonrasında)

1. İlk seans sonrası hastanın ve dişin durumunu belirlemek
2. Vazokonstrüktörsüz bir anestezi (%3 mepivakain) ile anestezi, rubber dam izolasyonu
3. 20 mL EDTA ile irrigasyon
4. Paper point ile kurulama
5. Eğimlendirilmiş K tipi eğe ile kanal boyunu 2mm aşarak kanamayı sağlamak
6. Over enstrümantasyon ile kanamayı sağlamak yerine trombositten zengin plazma (PRP), trombositten zengin fibrin (PRF) ya da Autogous fibrin matrix (AFM) kullanılabilir.
7. Pıhtının üzerine rezorbe olabilen bir matrix (CollaPlug, Collacote, CollaTape) ve örtücü olarak beyaz MTA yerleştirmek

MTA'nın alternatifleri olan biyoseramikler ve trikalsiyum silikat simanlar düşünülebilir

8. 3-4 mmlik kalınlığında cam iyonomer ile restore etmek.

Estetik beklentinin yüksek olduğu durumlarda;

Anterior ve premolar dişlerde Collatape/Collaplug üzerine bonding uygulanarak kompozit rezinle restore edilmesi

Büyük azı dişlerinde ve kronlanması planlanan dişlerde Collatape/Collaplug üzerine 3 mm MTA yerleştirilerek Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman ve kompozit ile restore edilebilir.

Takip (6-, 12-, 24-ay)

Klinik ve Radyografik Değerlendirme

Hastanın ağrısı, şişliği, şikayeti ve fistülünün bulunmaması (genellikle ilk ve ikinci seans arasında görülmektedir)

Apikal radyolusensinin küçülmesi (genellikle tedaviden sonraki 6-12 arasında görülmektedir)

Kök kanal duvarlarının kalınlaşması (tedaviden 12-24 ay sonra kök kanal boyunun uzunluğunun artmasından önce görülmesi beklenmektedir)

Kök kanal uzunluğunun artması

Dişin canlılık testlerine pozitif cevap vermesi

İki yıldan sonra senede bir kontrol önerilir

CBCT; ilk değerlendirmede ve kontrol seanslarında önerilir.

Rejeneratif Endodontik Prosedürlerin

Birincil hedefi: Semptomların elimine edilmesi ve kemik oluşumudur.

İkincil hedef: Kök kanal duvarlarının kalınlaşması ve/veya kök kanal uzunluğunun artması (arzu edilen fakat gerekli olmayan bir kriter)

Linsuwanont ve ark'nın (33) çalışmasında bazı dişlerde kök uzunluğu ve kanal duvarı kalınlaşması olmasına rağmen periapikal lezyon büyümüştür. Bunu da kök kanalının gelişmesinin hertwig epitelyal kınının varlığına bağlamışlardır. Enfeksiyon varlığında bile bu sebeple kök olgunlaşması devam edebilmektedir. Bu sebeple bu ikincil hedeftir.

Üçüncül hedef: Canlılık testlerine pozitif cevap alınması (eğer başarılırsa, daha organize bir pulpa dokusunun işaretidir)

Rejenerative Endodontik Tedavi İçin Hücre Kaynakları

Endodontide rejeneratif prensiplerin uygulamaya aktarılması için kök hücreler, doku iskelesi, ve indükleyici morfogenetik sinyallerle iç içe bir bilim dalı olan doku mühendisliği uygulamalarından yararlanılmalıdır. Rejeneratif endodontik tedavinin immatur dişlerde başarılı olmasının sebebi apikal papilladaki mezenşimal kök hücreleridir. Kök hücre; kendi kendine devamlı bölünebilme yeteneğine sahip olan ve çeşitli doku hücrelerine farklılaşabilen özelleşmemiş hücredir. Kök hücrelerinin en önemli özelliği; kendini yenileme ve plastisitedir. Kendini yenileme; hücrenin farklılaşmamış safhasını sürdürüp çok sayıda hücre bölünmesi yapabilmesiyken; plastisite özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşma yeteneğidir (34,35). Bu apikal papillada bulunan kök hücreleri (SCAP) odontoblast benzeri hücrelere dönüşerek dentin yapımını sağlarlar. Bu hücreler hertwig epitel kök kını hücreleri (HERS) tarafından düzenlenirler. Mezenşimal hücrelerin başka bir türü de dental pulpa kök hücreleridir (DPSCs). Bunlar odontoblast benzeri hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler ve dentin/pulpa benzeri kompleksler oluşturabildikleri görülmüştür. Bu iki hücre birbirine benzer olmalarına rağmen bazı farklılıkları bulunmaktadır. Bu hücrelerin ikisi de kemik iliğinden elde edilen mezenşimal hücreler kadar osteo/dentinojenik farklılaşma yeteneğine sahip olmalarına rağmen adipojenik potansiyelleri de bulunmamaktadır. Bu iki hücrenin farklarını belirleyebilmek için aynı dişten izole edilerek değerlendirilmişlerdir. SCAP'ın proliferasyon oranı, hücre migrasyon aktivitesi, bromodeoksiüridin alım oranı (hücre çoğalmasının göstergesi), doku rejenerasyon kapasitesi daha yüksek bulunmuştur.

Miura ve ark. tarafından ise insan eksfoliye süt dişi kök hücreleri (SHED) izole edilmiştir. Plastisiteleri DPSC'lerinkine göre daha yüksektir. Osteojenik potansiyelleri diğer kök hücrelerden üstündür. Ancak belirgin bir pulpa-dentin kompleksi oluşturamadan mineralize doku meydana getirirler (36).

Rejeneratif endodontik tedavinin başarısını etkileyen faktörler

1. Başarıyı etkileyen faktörlerin başında ve en önemlisi kök kanalının dezenfeksiyonudur. Enfekte bir pulpa dokusunda rejenerasyon oluşması imkansızdır. Kök kanalı dezenfekte edilmiş ve giriş kavitesi sızdırmaz bir şekilde kapatılmış olan bir dişte rejenerasyon oluşması beklenir. Dezenfeksiyon için çok çeşitli medikamentler kullanılmaktadır (11).
2. İkinci faktör apeksin çapıdır (37,38) Açık apeksli dişler mezenşimal hücrelerin göçüne ve kök kanal boşluğunda yeni doku oluşuma izin verirler. Fang ve ark. (39) yaptıkları derlemede apikal çapların 1.0mm'den küçük olan dişlerin rejeneratif endo-

dontik tedavide başarılı olduğu, 0,5-1mm arasında olan apikal çapların ise en yüksek başarıya sahip olduğu bildirmiştir. Başka bir derlemede ise apikal açıklığın 1.1mm ve daha büyük olduğu olguların daha başarılı olduğu belirtilmiştir(40).

3. Üçüncü faktör ise hasta yaşıdır. Literatürde rejeneratif endodontik tedavi uygulanan hastalar genellikle adolesan çağda olup, 8-16 yaş arasındadır (11,40,41,42). Pek çok vaka raporunda 8 yaşından küçük ve 16 yaşından büyük hastalarda uygulanması önerilmez. Ancak 16 yaşın üzerinde olan hastalarda da başarılı vakalar bildirilmiştir. Süt dişerinde de bu tedavi prosedürü kalıcı dişlerin gelişim paternine zarar verebileceği için uygulanmamalıdır (40).

Revitalixazyon tedavisi apikal açıklığın geniş olduğu immatur dişlerde uygulanabilirken, kök kanallarının tam olarak oluştuğu ve apikal açıklığın daraldığı daimi dişlerde, kök kanal uzunluğu boyunca pulpa rejenerasyonu sağlamak oldukça zor olmaktadır. Bu durumda hücre çağırma ya da kök hücre esaslı doku mühendisliği yaklaşımları ile kök hücrelerinin, biyosinyal moleküllerin ve dokuya özgü ekstraselüler matriksi taklit eden doku iskelelerinin kullanılması daha uygun görülmektedir. Bu amaçla, son zamanlarda hücrelerin enkapsülasyonuna sebep olan, damarlanmayı ve odontojenik farklılaşmayı sağlayan büyüme faktörlerinin yapıya entegrasyonuna izin veren, fonksiyonel 3 boyutlu doku iskeleleri geliştirilmektedir. Bunlardan biri son zamanlarda rejeneratif endodontide kullanılmaya başlanan SynOss Puttydir. Bu ürün kalsiyum fosfat bazlı mineral parçacıklarını ve karbonat apatit içeren sığır tip 1 kollajeninden oluşturulmuş FDA onaylı bir iskelettir. Daha önce bazı çalışmalarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Histolojik veriler ile ilgili bilgilerden ilk defa 2019 yılında yayınlanan bir çalışmada bahsedilmiştir. SynOss Putty ile tedavi edilen dişlerde SynOss Putty kan pıhtısıyla birlikte kullanıldığında kök duvarlarında sement benzeri bir dokuyla kalınlaşma görülmüş ancak yalnız kullanığında periapikal bölgede lezyon tespit edilmiştir (43).

SONUÇ

Son yıllarda kök hücre çalışmalarının gelişmesiyle birlikte rejeneratif endodontik tedavi teknikleri ön plana çıkmış ve bu teknikler üzerinde çalışmalara ağırlık verilmiştir. Tüm kanal formasyonunun rejenerasyonuyla sonuçlanan yeni tedavi protokolleri uygulanmaya başlanmıştır ve bu tedaviler umut vericidir. Rejeneratif endodonti ile ilgili mevcut literatür değerlendirildiğinde farklı medikament ve tekniklerin kullanıldığı vaka serileri karşımıza çıkmasına rağmen uzun soluklu çalışmalar bunmamaktadır. Birçok olgu sunumunda rejeneratif endodontik tedavi yöntemlerinde prognozun apeksifikasyona kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir (40).

MTA ile apikal tıkaç oluşturma ve rejeneratif endodontik tedavi sonuçlarının karşılaştırılması için yüksek kaliteli, örneklem sayısı fazla, uzun süreli takip çalışmalarının sayısının artması gerekmektedir (44).

KAYNAKLAR

1. Jadhav, Ganesh Ranganath, Naseem Shah, and Ajay Logani. “Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series.” *Journal of conservative dentistry: JCD* 16.6 (2013): 568.
2. Rafter, Mary. “Apexification: a review.” *Dental Traumatology* 21.1 (2005): 1-8.
3. Mente, Johannes, et al. “Mineral trioxide aggregate apical plugs in teeth with open apical foramina: a retrospective analysis of treatment outcome.” *Journal of endodontics* 35.10 (2009): 1354-1358.

4. Al Ansary, Mohammad AD, et al. "Interventions for treating traumatized necrotic immature permanent anterior teeth: inducing a calcific barrier & root strengthening." *Dental Traumatology* 25.4 (2009): 367-379.
5. Sheehy, E. C., and G. J. Roberts. "Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review." *British dental journal* 183.7 (1997): 241.
6. Nosrat, Ali, Amir Seifi, and Saeed Asgary. "Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial." *Journal of endodontics* 37.4 (2011): 562-567.
7. Torabinejad, Mahmoud, and Masoud Parirokh. "Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part II: leakage and biocompatibility investigations." *Journal of endodontics* 36.2 (2010): 190-202.
8. Raju, S. Murali Krishna, and Sarjeev Singh Yadav. "Revascularization of immature mandibular premolar with pulpal necrosis-a case report." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 8.9 (2014): ZD29.
9. Hargreaves, Kenneth M., and Louis H. Berman. *Cohen's pathways of the pulp*. Elsevier Health Sciences, 2015.
10. Iwaya, Shin-ichi, Motohide Ikawa, and Minoru Kubota. "Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract." *Dental Traumatology* 17.4 (2001): 185-187.
11. Banchs, Francisco, and Martin Trope. "Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?." *Journal of endodontics* 30.4 (2004): 196-200.
12. Jung, Il-Young, Seung-Jong Lee, and Kenneth M. Hargreaves. "Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series." *Journal of endodontics* 34.7 (2008): 876-887.
13. Ostby, B. Nygaard. "The role of the blood clot in endodontic therapy an experimental histologic study." *Acta Odontologica Scandinavica* 19.3-4 (1961): 323-353.
14. Shah, Naseem, et al. "Efficacy of revascularization to induce apexification /apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study." *Journal of endodontics* 34.8 (2008): 919-925.
15. Chen, MY-H., et al. "Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures." *International endodontic journal* 45.3 (2012): 294-305.
16. Kottoor, Jojo, and Natanasabapathy Velmurugan. "Revascularization for a necrotic immature permanent lateral incisor: a case report and literature review." *International journal of paediatric dentistry* 23.4 (2013): 310-316.
17. Nagaveni, N. B., et al. "Revascularization induced maturogenesis of non-vital immature permanent tooth using platelet-rich-fibrin: a case report." *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 40.1 (2016): 26-30.
18. Plascencia, Hugo, et al. "Root canal filling after revascularization/revitalization." *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 40.6 (2016): 445-449.
19. D'mello, G., and L. Moloney. "Management of coronal discolouration following a regenerative endodontic procedure in a maxillary incisor." *Australian dental journal* 62.1 (2017): 111-116.

20. Lin, Louis M., et al. "Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report." *Journal of endodontics* 40.2 (2014): 291-295.
21. Hargreaves, Kenneth M., et al. "Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold?." *Pediatric dentistry* 30.3 (2008): 253-260.
22. Cotti, Elisabetta, Manuela Mereu, and Daniela Lusso. "Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: report of a case." *Journal of endodontics* 34.5 (2008): 611-616.
23. Nagata, Juliana Yuri, et al. "Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization." *Journal of endodontics* 40.5 (2014): 606-612.
24. Ding, Rui Yu, et al. "Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study." *Journal of endodontics* 35.5 (2009): 745-749.
25. Hoshino, E., et al. "In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline." *International endodontic journal* 29.2 (1996): 125-130.
26. Sato, I., et al. "Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ." *International endodontic journal* 29.2 (1996): 118-124.
27. Greenstein, Gary, and Alan Polson. "The role of local drug delivery in the management of periodontal diseases: a comprehensive review." Journal of periodontology 69.5 (1998): 507-520.
28. Slots, Jørgen. "Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy." Journal of periodontal research 37.5 (2002): 389-398.
29. Isik, S. R., et al. "Multidrug-induced erythema multiforme." Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 17.3 (2007): 196.
30. Alaçam T. Endodonti, 1. Baskı; Ankara, 2012.
31. Management of immatureteethbydentin-pulpregeneration: a recentapproach. Med Oral Patol Oral CirBucal. 2011;16: 997–1004.
32. Wang, Xiaojing, et al. "Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis." Journal of endodontics 36.1 (2010): 56-63.
33. Linsuwanont, P., P. Sinpitaksakul, and T. Lertsakchai. "Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs." International endodontic journal 50.9 (2017): 836-846.
34. Atala, Anthony. "Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends." Expert opinion on biological therapy 5.7 (2005): 879-892.
35. Brivanlou, Ali H., et al. "Setting standards for human embryonic stem cells." Science 300.5621 (2003): 913-916.
36. Miura, Masako, et al. "SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth." Proceedings of the National Academy of Sciences 100.10 (2003): 5807-5812.
37. Lovelace, Tyler W., et al. "Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure." *Journal of endodontics* 37.2 (2011): 133-138.
38. Kim, Jin Y., et al. "Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing." *Tissue Engineering Part A* 16.10 (2010): 3023-3031.

39. Fang, Yanjun, et al. "Influence of apical diameter on the outcome of regenerative endodontic treatment in teeth with pulp necrosis: a review." *Journal of endodontics* 44.3 (2018): 414-431.
40. Garcia-Godoy, Franklin, and Peter E. Murray. "Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth." *Dental Traumatology* 28.1 (2012): 33-41.
41. Shin, S. Y., J. S. Albert, and R. E. Mortman. "One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report." *International endodontic journal* 42.12 (2009): 1118-1126.
42. Chueh, Ling-Huey, and George T-J. Huang. "Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift." *Journal of endodontics* 32.12 (2006): 1205-1213.
43. Nosrat, Ali, et al. "Clinical, Radiographic, and Histologic Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Human Teeth Using a Novel Collagen-hydroxyapatite Scaffold." *Journal of Endodontics* 45.2 (2019): 136-143.
44. Torabinejad, Mahmoud, et al. "Regenerative endodontic treatment or mineral trioxide aggregate apical plug in teeth with necrotic pulps and open apices: a systematic review and meta-analysis." *Journal of endodontics* 43.11 (2017): 1806-1820.

Azol Bileşikleri, Biyolojik Aktiviteleri

İnci Selin DOĞAN[1]

İrem BOZBEY[2]

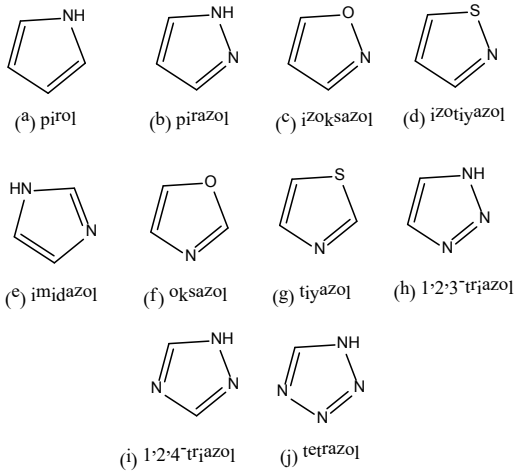
CHAPTER 27

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

[2] İnönü Üniversitesi

AZOL BİLEŞİKLERİNE GİRİŞ

Yapısında en az bir tane azot taşıyan, bir veya daha fazla heteroatom içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler **azol** olarak adlandırılır. En basit azol olan pirol **(a)** bir azot atomu içerir. 1. ve 2. konumda iki azot atomu; bir oksijen ve bir azot atomu; bir kükürt ve bir azot atomu içeren halkalar, sırasıyla, pirazol **(b)**, izoksazol **(c)** ve izotiyazol **(d)** olarak belirtilir. Azot atomları bu bileşiklerde 1. ve 3. konumda yer alır. Üç azot atomu içeren beş üyeli halka, 1,2,3-triazol **(h)** ve 1,2,4-triazol **(i)** olarak, dört azot atomu içeren beş üyeli halka tetrazol **(j)** olarak adlandırılır (Şekil 1) [1].

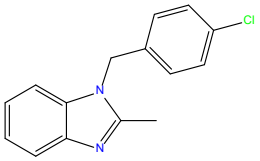


Şekil 1. Azol yapıları

A. AZOL BİLEŞİKLERİNİN TARİHÇESİ VE KLİNİKTE KULLANILAN AZOL GRUBU İÇEREN BİLEŞİKLER

Çiftçiliğin başlamasıyla birlikte, haşereler, yabani otlar ve bitki hastalıkları tarımın en önemli sorunlardan biri olmuştur. Tarımdaki görülebilir zararlılar olarak haşereler ve yabani otlar, görünmez olanlar ise pas ve küf/mantar hastalıklarıdır. Bitki hastalıklarının temel nedenlerinden biri olan fungusların (mantar hastalıklarının) tanımlanması ve bu hastalıklara karşı etkili olan Bordeaux karışımının 1880 yılında ve ditiyokarbamat ve ftalimid tipi (örneğin Captan) bileşiklerin 1930-40'lı yıllarda keşfedilmesi ile antifungal tedaviye başlanmıştır [1].

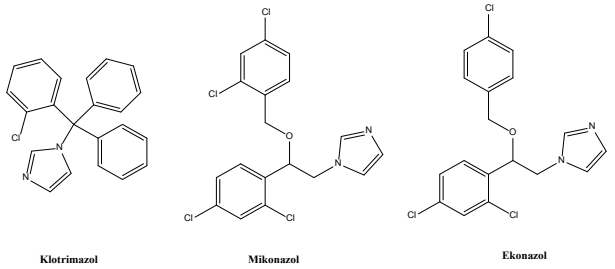
Azol bileşiklerinin antifungal aktivitesi, ilk olarak 1944'te hayvanlar ve mikroorganizmalardaki biyotin eksikliğini inceleyen Woolley adlı araştırmacı tarafından ortaya atılmıştır [2]. 1952'lerde ise Vanden Bossche, fenetilimidazol bileşiğinin, *Candida spp.*'de hücre zarının pürin alımını inhibe etmesi sonucu antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir [3]. 1959 yıllarında, Woolley'in çalışmasını inceleyen araştırmacılar sübstitüe benzimidazol türevlerinin antifungal aktivitesini çalışmışlar ve klinik denemelerini gerçekleştirerek ilk azol türevi, klorobenzil-imidazol yapısı taşıyan, "klormidazol"ü antifungal ilaç olarak piyasaya sürmüşlerdir [4,5].



Klormidazol

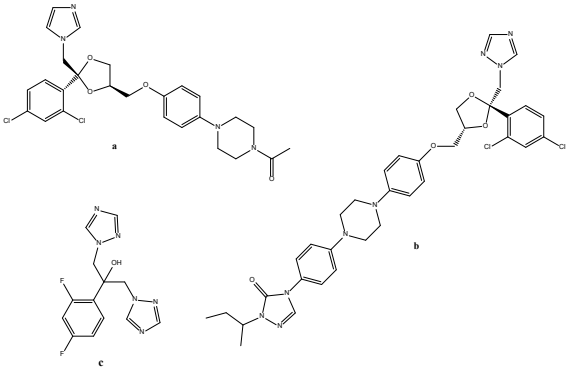
İki nitrojen içeren imidazoller (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol), ilk jenerasyon azollerdir. Ardından imidazollerde daha geniş etki spektrumu olan, üç nitrojen içeren birinci kuşak triazoller (flukonazol, itrakonazol) kullanıma girmiştir. Bu ilaçlar yaygın kullanılmasına rağmen, etki spektrumları, direnç gelişimi, toksisiteleri vb nedeniyle klinik kullanımlarında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır. Bunu aşmak için yeni bileşikler üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. İkinci kuşak triazol bileşikleri (vorikonazol, posakonazol, ravukonazol ve albakonazol, isovukonazol) dirençli ve başta *Aspergillus* türleri olmak üzere önemli fungal patojenlere karşı ümit verici olmuştur [6,7].

1960'ların sonunda imidazol türevi üç bileşik: klotrimazol (Canesten®), ekonazol (Tinagen®) ve mikonazol (Lotrimin®) literatürlere geçerek, tedavide kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 2) [8].



Şekil 2. Azol grubu ilk antifungal bileşik örnekleri

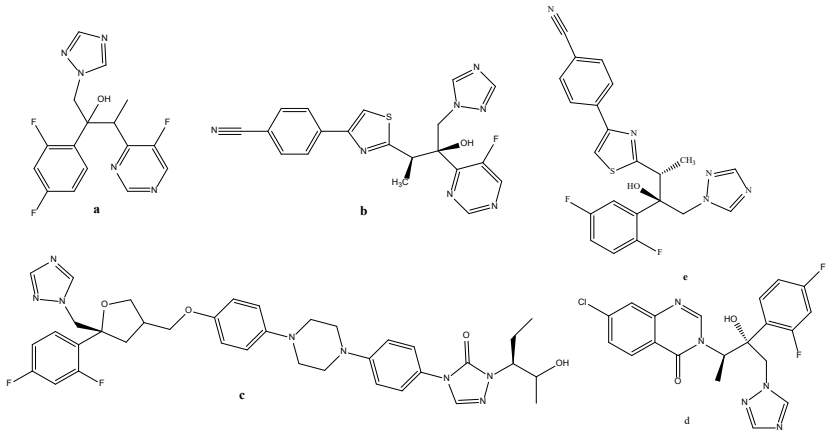
1979 yılında, Heeres ve ark. tarafından geliştirilen ketokonazol (Ketoral®) yeni bir antifungal ilaç olarak piyasaya sürülmüştür [9]. 1990 yılında triazol halkası taşıyan flukonazol (Flucan®), 1992 yılında ise itrakonazol (İtraspor®) klinik kullanıma girmiştir (Şekil 3) [10,11].



Şekil 3. Ketokonazol (a), İtrakonazol (b), Flukonazol (c)

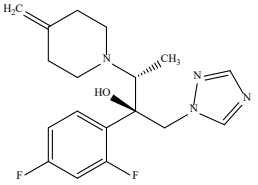
Vorikonazol (Vfend®) ve posakonazol (Noxafil®), sırasıyla 2002 ve 2006 yıllarında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bileşiklerdir [12]. Ravuko-

nazol, albakonazol henüz klinik denemeler Faz II aşamasında ve isavukonazol ise Faz III aşamasında olan bileşiklerdir (Şekil 4). [13-15].



Şekil 4. Vorikonazol (a), Ravukonazol (b) ve Posakonazol (c) albakonazol (d) isavukonazol (e)

Yeni nesil triazol halkası taşıyan Efinakonazol (Jublia®, henüz ülkemizde kullanıma girmedi) ise klinik kullanımı onaylanan son azol antifungallerdir [16].



Efinakonazol

B. BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Bu bölümde özellikle klinikte kullanılan ilaçlarda da sıklıkla bulunan azol grubu imidazol ve triazol taşıyan bileşiklerin biyolojik aktivitelerine yer verilmiştir.

B.1. İmidazol

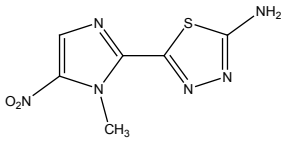
1. ve 3. konumlarında iki azot atomu bulunan düzlemsel beş üyeli heterosiklik aromatik bir halkadır; IUPAC tarafından 1,3-diazol olarak adlandırılır (şekil 1:e). Dipol momenti 3.61D olan, oldukça polar bir bileşiktir. Suda çok çözünür ve diğer polar solvanlarda da çözünür. İki eşdeğer tautomerik formda bulunur, proton iki azot atomundan herhangi birinde bulunabilir [17].

İmidazol, hem sentetik hem de doğal ürünlerin birçoğunda ana bileşen olarak, yararlı biyolojik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle büyük ilgi çekmektedir. Pürin, histamin, histidin ve nükleik asit başta olmak üzere birçok önemli bileşenin yapısında yer alır. İmidazol yapısı taşıyan ilaçların yüksek terapötik özellikleri, medisinal kimyacıları çok sayıda yeni kemoterapötik ajanın sentezlenmesine teşvik etmiştir [18]. Literatür araştırmaları, imidazol türevlerinin, antiviral, antiinflamatuar ve analjezik, antidepresan, antifungal ve antibakteriyel, antikanser, antitüberküloz ve antibakteriyel aktivite gibi çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiğini bildirmektedir [17,18].

B.1a. Antifungal ve Antibakteriyel Aktivite

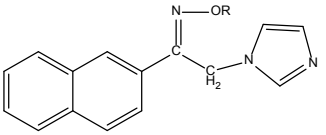
Azol grubu antifungal bileşiklerin etki mekanizması: fungus hücre membranının esansiyel hücre bileşeni olan ergosterolun biyosentezini lanosterol demetilazı inhibe ederek gösterirler [19].

İmidazol yapısı taşıyan bileşiklerin antifungal etki gösterdiği birçok çalışmada gözlenmiştir [20]. Masaru Ogata ve ark. [21], N,N`-sülfinildiimidazol ve monoimidazol kullanarak karbonil bileşiklerine imidazol grubu ekleyerek, 1-vinil imidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve antifungal aktivitelerine bakmışlar. Bir çalışmada, metronidazol ve ilişkili olarak 5-nitroimidazol türevi bileşiklerde nitro grubu içerenlerde anaerob bakterilere karşı aktivite gözlemişlerdir [22]. Başka bir çalışmada da, imidazol grubu taşıyan megazol bileşiğinin türevlendirilmesi ile, elde edilen bir grup bileşiğin, tripanosidal öncüsü olarak antiprotozoal etkili oldukları görülmüş [23].

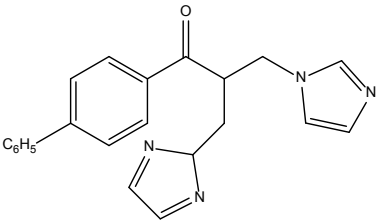


Megazol

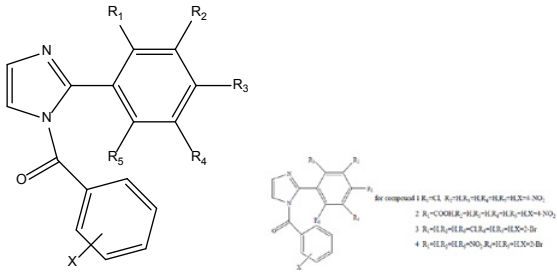
Bir çalışmada, oksikonazol bileşiğine benzer, imidazol yapısı ve oksim eter grubu taşıyan bileşikler (Bileşik 1-9) sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Oksim eter türevi imidazol yapısı taşıyan bu bileşiklerin funguslara ve *Gr(-)* bakterilere etkisiz oldukları, *S.aureus and E. faecalis*'e karşın etkin oldukları gösterilmiştir [24].



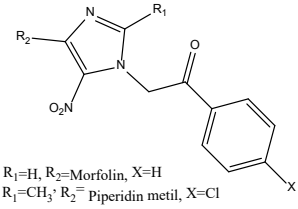
Zampieri ve ark., bis-imidazol türevlerini sentezlemişler (en aktif olan bileşik altta gösterilmiştir) ve antifungal, antimikobakteriyal aktivitelerine bakmışlardır. Tüm bileşiklerin mikonazol standardına göre *C.albicans* ve C.*glabrata*'ya karşın daha aktif bulunmuştur [25].



Sharma ve ark., 2-(sübstitüefenil)-1*H*-imidazol ve (sübstitüefenil)-[2-(sübstitüefenil)-imidazol-1-il]-metanon (bileşik 1-20) türevlerini sentezlemişler ve *Gr (+), Gr (-),* and fungus türlerine karşın antimikrobiyal aktivitelerine bakmışlardır. Norfloksasin standart olarak kullanılmış ve metanon köprüsü olan bileşiklerin daha aktif olduğunu bulmuşlardır [26].

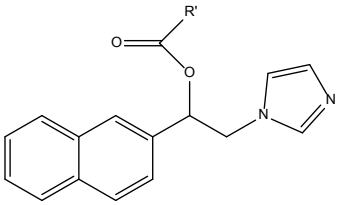


Olender ve ark., nitroimidazol türevi bir seri bileşik sentezlemiş ve *Sclerophoma pityophila'*a karşın standart beslenme metodu ile antifungal aktivitelerine bakmışlardır. Morfolin ve piperidin sübstitüenti taşıyan türevlerin en aktif bileşikler olduğu tespit edilmiştir [27].



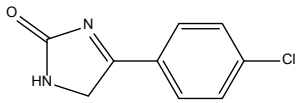
A R_1=H, R_2=Morfolin, X=H
B R_1=CH_3, R_2= Piperidin metil, X=Cl

Karakurt ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada, azol grubu antifungal bileşiklere yapı olarak benzeyen bir seri 2-(imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanol ester türevi (5a-h) bileşik sentezlemişler, antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. İmidazol halkası taşıyan bileşiklerin *Gr(+)* bakterilere karşın, *Gr(-)* bakterilerden daha aktif olduklarını ve bazı türevlerin *C.albicans'a* göre önemli antifungal aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir [28].

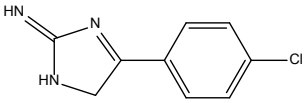


5a-h R': alkil, arilalkil

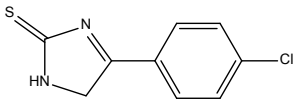
4-(sübstitüefenil)-1*H*-imidazol-2(5*H*)-on/tiyon/imin türevlerini sentezleyen bir grup araştırmacı, bileşiklerin *S.aureus, E.coli, Salmonella typhi, Proteus vulgaris'e* karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişler, klorlu türevlerin daha aktif olduğunu (bileşik 17-19) belirtmişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, sentezlenen tüm heterosiklik türevler P. vulgarius' e karşın aktif bulunurken, bileşiklerin en az aktivite gösterdikleri *S. aureus* olmuş ve *E. coli*'e karşın yüksek, *S. typhi*'e karşın ortalama aktivite gösterdikleri bulunmuştur [29].



17

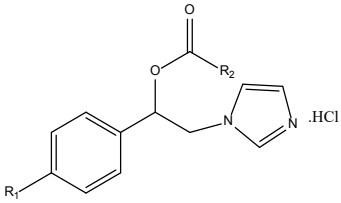


18



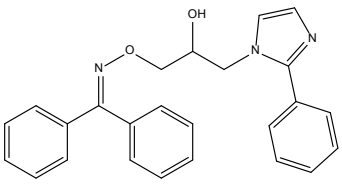
19

Doğan ve ark. [30], bir seri 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevi (1-30) bileşik sentezleyerek antifungal ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre bileşiklerin *Gr(+)* bakterilere karşın, *Gr(-)* bakterilerden daha aktif olduklarını ve *S.aureus and E.faecalis*'e karşın kayda değer aktivite gösterdiklerini; antifungal aktivite sonuçlarına göre bileşiklerin çoğunun *Candida* türü funguslara karşı standart bileşik olarak kullanılan flukonazole eşit veya daha yüksek antifungal aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır.

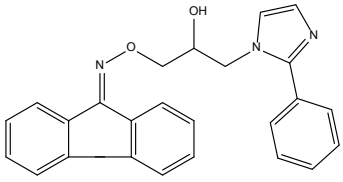


R_1: H/Cl R_2:alkil, arilalkil

Behrouz ve ark. [31], imidazol halkası içeren bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Benzofenon *O*-2-hidroksi-3-(2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)propil oksim (18b) ve 9*H*-fluoren-9-on *O*-2-hidroksi-3-(2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)propil oksim (18h) bileşikleri *C.albicans*, *C.krusei*, *Aspergillus niger* ve *Trichophyton rubrum'a* karşı standart bileşikler klotrimazol ve flukonazol gibi iyi aktivite göstermiştir.



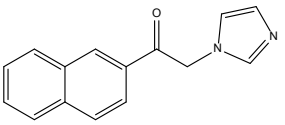
18b



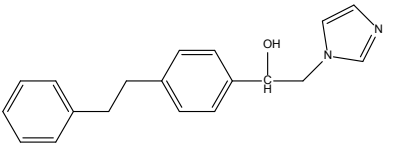
18h

B.1b. Antikonvülsan aktivite

Aril(alkil)azol grubu antikonvülsan bileşiklerin öncüsü olan nafimidon ve denzimol bileşiklerinin türevlendirilmeleri ile yeni bileşiklerin elde edildiği bir çok literatür çalışması bulunmaktadır.

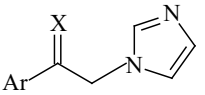


Nafimidon



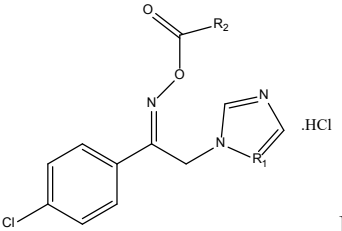
Denzimol

Aril(alkil)azol grubu bileşiklerin, yapılarında bir aril grubu (Ar), bir imidazol halkası ve iki halka arasında üzerinde keton, sekonder veya tersiyer alkol, eter, ester, etilen oksit, oksim eter ve amid gibi küçük oksijenli fonksiyonel gruplar (X) yer alan bir ara zincir bulunmaktadır [32].



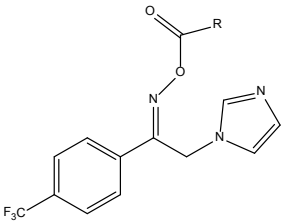
Yapısında azol grubu olarak imidazol taşıyan bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri incelendiğinde, bileşiklerin genel olarak subkütan metrazol (pentilentetrazol, ScPTZ, Sc-Met) testinde aktif olmadıkları ve maksimal elektroşok (MES) testinde daha aktif oldukları gözlenmiştir. Literatürde yer alan çalışmalarda, azol grubu olarak imidazol, ara zincirde küçük oksijenli fonksiyonel grup olarak alkol, alkol esteri, alkol eteri, oksim, oksim eter ve ester türevleri taşıyan bileşikler sentezlenmiştir [24, 28, 33-36].

Sarı ve ark. [35], 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)/2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon oksim türevi bir seri bileşik sentezlemiş, antimikrobiyal ve antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik 13, referans bileşik flukonazolden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca bu bileşiklerin antibiyofilm aktiviteleri test edilmiştir ve güçlü biyofilm inhibitör aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.



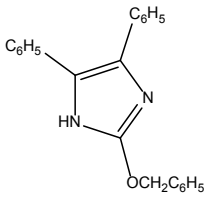
Bileşik 13

Bozbey ve ark. [36], 1-(4-trifloromet ilfenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon oksim ester türevi 21 yeni bileşik sentezlemiş, antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi, antifungal aktivitesinden daha yüksek bulunmuştur. Bazı bileşiklerin *S.aureus*'a karşı MIK değeri 4 µg/ml olarak bulunmuştur.



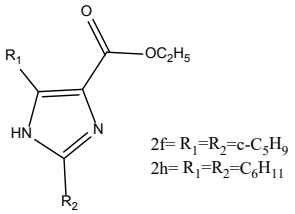
B.1c. Antiinflamatuar ve analjezik aktivite

Puratchikody ve ark., 2-sübstitüe-4,5-difenil-1*H*-imidazol türevi bileşikleri sentezlemişler ve antiinflamatuar aktiviteleri için karageninle-indüklenen pençe ödem testi uygulanmış ve indometazin referans olarak kullanılmış. En aktif bileşik aşağıda gösterilmiştir [37].



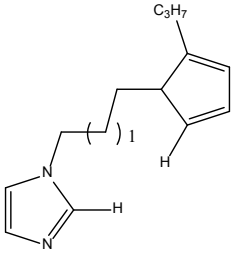
B.1d. Antitüberküler aktivite

Gupta ve ark. tarafından, sübstitüearil-1*H*-imidazol-4-karboksilik asit ve 3-(2-alkil-1*H*-imidazol-4-il)-propiyonik asit türevi bileşikler sentezlenmiş ve ilaç dirençli *M. tuberkülozis'e* karşın aktivitelerine bakılmıştır. En aktif bulunan bileşikler (a) a*şağıda* verilmiştir [38]. Pandey ve ark. yaptıkları *çalışmada*, bis-imidazol türevi bileşikleri sentezleyerek antitüberküloz aktivitesine bakmışlar ve en aktif türevi (b) olarak tespit etmişlerdir [39].



2f= R_1=R_2=c-C_5H_9
2h= R_1=R_2=C_6H_{11}

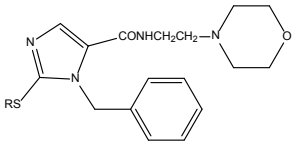
a



b

B.1e. Antidepressan aktivite

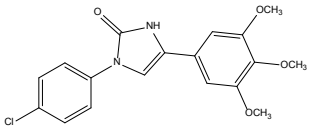
Hadizadeh ve ark., moklobemid analoglarını, bileşiğin fenil halkası yerine sübstitüe imidazol getirerek sentezlemişler ve porsolt yüzme testi kullanarak antidepresan aktivitelerini değerlendirmişler. Bileşik 7a-c referans bileşik olan moklobemidden daha aktif bulunmuştur [40].



a) R= CH_3
b) R= C_2H_5
c) R= $CH_2C_6H_5$

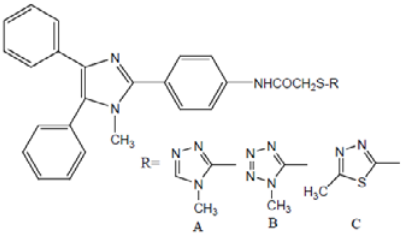
B.1f. Antikanser aktivite

Congiu ve ark., 1,4-diarilimidazol-2(3*H*)-on ve -tiyon *türevlerini sentezlemişler ve* antitümör aktivitelerine bakmışlardır. En güçlü etki gösteren bileşiğin formülü aşağıda gösterilmiştir [41].



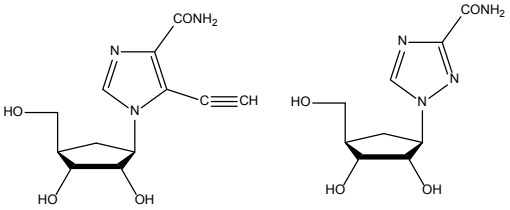
1-(4-klorofenil)-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-1*H*-imidazol-2(3*H*)-on

*Ö*zkay ve ark., imidazol-(benz)azol ve imidazolopiperazin türevlerini sentezlemişler ve cisplatin standartı ile karşılaştırarak antikanser aktivitelerine bakmışlardır. En aktif türevler (A-C) aşağıda verilmiştir [42].



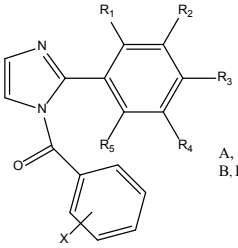
B.1g. Antiviral aktivite

De Clercq ve ark., bir seri 5-alkinil-1-β-D-ribofuranozilimidazol-4-karboksamid türevi bileşiğini sentezlemiş ve antiviral aktivitelerine bakmışlardır. Bu bileşiklerden etil grubu içeren türev (bileşik 1), ribavirine göre on kat daha etkili bulunmuştur [43].



Ribavirin

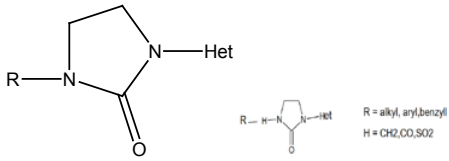
2009 yılında yapılan bir çalışmada, Ribavirin standardına karşın antiviral aktivitelerine bakılan 2-(sübstitüefenil)-1*H*-imidazol ve (sübstitüefenil)-[2-(sübstitüefenil)-imidazol-1-il]-metanon türevi bileşiklerden en aktif bileşik A ve B altta gösterilmiştir [27].



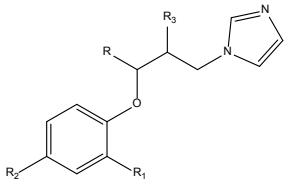
A, R_1=H, R_2=H, R_3=Cl, R_4=H, R_5=H, X=4-NO_2
B, R_1=H, R_2=H, R_3=NO_2, R_4=H, R_5=H, X=4-NO_2

B.1h. Antileshmanial aktivite

2002 yılında yapılan bir çalışmada, imidazolidin-2-on yapısı taşıyan bir grup bileşik sentezlenmiş ve leishmaniasis hastalığına karşı aktiviteleri incelenmiştir. Bu aktivite için, mevcut ilaç moleküllerinden ilk kuşak bileşiklerin (sodyum stiboglukonat, meglumin vb) oral olarak aktif olmaması ve uzun süreli tedavi gerektirmesi; ikinci kuşakların da (ketokonazol, itrokonazol, amfoteresin B vb) uzun dönem parenteral tedavi gerektirmesi ve toksisitelerinden dolayı yeni türevler araştırılmaya devam etmektedir [44].

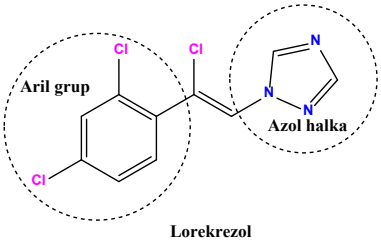


Bhandari ve ark., ariloksi alkil/aril alkil imidazol türevi bir seri bileşik (bileşik 1-18) sentezlemişler ve *Leshmania donovani'ye* karşın antileishmanial aktivitelerine bakmışlardır. Tüm bileşikler 10 µg/ml'de promastigotlara karşın %94–100 arasında inhibisyon, bileşiklerin 12 tanesi IC50 değerleri 0.47–4.85 µg/ml arasında amastigotlara karşı yüksek inhibisyon göstermiştir [45].



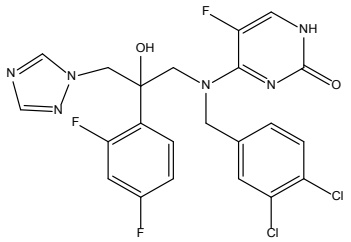
B.2. Triazol

Antimikrobiyal ilaç grubunun en önemli sınıfı olan, azol grubunun bir üyesi olan triazol, 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere iki izomerik forma sahiptir (Şekil 1: g ve h) [46]. Triazol yapısı taşıyan ilk ilaçlardan olan itrakonazolün keşfi, Janssen antifungallerinden mikonazol bileşiğinin sentezinden yola çıkılarak yapılmıştır [47]. Son yıllarda dikkat çeken aril(alkil)azol grubu triazol taşıyan bileşik lorekrezoldür [48].



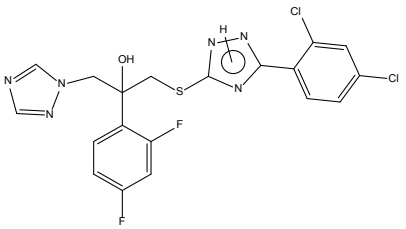
B.2a. Antimikrobiyal

Fang ve ark [49], 5-flusitozin ve flukonazol hibriti bir seri bileşiği antifungal olarak tasarlayıp, sentezlemişlerdir. Bu hibrit bileşiklerden 3,4-diklorobenzil hibrit bileşiği 7h, *C. albicans* ATCC 90023 ve klinik dirençli suş *C. albicans*'a karşı sırasıyla 0.008 ve 0.02 mM MİK değeri aktivite göstermiştir.

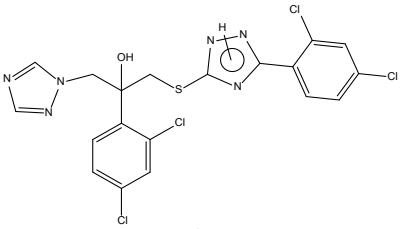


Bileşik 7h

Hashemi ve ark. [50], triazol halkası içeren flukonazol analoğu bileşikler sentezleyip, antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 5-(2,4-diklorofenil)triazol analogları 10h ve 11h bileşikleri, <0.01 ila 0.5-lg/mL MİK değerleri ile *Candida* türlerine karşı flukonazolden 4-256 kat daha fazla etki göstermiştir.

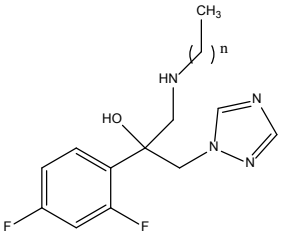


10h



11h

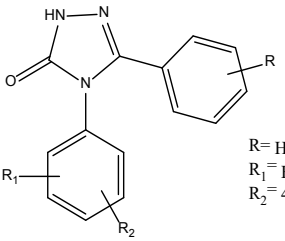
Chandrika ve ark. [51], flukonazol analoğu yeni bileşikler sentezlemişlerdir. Bileşik 7, 8, 9, 10 *Candida* suşlarına karşı iyi aktivite göstermiştir.



7: n=9
8: n=11
9: n=13
1: n=15

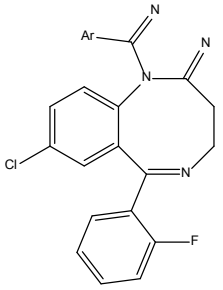
B.2b. Antikonvülsan

Shalini ve ark. [52], bir seri 4,5-difenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-on türevi bileşik sentezlemişler ve MES, scPTZ, sc sitrikin (scSTY) ve sc pikritoksin (scPIC) testleri ile antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir.

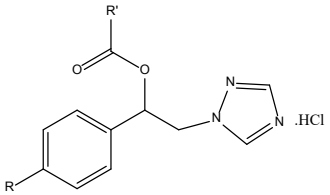


R= H, NO_2' NH_3' CH_3
R_1= H, 2-CH_3
R_2= 4-CH_3' 5-CH_3

Narayana ve ark. [53], 8-kloro-6-(2-florofenil)1-(aril)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepin türevi bileşikler sentezleyerek, antikonvülsan aktivitelerine bakmışlardır. 4 bileşiğin antikonvülsan aktivitesi referans ilaç diazepama göre daha iyi bulunmuştur.



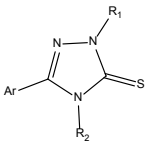
Doğan ve ark., 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada, nafimidone yapısından yola çıkarak sentezledikleri bir seri 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-triazol-1-il)etanol ester türevi (Bileşik $4a_{1-14}$, $4b_{1-14}$) bileşiklerin MES ve scPTZ testi ile antikonvülsan aktivitelerine bakmışlardır. Bileşikler genel olarak MES testinde daha aktif olarak ve tüm bileşikler MES ve/veya ScPTZ testlerinde, 30 mg/kg dozda nörotoksik etki göstermeksizin aktif bulunmuştur [54].



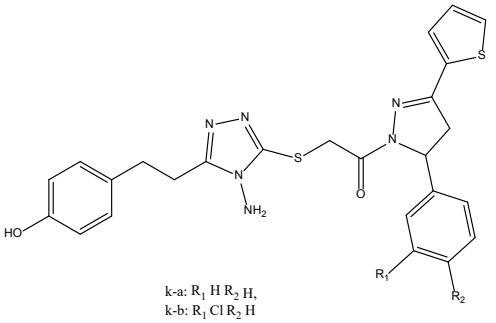
$4a_{1-14}$, $4b_{1-14}$

B.2c. Antidepresan aktivite

Kane ve ark., bir seri 5-aril-1,2,4-triazol-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşik sentezlemiştir. Triazole 5. konumdan bağlı haloaril gruplarında ve 2. ve 4. konumdan bağlı metil gruplarında aktivitenin daha iyi olduğu görülmüştür [55].

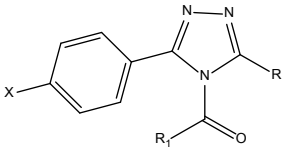


Kaplancıklı ve ark., triazolo-pirazolin türevi yeni bileşikler sentezlemiş, yüzme ve kuyruk testi ile antidepresan aktivitelerini incelemiştir. Bileşik k-a ve k-b, referans bileşik fluoksetine göre daha etkili bulunmuştur [56].

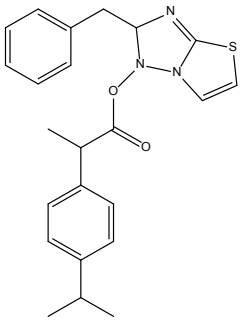


B.2d. Antiinflamatuar aktivite

Wade ve ark. [57], bir seri 1-açil-3-fenil-5-alkiltriazol bileşikleri sentezlemiş ve antiinflamatuar aktivite için farelerde aktif *Arthus* reaksiyon testini kullanmışlardır. En aktif bileşik 1-asetil-3-(4-klorofenil)-5-metil-1,2,4-triazol olarak bulunmuştur.

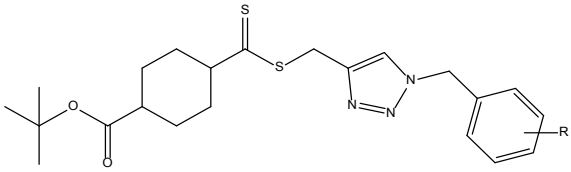


Tozkoparan ve ark. [58], bir seri 3-[1-(4-(2-metilpropil)fenil) etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşik sentezleyip, antiinflamatuar aktivitelerini ve gastrik ülserasyonlarını değerlendirmişlerdir. Bileşikler 200 mg/kg dozda güvenli bulunmuştur.



B.2e. Antikanser

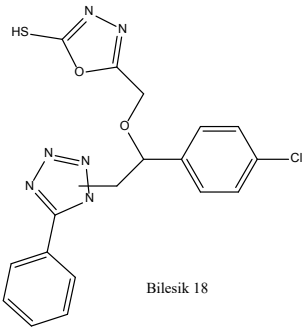
Duan ve ark. [59], 1,2,3-triazol-ditiyokarbamat türevi bileşikleri sentezlemişler, dört insan tümör hücre hattına (MGC-803, MCF-7, PC-3, EC-109) karşın antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik a ve b, geniş spektrumlu antikanser aktivite göstermiştir. Bileşik b, test edilen tüm insan kanser hücre hatlarına karşı 5-florourasilden daha etkili bulunmuştur.



R: a: *o*-F
b: *o*-Cl

B.3. Tetrazol

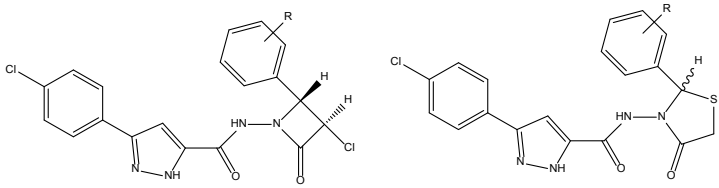
Rostom ve ark. [60], tetrazol içeren yeni bir seri bileşik sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Altı bileşik *C. albicans* ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı orta düzeyde antifungal aktivite göstermiştir. Bileşik 18 (MİK 6.25 lg/mL), *S. aureus*'a karşı ampisiline eşdeğer anti-*Gr (+)* aktivite göstermiştir.



Bilesik 18

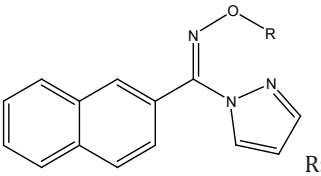
B.4. Pirazol

Pathak ve ark. [61], bir seri 3-(4-klorofenil)-4-sübstitüe pirazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküloz, bakteri ve mantar suşlarına karşı ise antimikrobiyal aktivitesine bakılmıştır. Bileşikler, iyi antimikrobiyal ve antitüberküler aktiviteye göstermiştir. En aktif çıkan bileşiklerin yapıları aşağıda verilmiştir.



R: 2Cl, 4Cl, 2OH, 4OH

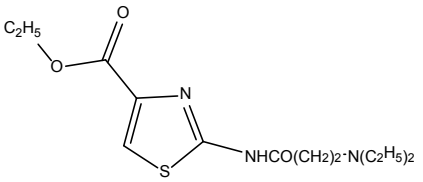
Özdemir ve ark. [62], yaptıkları bir çalışmada, bir seri (arilalkil)pirazol grubu taşıyan oksim eter türevi bileşik sentezlemiş ve antikonvülsan, antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Antikonvülsan aktivite sonuçlarına bakıldığında, metil, allil ve izobütil grupları olan oksim eterlerde 300 mg/kg dozda, 4 saatte antikonvülsan aktivite gözlenmiştir. Antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirildiğinde, bileşiklerde 12.5-50 µg/ml dozda antifungal aktivite gözlenirken, 100-800 µg/ml dozda antibakteriyel aktivite gözlenmiştir. En yüksek antifungal aktivite (12.5µg/ml), alkil grubu olarak metil ve izopropil içeren oksim eterlerde (1 ve 5) bulunmuştur.



R: alkil grupları

B.5. Tiyazol

El-Subbagha ve ark. [63], etil2-sübstitüeaminotiyazol-4-karboksilat türevi bileşikler sentezlemiş (Bileşik 1-20) ve *in vitro* antitümoral aktivitelerine, 60 insan tümör hücre hattında bakmışlardır. Etil 2-[3-(dietilamino)-propanamido]-tiyazol-4-karboksilat bileşiğinin (a) RPMI-8226 lösemi hücre hattına karşın 0.08 μM GI50 değeri ile çok aktif olduğu ve 38.3 μM GI (MG-MID) değeri ile tüm tümör hücrelerine karşın geniş bir spektrumda aktivitesi olduğunu bulmuşlardır.



a

SONUÇ

Azol grubu taşıyan bileşiklerle ilgili literatürde kayıtlı birçok çalışma bulunmaktadır. Biz bu derlemede, çok geniş bir spektrumda aktivite gösteren imidazol ve triazol taşıyan bileşiklerle ilgili literatür çalışmalarını derledik. Ancak son yıllarda tetrazol, tiyazol, pirazol içeren bileşikler de ilgi çekmeye başlamıştır. Bu azol grupları ve klinik çalışmaları ile ilgili çalışmalar yapmayı planlamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Palle, S. (2011). Studies Directed Towards The Synthesis of Azoles And Its Derivatives, Ph.D. Thesis, Jawaharlal Nehru Technological University, Faculty of Chemistry, India.
2. Woolley, D.W. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*,152,225-232.
3. Vanden, B. (1974). Biochemical effects of miconazole on fungi-I: Effects on the uptake and/or utilization of purines, pyrimidines, nucleosides, amino acids and glucose by Candida albicans. *Biochemical Pharmacology*, 23, 887-899.
4. Jerchel, D., Fischer, H., Fracht, M. (1952). Zur darstellung der benzimidazole. *Liebigs Ann Chem,* 575,162-173.
5. Seeliger, H. (1958). Pilzemmende Wirkung eines neuen Benzimidazol Derivatives. *Mykosen*, 1,162-171.
6. Gupta, A.K., Tomas, E. (2003). New antifungal agents. *Dermatologic Clinics*, 21, 565-576.
7. Maertens, J.A. (2004). History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*,10(1),1-10.
8. Fromtling, R.A. (1988). Overview of medically important antifungal azole derivatives.

Clinical Microbiology Reviews, 1(2),187-217.

9. Heeres, J., Backx, J.J., Mostmans, L.H., Van Cutsem, J. (1979). Antimycotic Imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22,1003-5.
10. Brammer, K.W., Farrow, P.R., Faulkner, J.K. (1990). Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Fluconazole in Humans. *Reviews of Infectious Diseases,* 12,S318-S26.
11. Espinel-Ingroff, A., Shadomy, S., Gebhart, R.J. (1984). In vitro studies with R51,211(itraconazole). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,*26(1),5-9.
12. Sabo, J.A., Abdel-Rahman, S.M. (2000). Voriconazole: A New Triazole Antifungal. *Annals of Pharmacotherapy,* 34(9),1032-43.
13. Aperis, G., Mylonakis, E. (2006). Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opinion on Investigational Drugs*,15,579-602.
14. Seifert, H., Aurbach, U., Stefanik, D., Cornely, O. (2007). In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against Candida bloodstream isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51,1818-1821.
15. Warn, P.A., Sharp, A., Denning, D.W. (2006). In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against Aspergillus spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57,135-138.
16. Peyton, L.R., Gallagher, S., Hashemzadeh, M. (2015). Triazole Antifungals: A Review. *Drug Today,*51(12),705-18.
17. Gupta, V., Kant, V. (2013). A review on biological activity of imidazole and thiazole moieties and their derivatives. *Science International*,1(7),253-260.
18. Shalini, K., Sharma, P., Kumar, N. (2010). Imidazole and its biological activities: A review. Der Chemica Sinica, 1(3),36-47.
19. Kayaalp O. (1995). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı. Ankara:Pelikan Yayıncılık.
20. Kumar, J.R. (2010). Review of imidazole heterocyclic ring containing compounds with their biological activity. *Pharmacophore*, 1(3),167-177.
21. Ogata, M., Matsumoto,H., Shimizu, S., Kida, S., Shiro, M., Tawara, K. (1987). Synthesis and antifungal activity of new 1-vinylimidazoles, *Journal of Medicinal Chemistry,* 30, 1348-1354.
22. Ehlhardt, W.J., Beaulieu Jr., B.B., Goldman,P. (1988). Nitroimidazoles: Highly bactericidal analogues of 5-Nitroimidazole drugs, *Journal of Medicinal Chemistry*, 31,323-329.
23. Chauvière, G., Bouteille, B., Enanga, B., de Albuquerque, C., Croft , S.L., Dumas, M., Périé, J. (2003). Synthesis and biological activity of nitro heterocyclic analogues to megazol a trypanocidal lead, *Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 427-440.
24. Karakurt, A., Dalkara, S., Ozalp, M., Ozbey, S., Kendi, E., Stables, J.P. (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 421-433.
25. Zampieri, D., Mamolo, M.G., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G., Fermeglia, M., Ferrone, M., Pricl, S. (2007) Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P450(14DM) by molecular docking and MM/PBSA method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 7444-7458.

26. Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., De Clercq, E., Balzarini, J. (2009). Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2347-2353.

27. Olender, D., Zwawiak, J., Lukianchuk, V., Lesyk, R., Kropacz, A., Fojutowski, A., Zaprutko, L. (2009). Synthesis of some N-substituted nitroimidazole derivatives as potential antioxidant and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 645-652.

28. Karakurt, A., Ozalp, M., Işık, S., Stables, J.P., Dalkara, S. (2010). Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18,2902-2911.

29. Dandale, S.G., Sonar, A.S., Solanki, P.R. (2012). Antimicrobial study of 4(substituted phenyl)-1*H*-imidazol- 2(5*H*)-one/thione/imine. *International Journal of Chemical, Environmental and Pharmaceutical Research,* 3, 47-51.

30. Doğan, İ.S., Saraç, S., Sarı, S., Kart, D, Gokhan, Ş.E., Vural, İ., Dalkara, S. (2017). New azole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies, *European Journal of Medicinal Chemistry,* 130,124-138.

31. Behrouz, S., Rad, M.N.S., Rostami, S., Behrouz, M., Zarehnezhad, E., Zarehnezhad, A. (2014). Design, synthesis, and biological activities of novel azole-bonded β-hydroxypropyl oxime O-ethers. *Molecular Diversity,*18,797–808.

32. Robertson, D.W., Krushinski, J.H., Beedle, E.E., Leander, J.D., Wong, D.T., Rathbun, R.C. (1986). Structure-activity relationship (arylalkyl)-imidazole anticonvulsants: Comparison of the (fluorenylalkyl)-imidazoles with nafimidone and denzimol. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29, 1577-1586.

33. Alagöz, M.A. (2011). Yeni nafimidon oksim ester türevi bileşiklerin sentezleri ve antikonvülsan aktiviteleri, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya.

34. Doğan İS. 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-il)etanol esterlerinin sentezi ve biyolojik etkileri üzerinde çalışmalar, Doktora tezi, 2012, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara.

35. Sari, S. (2018). (Arilalkil)azol yapısında yeni oksim ester türevleri üzerinde çalışmalar: Sentez, biyolojik aktivite ve moleküler modelleme, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara.

36. Bozbey, İ. (2018). Trifloroasetofenon oksim ester türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerindeki çalışmalar, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya.

37. Puratchikodya, A., Doble, M. (2007). Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1*H*-imidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,15,1083-1090.

38. Gupta, P., Hameed, S., Jain, R. (2004). Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents, *European Journal of Medicinal Chemistr*y, 39,805-814.

39. Jyoti, P., Vinod, T.K., Shyam, V.S., Vinita, C., Bhatnagar, S., Sinha, S., Gaikwad, A.N., Tripathi, R.P. (2009). Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3350-3355.

40. Hadizadeh, F., Hosseinzadeh, H., Motamed-Shariaty, V.S., Seifi, M., Kazemi, S. (2008). Synthesis and Antidepressant Activity of N-Substituted Imidazole-5-Carboxamides in Forced Swimming Test Model. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 7(1),29-33.

41. Congiu, C., Cocco, M.T., Onnis, V. (2008). Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 989-993.

42. Özkay, Y., Işıkdağ , I., Incesu, Z., Akalın, G. (2010). Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3320-3328**.**

43. De Clercq, E., Cools, M., Balzarini, J., Snoeck, R., Andrei, G., Hosoya, M., Shigeta, S., Ueda, T., Minakawa, N., Matsuda, A. (1991). Antiviral activities of 5-ehynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole- 4-carboxamide and related compounds. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35,679-684.

44. Robert, J.M.H., Sabourin, C., Alvarez, N., Robert-Piessarda, S., Le Baut, G., Le Papeb, P. (2003). Synthesis and antileishmanial activity of new imidazoline-2-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(7-8), 711-718.

45. Bhandari, K., Srinivas, N., Marrapu, V.K., Verma, A., Srivastava, S., Gupta, S. (2010). Synthesis of substituted aryloxy alkyl and aryloxy aryl alkyl imidazoles as antileishmanial agents *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20(1), 291–293.

46. Nath, P.S., Ashish, P., Rupesh, M. (2011) Triazole: A potential bioactive agent (synthesis and biological activity). *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 2(5), 1490-1494.

47. Johnson, D.S., Li, J.J. (Ed.). (2007). The Art of Drug Synthesis. New Jersey: John Wiley & Sons.

48. Wauquier, A., Fransen, J., Melis, W., Ashton, D., Gillardin, J.-M., Lewi, P.J., Clemen, G.V., Vaught, J., Janssen, P.A.J. (1990). Loreclezole (R 72 063): An anticonvulsant chemically unrelated to prototype antiepileptic drugs. *Drug Development Research,*19, 375-392.

49. Fang, X.-F., Li, D., Tangadanchu, V.K.R., Gopala, L., Gao, W.-W., Zhou, C.-H. (2017). Novel potentially antifungal hybrids of 5-flucytosine and fluconazole: Design, synthesis and bioactive evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27, 4964-4969.

50. Hashemi, S.M., Badali, H., Irannejad, H., Shokrzadeh, M., Emami, S. (2015). Synthesis and biological evaluation of fluconazole analogs with triazole-modified scaffold as potent antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 23, 1481–1491.

51. Chandrika, N.T., Shrestha, S.K., Ngo, H.X., Howard, K.C., Garneau-Tsodikova, S. (2018). Novel fluconazole derivatives with promising antifungal activity. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 26, 573-580.

52. Shalini, M., Yogeeswari, P., Sriram, D., Stables, J.P. (2009). Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones, synthesis and anticonvulsant activity of 4,5-diphenyl-2H-1,2,4-triazol3(4H)one. Biomedicine Pharmacotherapy, 63,187-193.

53. Narayana, B., Raj, K.K.V., Ashalatha, B.V., Kumari, N.S. (2006). Synthesis of some new substituted triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41,417-422.

54. Doğan, İ.S., Özdemir, Z., Sari, S., Bozbey, İ., Karakurt, A., Saraç, S. (2018). Synthesis, anticonvulsant activity, and molecular modeling studies of novel 1-phenyl/1-(4-chlorophenyl)-2-(1H-triazol-1-yl)ethanole ester derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 27,2171–2186.

55. Kane, J.M., Baron, B.M., Dudly, M.W., Sorenson, S.M., Staeg, M.A., Miller, F.P. (1990). 2,4-Dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ones as anticonvulsant agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33,2772-2777

56. Kaplancıklı, Z.A:, Özdemir, A., Tıran-Zitouni, G., Altıntop, M.D., Can, O.D. (2010). New pyrazoline derivatives and their antidepresaant activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4383-4387.

57. Wade, P.C., Vogt, B.R., Kissick T.P., Simpkins, L.M., Palmer, D.M., Millonig, R.C. (1982). 1-Acyltriazoles as Antiinflammatory Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*,25,331-333.

58. Tozkoparan, B., Gökhan, N., Aktay, G., Yeşilada, E., Ertan, M. (2000). 6-Benzylidenethiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-onessubstituted with ibuprofen: synthesis, characterizationand evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 35, 743–750.

59. Duan, Y.C., Ma, Y.C., Zhang, E., Shi, X.J., Wang, M.M., Ye, X.W., Liu, H.M., (2013). Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62,11-19.

60. Rostom, S.A., Ashour, H.M., El Razik, H.A., El Fattah Ael, F., ElDin, N.N. (2009). Azole antimicrobial pharmacophorebased tetrazoles: Synthesis and biological evaluation as potential antimicrobial and anticonvulsant agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 17,2410–2422.

61. Pathak, R.B., Parekh, H.H., Chovatia, P.T. (2013). Synthesis, antitubercular and antimicrobial evaluation of 3-(4-chlorophenyl)-4-substituted pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(15),5129-33.

62. Özdemir, Z. (2010). Yeni (Arilalkil)pirazol türevi oksim eterlerin sentezleri, antikonvülsan ve antimikromiyal aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Malatya.

63. El-Subbagha, H.I., Abadi, A.H., Lehmann, J. (1999). Synthesis and antitumor activity of ethyl 2-substituted-aminothiazole-4-carboxylate analogs. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*., 332,137-142.

Karaciğer İmmünolojisinden Bir Kesit

Sercan KAYA[1]

Tuba YALÇIN[2]

Murat BOYDAK[3]

CHAPTER 28

[1] Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi

[2] Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi

[3] Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi

Karaciğer, vücutta deriden sonraki en büyük organ ve bezdir. Ağırlığı yaklaşık 1500 gr'dır. Diyafragmanın altında abdominal boşlukta yerleşmiştir (Erbengi 1990, Ross ve ark. 2003). Safra kanalları yoluyla salgısını duedonuma boşalttığından ekzokrin, sentezlediği maddeleri kana doğrudan verdiğinde endokrin bir bez niteliğini taşır (Kalaycı 1986, Arslan 2008). Karaciğer, diyafram ve arka yüzünde abdominal duvar dışında tamamıyla periton denen zarla örtülü biçimdedir. Karaciğeri, altında ince bir bağ dokusu ve onun üstünde tek katlı yassı bir epitel türü olan mezotelyum ile en dıştan saran seröz yapıdaki bu zara visseral periton denir. Peritonun hemen altında karaciğeri çepeçevre saran elastik yapıdaki fibrillerden zengin bağ dokusuna glisson kapsülü denir. Hilustan içeriye giren glisson kapsülü karaciğeri lob ve lobüllere ayırmaktadır. Bunun sonucunda karaciğer, 1 mm çap ve 1-2 mm uzunluğa sahip yaklaşık 1 milyon lobüle ayrılmaktadır. Histolojik bir kesitte lobül yapıları, bal peteğini andıran yan yana sıralanmış düzensiz altıgen şeklinde gözlenmektedir. Domuz, kutup ayısı ve deve gibi canlılarda, lobülleri ayıran bağ dokusunun iyi biçimde geliştiğinden lobüller düzensiz altıgen şeklinde kolaylıkla ayırt edilirken insanlarda, 4 lobtan meydana gelen karaciğerde bu bölmeler çok fazla gelişmediğinden lobüllerin sınırları kolay kolay ayırt edilememektedir. Lobül içerisindeki bağ dokusu sadece retikulum liflerinden oluşmaktadır. Bu lifler karaciğerde sinüzoidler ve hücreler arasında yer alır ve karaciğerin parankimal dokusunu taşımakla görevlidir. Lobüllerin birbiriyle birleştiği alanlarda bağ dokusu artmakta ve üçgen şeklinde alanlar oluşmaktadır. Ven, safra duktusu ve arterin bulunduğu bu alanlara glisson üçgeni, Kiernan aralığı ya da portal alan denilmektedir (Ermiş 2012, Erkoçak 1982). Karaciğerin fonksiyonel birimi hepatik lobül ya da daha sık Rappaport'un tanımladığı şekliyle hepatik asinüs olarak bilinmektedir. Merkezi eksenden kanın aktığı terminal portal venül ve terminal hepatik arteriyol ile portal siteme şekillenen, asiner sinüzoid içine ve asinüsün periferinde birkaç terminal hepatik venüle boşalan düzenli, üç boyutlu bir yapıdır (Mills 2007). Vene yakınlığı dikkate alındığında asinüs hücreleri; periferik, ara ve santral zona ayrılır (Arslan 2008). Karaciğer hücrelerinin yaklaşık % 70'i hepatositlerden, %30'u parankim yapının dışındaki hücrelerden oluşmaktadır. Parankim yapının dışında kalan hücrelerin %50'sini endotel hücreleri, %20'sini Kupffer hücreleri oluştururken yaklaşık %1'inide hepatik stellat hücreleri (HSH ya da İTO) oluşturmaktadır (Racanelli ve Rehermann 2006).

1. KUPFFER'İN YILDIZ HÜCRELERİ

Hepatik makrofajlar ilk olarak 1876 yılında sinüsoid endotelyumun ayrılmaz bir parçası olarak tanımlayan ve başlangıçta "Sternzellen" (yıldız hücreleri) olarak adlandıran Carl Wilhelm von Kupffer tarafından gözlemlenmiştir (Wake 1989). 1898'de, birkaç yıllık araştırmadan sonra Tadeusz Browicz, bunları doğru bir şekilde, makrofajlar olarak tanımladı ve Kupffer-Browicz hücresi adını aldı, bunlar Kupffer hücreleri (KC) olarak da bilinir. Karaciğer, vücuttaki en büyük yerleşik makrofaj popülasyonunu içerir ve toplam yetişkin makrofajların ~% 80-90›ını ve normal yetişkin farelerde karaciğer parankimal dışı hücrelerin % 35›ini oluştururlar (Freitas-Lopes ve ark 2017). Yerleşik makrofajların doku parankimi içinde bulunduğu diğer organlardan farklı olarak, karaciğerde bu hücreler kan dolaşımına doğrudan temas eden sinüzoitler içinde yer alır (David ve ark 2016). KC'ler endotele yapışıktır, kan ve karaciğer parankimi bileşenleri arasında köprü görevi gören ekstra vasküler boşluğa (Dissé aralığı) uzanır. Ayrıca, KC ve endotelyal hücreler tarafından oluşturulan sürekli yapı, retiküloendotelyal sistemi oluşturur. Bu sistem portal dolaşım yoluyla gastrointestinal yoldan geçen partiküllere ve immünoreaktif materyale karşı ilk savunma hattı görevi görür ve bağırsak bariyeri fonksiyonunda en önemli bileşen olarak kabul edilebilir (Freitas-Lopes ve ark 2017).

1.1. Kökeni ve alt tipleri

Kupffer hücrelerinin, kemik iliğinden köken alan monositlerin kan yoluyla karaciğere taşınıp yerleşik makrofajlara dönüşmesi ilk kaynağını (ekstrahepatik) oluştururken patolojik ya da karaciğer doku kaybı gibi bazı durumlarda bu hücrelerin kendini yenileme hız ve güçleri önemli bir lokal kaynak olarak ikincil kaynağı oluşturmaktadır. Bunun sonucunda ekstra ve intrahepatik olmak üzere iki Kupffer hücre kaynağının olduğu belirtilmiştir (Bouwens 1986, Aktan ve ark. 2003).

Enflamatuar makrofajların, terminal farklılaşma aşamasına dayalı olarak, proinflamatuar M1 ve immünoregülatör M2 makrofajlar olmak üzere iki ana alt grubu vardır. Bu makrofajlar sitokin ve kemokin sekresyonu, lökosit adezyonu, fagositoz ve hücresel crosstalk gibi birden fazla işlevi yerine getirir (Wan ve ark 2013). M2 makrofajları fagositik aktivite, tümör ilerlemesi ve doku yeniden şekillenmesinde etki gösterir. M1 makrofajları ise yüksek proinflamatuar sitokin seviyelerinin, reaktif ara ürünlerin ve T yardımcı hücrenin etkisinin arttırılması ile karakterizedir (Grunhut ve ark 2018). Morfolojik, fonksiyonel ve doku lokasyon varyasyonlarına ek olarak, hepatik makrofajlar da heterojen bir fenotip popülasyonudur. Homeostatik koşullar altında, F4 / 80 + Kupffer hücrenin, fagositik aktiviteye sahip CD68+ ve sitokin üretim kapasitesine sahip CD11b+ olmak üzere iki alt kümesi bulunabileceği belirtilmiştir (Kinoshita ve ark 2010, Freitas-Lopes ve ark 2017). F4 / 80, fare mononükleer fagositlerinin temsili bir yüzey markerıdır. Stabil bir antijen olup genellikle diğer lökosit tiplerinde mevcut değildir (Kinoshita ve ark 2010). Bir C3b reseptörü olan CD11b, monositlerin/makrofajların, granülositlerin ve NK hücrelerinin yüzeyinde bulunur (Sanchez-Madrid ve ark 1983). CD68 (makrosialin) ayrıca Kupffer hücreleri de dahil olmak üzere makrofajların bir markeri olarak kullanılır. Bu antijen baskın olarak makrofajların sitoplazmasında lokalize olur (Smith ve Koch 1987) ancak aktivasyon üzerine hücre yüzeyinde eksprese edilir (Kinoshita ve ark 2010). Fare karaciğerindeki F4 / 80+ Kupffer hücreleri sitokin üreten CD11b+ hücreleri ve fagositik CD68+ hücrelerinden oluşmasına rağmen, tanımlanmamış bir CD11b- CD68- alt kümeside (% 30) mevcuttur. Ikarashi ve ark fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, karaciğer F4 / 80+ hücrelerini ve bunların farklı işlevlerini kapsayan CD32 (FcγRII) ekleyerek daha temel bir sınıflandırma göstermeyi amaçlamıştır. F4 / 80+ hücreleri arasında, hücrelerin% 50,% 40 ve% 30'u sırasıyla CD32+, CD68+ ve CD11b+ olup CD68+ hücrelerinin bir yarısını CD32+'nin sentezlediğini belirtmişlerdir. CD68+ ve CD32+ hücreleri, CD11b+ hücrelerinin aksine, fagositoz ile ilgili CRIg bulundurduğunu belirtmişlerdir. Staphylococcus aureus veya karaciğer metastatik EL-4 tümör hücreleri ile mücadelede, CD68+ alt kümesinin sistemik bakterisidal aktiviteye sahip olduğunu, CD11b+ alt kümesinin ise karaciğer antitümör bağışıklığı için önemli olduğunu belirtmişlerdir (Ikarashi ve ark 2013).

1.2. Temel Görevi

Kupffer hücrelerinin ana işlevi mikroorganizmalar, bağışıklık kompleksleri, endotoksinler, portal antijenler ve tümör hücreleri gibi patojenleri temizlemektir (Seki ve ark 2000). Karaciğerde özellikle Kupffer hücreleri tarafından bakteriyel temizlik, bakteriyemiye karşı konak savunması için çok önemlidir, çünkü kan dolaşımına giren bakterilerin% 70-80'i karaciğerde birikmekte olup bu hücreler ve aynı zamanda fagositik B hücreleri tarafından uzaklaştırılmaktadır (Seki ve ark 2012, Nakashima ve ark 2012). Kupffer hücreleri ayrıca patojenlerin fagositozundan sonra çeşitli proinflamatuar sitokinler (IL-12, IL-1, IL-18, TNF, vb.) ve süperoksit / ROS üretir ve T hücreleri ve diğer lenfositlere (NK hücreleri ve NKT hücreleri) antijenler sunarlar (Seki ve ark 2000, 2012). Kupffer hücreleri tarafından üretilen IL-6 ve TNF gibi sitokinler, Ig ile birlikte, Kupffer hücreleri tarafından bakterilerin opsonizasyonu ve fagositozu için hayati öneme sahip olan hepatositlerin akut faz proteinleri ve kompleman bileşenlerinin üretimini indüklerler (Seki ve ark 2000). Sağlıklı karaciğerde, KC düşük ve dengeli bir inflamasyon düzeyini korurken bu patojenleri

temizlemenin ikili işlevini yerine getirir. KC mikropları veya mikrop ligandlarını bağlamak için mikropla ilişkili moleküler yolları kullanır. KC, iki sınıfa bölünebilen patern tanıma reseptörleri (PRR) yoluyla çalışır; toll-benzeri reseptörler (TLR) ve NOD-benzeri reseptörler (NLR) (Takeuchi ve Akira 2010, Grunhut ve ark 2018). Bu reseptörler, patojen ile ilişkili moleküler paternler (PAMP) ve hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP) dahil olmak üzere, enflamatuar yolların aktivasyonuna yol açan tehlike sinyalleri tespit ederler. KC, bu mikropları fagositozla temizlemekten ve genel dolaşıma geçmelerini önlemekten sorumludur (Robinson ve ark 2016). Ayrıca, KC metabolik olarak aktive edilmiş sinyallerlede aktive edilebilir (Hotamisligil 2017). Karaciğer bölgesini optimal düzeyde kontrollü bir iltihaplanma seviyesinde tutarken mikropları temizler. Bu, vücudun geri kalan kısmını aşırı bir bağışıklık tepkisinden korur. KC lipopolisakkaride (LPS) yanıt olarak interlökin (IL) -10 dahil olmak üzere lipotoksisiteye yanıt vermek üzere anti-enflamatuar sinyaller üretir ve salgılar (Knoll ve ark 1995). Bu şekilde, KC tarafından dengeli bir cevap üretilir. Ek olarak, KC yüksek miktarlarda T hücresini baskılayıcı molekülleri ve düşük seviyelerde eş moleküler ifade ederek immünosupresyona katılır (Lang ve ark 2010, Grunhut ve ark 2018). KC, karaciğerde homeostazısın sürdürülmesi ve inflamasyonun yönetilmesinde rol alır. Apoptotik cisimlerin Kupffer hücresi içine nüfuz etmesi, sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanan bir sinyal kaskatını tetikleyip bununla birlikte Kupffer hücreleri apoptotik cisimlerin yutulması ve ölüm ligandları TRAIL ve Fas ligand ekspresyonunun arttınlmasından sonra proinflamatuar aracı TNF-α ‘yı salgıladığı belirtilmiştir (Canbay ve ark 2003).

TNF-α çoğunlukla karaciğer makrofajları tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. Karaciğer hasarının ve sistemik toksisitenin primer mediyatörüdür. Fulminan hepatik yetmezlik ve iskemi reperfüzyonunda içinde bulunduğu birçok karaciğer hasarında TNF-α’nın önemli görevler üstlendiği belirtilmiştir (Malhi ve ark 2006, Albayrak 2013). TNF-α aşırı agresif inflamatuvar sürecin başlatılmasında rol oynayarak hücre hasarının artmasına sebep olmanın yanında apoptozisi ve hücresel proliferasyonun uyarılmasını sağlayarak doku onarımında görev alan düzenleyici bir mekanızmadır (Albayrak 2013). Kupffer hücrelerinde salgılanan TNF-α, hücre poliferasyonu, diğer inflamatuvar mediatörlerin üretimi ve programlanmış hücre ölümüde dahil olmak üzere birçok hücresel yanıtı uyarmaktadır (Gandhi ve ark 2010, Albayrak 2013). Ayrıca TNF-α, karaciğer hücre nekrozuna, lökositlerin tutunma ve aktivasyonunun teşvikine, hepatosit ve Kupffer hücrelerinde IL-8 üretilmesinin uyarılmasına, nötrofillerde ise kemotaksise sebep olduğu bildirilmiştir. İlaçların sebep olduğu karaciğer hasarında üretilen TNF-α, İnterferonγ (INFγ), IL-β benzeri inflamatuvar sitokinlerin dokularda hasarın ilerlemesinde rol oynadıkları kanıtlanmıştır (Blazka ve ark 1996, Albayrak 2013).

2. KARACİĞERDE HÜCRELER ARASI İLETİŞİM

Kupffer hücrelerinden salgılanan sitokin ve monokinler önce bu hücreyi aktifleştirip ardından hepatositleri etkinleştirerek fonksiyonlarına yönlendirmektedir (Aktan ve ark 2003). Kupffer hücreleri ile hepatositler arasındaki iletişim reseptör aracılı iletiye dayanmaktadır. Genel olarak, Kupffer hücresinin karaciğer hücre biyolojisinde önemli bir rol oynadığı açıktır. Kupffer hücreleri ve hepatosit etkileşimlerinin mekanizmaları hakkındaki veriler iki geniş kategoriye ayrılmaktadır; Kupffer hücresi, toksik sinyallerin birincil hedefi olabilir ya da Kupffer hücresi hepatosit tarafından alınan toksik sinyale karşı karaciğerin genel cevabında bir aksesuar rol oynayabilir. Kupffer hücresi birincil hedefi oluşturduğunda, hepatositlerin hayatta kalması, proliferasyonu ve fonksiyonunu etkileyen inflamatuar mediatörlerin salınması görevini üstlenir. Kupffer hücrelerinden salınan düşük sitokin seviyelerinin, hayatta kalma sinyalini oluşturduğunu, hepatositlerin hücre ölümüne karşı korunduğunu ve bazı durumlarda proliferasyonu uyardığını göstermektedir. Kupffer hücre medyatörlerinin aşırı veya uzun süreli salınması, koruyucu bir mekanizmayı zarar verici bir yanıtla değiştirebilir. Bu bağlamda çok bilgilendirici olan bir

deney, tümör nekroz faktörü a (TNF-a)' nın hepatositlere karşı bir hayatta kalma sinyali olduğudur (West ve ark 1999), ancak protein sentezi inhibe edilirse güçlü bir ölüm sinyali haline gelir (Roberts ve ark 2007).

Kanın temizlenmesinde önemli bir rol oynamanın yanı sıra Kupffer hücreleri, karaciğerin hem birincil hem de ikincil listeriyel enfeksiyonlarına karşı konak direncinde önemli bir faktördür (Samsom ve ark 1997). Kupffer hücreleri, organizmaların fagositozu ve öldürülmesiyle doğrudan ya da dolaylı olarak diğer hücre popülasyonlarının biyolojik tepkisini destekleyerek karaciğerdeki Listeria proliferasyonunu inhibe edebilir. Gerçekten, Kupffer hücreleri, hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1; CD54) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1; CD106) eksprese edebilir ve interlökin 1b (IL-1b), IL-6, tümör nekroz faktörü a (TNF-a), nitrik oksit (NO) ve lökotrienler gibi çeşitli çözünebilir faktörler üretebilir, hepsi nötrofillerin infiltrasyonunu, lokalizasyonunu ve/veya antimikrobiyal aktivitesini artırabilir (Essani ve ark 1995). Aktive edilen nötrofiller çeşitli sitokinler (IL-1b, IL-6 ve TNF-a), kemokinler [makrofaj enflamatuar protein la (MIP-la), MIP-1band MIP-2] ve diğer çözünür faktörler (lökotrien B4) üretebilir, hem yerleşik hem de göç eden hücre popülasyonlarının faaliyetlerini düzenleyebilirler. Yapılan çalışmalar, göç eden nötrofillerin ve Kupffer hücrelerinin etkileşiminin, karaciğer tarafından temizlenen bakterilere karşı, doğal konakçı savunmasında kritik bir bileşen olduğunu göstermiştir. Nötrofillerin ve Kupffer hücrelerinin etkileşimi, endotoksemi, septisemi ve iskemi ile ilişkili patolojiye ve karaciğerin reperfüzyonunda rol oynayan önemli bir faktördür (Stephen ve ark 1998).

3. KARACİĞER HASTALIKLARI

3.1. Karaciğer fibrozisi

Karaciğerde fibrozise sebep olan faktörler konjenital ve kazanılmış olmak üzere ikiye ayrılır. Konjenital sebepler (Wilson hastalığı, hemakromatozis, metabolik hastalıklar, α1 antitripsin eksikliği) ender görülmekle birlikte erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve hızlı ilerleyen süreçten dolayı indeks ve dolaylı belirteçlerle incelenme ve takip aşamasına gelmeden genellikle biyopsi ile tanı konulmaktadır (Carey ve Carey 2010). Kazanılmış fibrozis ise, bir dizi patojen ve toksik faktöre, farklı seviyelerde maruz kalma neticesinde ortaya çıkmaktadır. Kolestaz, uzun süreli aşırı alkol tüketimi, kronik viral hepatitler, demir veya bakır birikimi ve NAFLD varlığıda bunlara örnek olarak sayılabilir (Baranova ve ark 2011). Kazanılmış karaciğer fibrozisinin en çok kronik viral hepatitlerde (HBV ve HCV) genellikle portal alanda başladığı belirtilmiştir (Kayadibi ve Sertoğlu 2014).

Hepatosellüler hasar sonucunda Kupffer hücrelerinin ve hepatositlerin salgıladıkları faktörlerle aktifleşen HSH proliferasyonu, kontraktilite ve fibröz matriks üretimi yapabilen myofibroblasta dönüşmektedir. HSH aktivasyonu iki aşamada gerçekleşmektedir. ilk aşamada karaciğerde gelişen hasar apopitotik cisimler, lipopolisakkaridler, oksidatif stres ve parakrin uyarı yolu ile başlamaktadır. Uyarılmış hücreler çeşitli sebeplerle apoptoza uğremakta veya iyileşerek normale dönmekte ya da ikinci aşamaya geçmektedir. Bu safhada kontaktilite, proliferasyon, değişken matriks yıkımı, fibrogenezis, lökositlerde sitokin salınımı, HSH kemotaksisi ve retinoid kaybı benzeri değişiklikler gözlenirken, fibrozisin ilerlemesi ve bunun sonucunda da ekstesellüler matriksin arttığı görülmektedir (Friedman 2008). Karaciğerde fibrozis inflamasyonun sınırlandırılmasını sağlamak için başlatılır. Zamanla hasara sebep olan faktörün ortadan kalkmasıyla oluşan fibrotik yapı iyileşmenin gerçekleşmesiyle birlikte matriks proteinazları aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Hepatoselüler hasar veya kronik viral enfeksiyonun devam etmesi halinde fibrozis patolojik seviyeye ulaşmakta ve aşırı miktarda fibröz bağ doku birikiminin meydana gelebileceği belirtilmiştir. Bu sürecin devam etmesi halinde karaciğer parankimal yapısını ve sonuç olarakta işlevini bozabileceği bildirilmektedir. Kronik karaciğer hastalığının ilerlemesiyle karaciğer fibrozisine nodül ve septa oluşumlarıda eklenebilmekte ve portal kan akımı-

nın sekteye uğramasıyla portal hipertansiyon ve siroz oluşumu ile sonuçlana bilmektedir. Tüm bunların sonucunda hepatosellüler rejenerasyonun devamlı uyarılmasıyla hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilmektedir. Ancak hepatik fibrozisin hatta sirozun erken döneminde fark edilmesiyle bu sürecin fibrotik yanıtın baskılanmasıyla tersine çevrilebileceği belirtilmiştir (Schiff ve ark 2011, Chang ve ark 2010, Kayadibi ve Sertoğlu 2014).

3.2. Karaciğer Enflamasyonu

Kupffer hücreleri karaciğerin enfeksiyonlarına karşı savunmada yer alır. Konak savunmasındaki başlıca rolü ve karaciğer enfeksiyonunun prognozu, sepsisin deneysel modellerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kolios ve ark 2006). Karaciğer bir taraftan konak savunmasında rol oynayan hücrelerin aktivitelerini düzenlemekte diğer taraftan da endotoksinlerin, sepsise neden olan bakterilerin, sepsis sırasında oluşan vazoaktif maddelerin klirensini, detoksifikasyonunu sağlamaktadır. Sepsiste karaciğer, hem enflamatuvar mediyatörlerin kaynağıdır, hem de bu mediyatörlerden etkilenen hedef organdır (Bayraktar 2013). Karaciğerin iki taraflı bu rolü iki farklı mekanizmayla açıklanabilir. Birinci mekanizma, tüm kardiyak debinin % 25' ine yakını ile karaciğerin kanlanmasıdır. Bu akım splankinomezenterik alandan kaynaklanmaktadır ve bu alan sepsiste meydana gelen bakteriyel translokasyon ve vazokonstrüksiyondan en fazla etkilenen yerdir. İkinci mekanizma ise, hepatositler, Kupffer hücreleri ve endotelyal sinüzoidal hücrelerin oluşturduğu karaciğerin heterojen hücresel yapıya sahip olmasıdır. Bu hücreler antienfeksiyöz, bağışıklık ve metabolik rollere sahiptir. Karaciğer, ağır enfeksiyonlara karşı sistemik yanıtta çok önemli düzenleyici bir rol oynamaktadır. Yapısında bulunan çok sayıdaki makrofajlarla, kanı bakteri ve endotoksinlerden temizleyebilir ve sistemik enflamatuvar bir yanıt başlatabilmektedir (Mete 2006). Sepsis tarafından meydana gelen karaciğer disfonksiyonunu primer ve sekonder bozukluk olarak iki gruba ayırabiliriz. Karaciğer primer disfonksiyon, resüsitasyon ve şok sonrasında gelişen ve sistemik ya da mikrosirkülatuvar bozukluk ile ilişkili ortaya çıkmaktadır. Primer hasar dolaşımın bozulduğu ilk saatlerde başlamaktadır. Bunun neticesinde genellikle hepatik aminoasit ve laktat klirensi, glikojenoliz ve glikoneogenezde azalmanın ardından hipogliseminin oluştuğu belirtilmiştir. Hepatositlerde ani mitokondriyal ve hücresel hasarlar, serum aminotransferaz enzim düzeyinde artış ile kendini göstermektedir (Bayraktar 2013). Karaciğer sekonder disfonksiyonunun (kolestaz) ise, endotoksinlerin veya bakterilerin indüklediği enflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesiyle geliştiği belirtilmiştir. Etiyolojiye bakılmaksızın, enflamasyonun neden olduğu kolestaz, endotoksin ve/veya endotoksinlerin indüklediği çeşitli IL ve TNF-α'nın kolestatik etkileriyle bağlantılıdır. Endotoksinler dolaşıma genellikle karaciğer dışı periferik enfeksiyon bölgesinden geçmektedir. Hatta sepsis ve bakteremi olmaksızın da makrofajlar tarafından sitokin salınmasıyla kolestaz gelişebilmektedir (Bayraktar 2013).

Viral hepatitte KC' nin rolü tam olarak anlaşılmamasına rağmen immün tanıma ve virüsün viral replikasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanan pro-inflamatuar mediatörlerin üretimi, anti-viral ve anti-inflamatuar yanıtı daha da arttıracak olan diğer immün hücrelerle etkileşimi ve komşu hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanan virüsün bağlanması ve/veya alınması dahil olmak üzere, KC'nin olası birkaç viral rolü sayılabilir. KC'nin bu bağışıklık aktive edici rolleri, enfeksiyon sonrası erken evrelerde HBV ve HCV ile mücadele etmek için yararlıdır, ancak aynı zamanda kronik viral hepatit sırasında doku hasarı, fibroz, siroz ve HCC'nin oluşmasında da rol oynayabileceği belirtilmiştir (Boltjes ve ark 2014).

3.3. Alkolsüz Steatohepatit (NASH)

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) bir alt tipi olan alkolsüz steatohepatit (NASH), dünya genelinde en sık görülen karaciğer hastalıklarından biridir. NAFLD histolojik olarak ikiye ayrılır: alkolsüz yağlı karaciğer ve NASH. Dünya çapında NAFLD'nin tahmini% 20-40'lık bir yaygınlığı vardır ve bu durumun yaklaşık% 10-20'si NASH alt tipine

ilerlemiştir (Williams ve ark 2011). NASH histolojik olarak hepatositlerde yoğun lipid birikmesiyle karakterize olup inflamasyon ve hepatik hücre hasarı oluşturur. Bu yaralanma hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların başlıca nedeni olan hepatik fibrozise yol açar. Makrofajların NASH patogenezindeki rolü ve aktivasyonu karmaşıktır ve hastalık teşhisi konan milyonlarca insana yardım etmek için olası tedavi seçenekleri için incelenmektedir (Grunhut ve ark 2018). Karaciğer, aktif makrofajlardan kaynaklanan kapsamlı inflamasyon yollar vasıtasıyla NASH gelişimini teşvik eden çok sayıda makrofaj içerir. Her 100 hepatosit için hepatositleri destekleyen ek 20–40 makrofaj olduğu tahmin edilmektedir (Lopez ve ark 2011). Karaciğer dokusunda bulunan makrofajların çoğunluğu, kendini yenileyebilen ve yerleşik fagositik Kupffer hücreleridir (Grunhut ve ark 2018).

Yapılan çalışmalarda Kupffer hücreleri ile steatohepatit ve fibrozise non alkolik steatoz gelişimi arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (Malaguanera ve ark 2006). İlginçtir ki, bu rapor insan verilerine dayanan birkaç örnekten biridir. Kitinaz ailesinin bir üyesi olan chitotriosidase (CHIT) enzimi, NASH hastalarından alınan karaciğer biyopsilerinde sadece Kupffer hücrelerinde eksprese edilmiştir. Bu enzimin seviyeleri NASH'de basit steatoza göre daha yüksek ve CHIT aşırı ekspresyonu hepatik stellat hücre aktivasyonunu etkilediği belirtilmiştir. Hem NASH'de hem de basit steatozda CHIT, TNF-α ve lipid peroksidasyonu arasında da anlamlı bir korelasyon gözlendiğini bildirmişlerdir. Diğer lipit depolanma hastalıklarında karaciğerde CHIT yükseldiği için Kupffer hücrelerinin NASH patogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir. Yapılan bir başka çalışmada, NASH›de karaciğer fibrozunun patojenezinde kritik olarak rol oynayabilecek bir otokrin veya parakrin tarzda Kupffer hücrelerinin aktivasyonu yoluyla TNF-a / TNFR aracılı sinyal yolunda artış olduğu gösterilmiştir (Tomita ve ark 2006, Kolios ve ark 2006). TNF-α, proapoptotik veya antiapoptotik sinyalleme kaskadlarını aktive ederek inflamasyonu kontrol edebiliceği belirtilmiştir. TNF-a, bir anti-enflamatuar adipositokin olan adiponektini antagonize eder, enflamasyonu artırır ve ayrıca insülin direncini de indükler. TNF-α›nın artmasının, bu inflamasyonu teşvik ederek NASH›ın gelişiminde çok önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Tosello-Trampont ve ark 2012, Grunhut ve ark 2018).

4. KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer transplantasyonundan sonra iki spesifik ve immünolojik olarak önemli süreç ortaya çıkar; donör karaciğerden korunan hücreler alıcının kan akışına geçer ve alıcının bağışıklık hücreleri vericiden alınan grefti istila ederler. Bu olgu transplantasyondan hemen sonra ortaya çıkar (Moroso ve ark 2010). Karaciğer transplantasyonundan sonra, donör spesifik karaciğer NK hücrelerinin, alıcıların dolaşımında, karaciğer transplantasyonundan sonra iki haftaya kadar tespit edilebildiği gösterilmiştir (Moroso ve ark 2010, Harmon ve ark 2016). Karaciğer immüno toleranslı bir organ olarak tanımlanmıştır (Sun ve ark 2013, Tiegs ve Lohse 2010). Bu immüno toleransın, ihtiyaç duyulan düşük immün baskılayıcı ilaç düzeylerinden ve karaciğer transplantasyonu sonrası diğer solid organ nakillerine kıyasla daha düşük allogreft reddinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Harmon ve ark 2016, Demirkiran ve ark 2006). Akut greft reddi, doğuştan gelen bağışıklık sistemi (fagositoz) ile kombinasyon halinde adaptif (hücresel immünite) ve humoral bağışıklık sisteminin (aktive B hücreleri tarafından salgılanan antikorların) kombine bir yanıtıdır. Bugüne kadar, graft reddi tanısı koymak için klinik deneyim, immünsüpresif ilaç düzeylerinin analizi, serum karaciğer enzimleri ve histolojik değerlendirme kullanılmıştır (Germani ve ark 2015). Akut greft reddi sırasında, mononükleer hücreler portal yolu infiltre eder ve aktive edilmiş lenfositlerin birikmesi kemokinlerin ve sitokinlerin salgılanmasına ve daha sonra da karaciğer doku yaralanmasına yol açmaktadırlar (Fahrner ve ark 2016).

Organ bağışı ve nakli sırasında; karaciğer soğuk ve düzensiz depolama, sıcak iskemi ve nihayetinde aşılanma nedeniyle travmaya uğrar. İskemi reperfüzyon karaciğer hasarı

sırasında, başlangıçta endotel hücre hasarı tarafından tetiklenen ve Kupffer hücreleri, hepatositler ve hepatik stellat hücrelerinide içeren bir akut inflamatuar cevaba neden olan önemli bir organ korumasıdır (Vollmar ve Menger 2009). Dahası, hücre ölümüne oksidatif stres neden olur ve bu da artmış mikro dolaşım bozukluğuna, hücre işlev bozukluğuna ve inflamasyona yol açar (Jaeschke ve Woolbright 2012). Organ korunmasına bağlı, organ hasarını önlemek için perfüzyon solüsyonları (Schoening ve ark 2015), antioksidanlar (Yokota ve ark 2000), vazodilatatörler (Schoening ve ark 2015), hidrojen gazı (Shimada ve ark 2016) veya ex vivo karaciğer perfüzyon sistemleri gibi çeşitli modifikasyonlar araştırılmıştır. (Banan ve ark 2016, Knaak ve ark 2014). İskemi reperfüzyon hasarı, ilk ve uzun süreli organ fonksiyonu için çok önemlidir (Zhai ve ark 2011). Hepatik iskemi reperfüzyon hasarı; karaciğer doku hasarına, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınmasına, adezyon moleküllerinin indüksiyonuna, sitokinlerin salgılanmasına ve lökositlerin aktivasyonuna yol açan inflamatuar bir yanıtla ilişkilidir (Lappas ve ark 2006). Ek olarak, T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri, NKT hücreleri ve Kupffer hücreleri gibi birçok bağışıklık hücresi, sinüzoidal endotelyal hücreler ve hepatositler gibi karaciğer spesifik hücreleri etkileyen hepatik iskemi reperfüzyon hasarına dahil olur (Shimamura ve ark 2005, Tomiyama ve ark 2008, Abu-Amara ve ark 2010). Doku iskemisi, hücre içindeki daha fazla hücre hasarı ve organ disfonksiyonunu sağlayan, mitokondriyal disfonksiyon, ATP azalması ve hücrelerdeki iyonik değişikliklere yol açar (Abu-Amara ve ark 2010, Fahrner ve ark 2016). Ek olarak Kupffer hücreleri, yüksek seviyelerde hepatosit apoptozuna yol açan ancak fizyolojik seviyelerde hepatositlerin apoptozise karşı direnciyle ilişkili olan TNF-α gibi çeşitli miktarlarda sitokinler içermektedir (Sass ve ark 2007). Kupffer hücrelerinin T hücre apoptozunu indükleyebildikleri ve bu nedenle greft toleransı sırasında önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (Chen ve Qi 2012). Karaciğer transplantasyonu yapıldıktan sonra Kupffer hücreleri, MHC sınıf II'nin ekspresyonunu arttırarak (Gouw ve ark 1987) antijen sunan hücreler olarak hareket eder ve karaciğere göç eden alıcı T hücreleri ile etkileşime girip etkileşirler, bu da Fas / FasL yolağında T hücre apoptozisine yol açar (Karimi ve ark 2015). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu öncesi alıcıların Kupffer hücrelerine yapılan ön muamelenin, karaciğer hasarının azalmasına, sitokin seviyelerinin düşmesine ve apoptosisin azalmasına yol açtığı belirtilmiştir. Araştırmacılar bunun bağışıklık toleransının ve greft sağkalımının artmasına yol açtığı sonucuna varmışlardır (Chen ve Qi 2012,Fahrner ve ark 2016).

KAYNAKÇA

1. Abu-Amara M, Yang SY, Tapuria N, Fuller B, Davidson B, Seifalian A, 2010. Liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. Liver Transpl 16: 1016-1032
2. Aktan TM, Canbilen A, Keklikoğlu N, 2003. Kupffer Cells. Cerrahpaşa J Med 34: 110-113.
3. Albayrak A, 2013. Serotonin-7 reseptörlerinin parasemtamol ile indüklenen deneysel karaciğer toksisitesindeki yeri ve önemi. Türk farmakoloji derneği farmakoloji eğitiminde kuşaklararası bilimsel etkileşme seminerleri programı, Ecz. Nezih Ulagay toplantısı, 4-6 Mart, Bursa.
4. Arslan G, 2008. Yüksek dozda Simvastatin'in ratlarda oluşturduğu hepatotoksisite üzerine N-Asetilsistein'in etkisi. Yüksek lisans tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya.
5. Banan B, Watson R, Xu M, Lin Y, Chapman W, 2016. Development of a normothermic extracorporeal liver perfusion system toward improving viability and function of human extended criteria donor livers. Liver Transpl 22: 979-993.
6. Baranova A, Lal P, Birerdinc A, Younossi ZM, 2011. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterol;11:91.

7. Bayraktar O, 2013. Deneysel Sepsis Modeli Oluşturulan Ratlarda Sallilsistein'in Transglutaminaz II Üzerine Etkileri. Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
8. Blazka ME, Elwell MR, Holladay SD, Wilson RE, Luster MI, 1996. Histophatology of acetaminophen-induced liver changes: role of interlukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. Toxicologic pathology 24,181-189.
9. Boltjes A, Movita D, André Boonstra A, Woltman AM, 2014. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j 660–671.
10. Bouwens L, Baekeland M, De Zanger R, Wisse E, 1986. Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of kupffer cells in normal rat liver. Hepatology 6, 718–722.
11. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF and Gores GJ, 2003. Kupffer Cell Engulfment of Apoptotic Bodies Stimulates Death Ligand and Cytokine Expression. Hepatology 38: 1188-1198.
12. Carey E, Carey WD, 2010. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? Cleve Clin J Med. 77: 519-27.
13. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL et al, 2010. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology. 52: 886-93.
14. Chen GS, Qi HZ, 2012. Effect of Kupffer cells on immune tolerance in liver transplantation. Asian Pac J Trop Med 5: 970-972.
15. David BA. Rezende RM, Antunes MM, Santos MM, Freitas-Lopes MA, Diniz AB, Sousa-Pereira RV, Marchesi SC, Alvarenga DM, Nakagaki BN et al, 2016. Combination of mass cytometry and imaging analysis reveals origin, location, and functional repopulation of liver myeloid cells in mice. Gastroenterology 151, 1176–1191.
16. Demirkiran A, Kok A, Kwekkeboom J, Kusters JG, Metselaar HJ, Tilanus HW, van der Laan LJ, 2006. Low circulating regulatory T-cell levels after acute rejection in liver transplantation. Liver Transpl 12: 277-284.
17. Erbengi T, 1990. Histoloji. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 98-110.
18. Erkoçak A, 1982. Özel Histoloji, A.Ü. Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara.
19. Ermiş A, 2012. Isırgan tohumlu bitki karışımının alkole bağlı karaciğer hasarları üzerine etkisinin biyokimyasal ve histokimyasal araştırılması. Yüksek lisans tezi, Pamukkale üniversitesi fen bilimleri enstitüsü, Denizli.
20. Essani NA, McGuire GM, Manning AM and Jaeschke H, 1995. Biochem. Biophys. Res. Commun.211, 74–82.
21. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Settmacher U, Rauchfus F, 2016. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. World J Gastroenterol July 21; 22(27): 6135-6144.
22. Freitas-Lopes MA, Mafra K, David BA, Carvalho-Gontijo R and Menezes GB, 2017. Differential Location and Distribution of Hepatic Immune Cells. Cells 2017, 6, 48; doi:10.3390/cells6040048.
23. Friedman SL, 2008. Hepatic fibrosis: overview. Toxicology. 2008;254:120-9.
24. Gandhi A, Guo T, Ghose R, 2010. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in regulating tumor necrosis faktör-alpha (TNF-alpha) mediated increase of aceteminophen (APAP) and chlorpromazine (CPZ) toxicity in murine hepatocytes. The Journal of toxicological sciences 35, 163-173.
25. Germani G, Rodriguez-Castro K, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, Ferrarese A, Burra P,

2015. Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation. World J Gastroenterol 21: 1061-1068

26. Gouw AS, Houthoff HJ, Huitema S, Beelen JM, Gips CH, Poppema S, 1987. Expression of major histocompatibility complex antigens and replacement of donor cells by recipient ones in human liver grafts. Transplantation 43: 291-296.
27. Grunhut J, Wang W, Aykut B, Gakhal I, Torres-Hernandez A, Miller G, 2018. Macrophages in Nonalcoholic Steatohepatitis: Friend or Foe? European Medıcal Journal Hepatol. 6(1):100-109.
28. Harmon C, Sanchez-Fueyo A, O'Farrelly C, Houlihan DD, 2016. Natural Killer Cells and Liver Transplantation: Orchestrators of Rejection or Tolerance? Am J Transplant 16: 751-757.
29. Hotamisligil GS, 2017. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 542(7640): 177-85.
30. Ikarashi M, Nakashima H, Kinoshita M, Sato A, Nakashima M, Miyazaki H, Nishiyama K, Seki YS, 2013. Distinct development and functions of resident and recruited liver Kupffer cells/macrophages. Journal of Leukocyte Biology Volume 94, December. Accepted July 26, 2013. Doı: 10. 1189/jlb.0313144.
31. Jaeschke H, Woolbright BL, 2012. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. Transplant Rev (Orlando) 26: 103-114.
32. Kalaycı Ş, 1986. Histoloji. 1.Baskı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 361-72.
33. Karimi MH, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA, 2015. Tolerance Induction in Liver. Int J Organ Transplant Med 6: 45-54.
34. Kayadibi H, Sertoğlu E, 2014. Karaciğer Fibrozisinin İnvazif Olmayan Dolaylı Biyokimyasal Belirteçleri. Archives Medical Review Journal 23(3):427-442
35. Kinoshita M, Uchida T, Sato A, Nakashima M, Nakashima H, Shono S, Habu Y, Miyazaki H, Hiroi S, Seki S, 2010. Characterization of two F4/80-positive Kupffer cell subsets by their function and phenotype in mice. J. Hepatol. 53, 903–910.
36. Knaak JM, Spetzler VN, Goldaracena N, Louis KS, Selzner N, Selzner M, 2014. Technique of subnormothermic ex vivo liver perfusion for the storage, assessment, and repair of marginal liver grafts. J Vis Exp (90): e51419.
37. Knoll P, et al, 1995. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. J Hepatol. 22(2):226-9.
38. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E, 2006. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. World J Gastroenterol. December 14; 12(46): 7413-7420.
39. Lang PA, et al, 2010. Tissue macrophages suppress viral replication and prevent severe immunopathology in an interferon-I-dependent manner in mice. Hepatology. 52(1):25-32.
40. Lappas CM, Day YJ, Marshall MA, Engelhard VH, Linden J, 2006. Adenosine A2A receptor activation reduces hepatic ischemia reperfusion injury by inhibiting CD1d-dependent NKT cell activation. J Exp Med 203: 2639-2648.
41. Lopez BG et al, 2011. Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice. Comp Hepatol. 10(1):2.
42. Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, dell'Ombra N, Di Marco R, Malaguarnera M, 2006. Potential role of chitotriosidase gene in nonalcoholic fatty liver disease evolution. Am J Gastroenterol 101: 2060-2069
43. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ, 2006. Apoptosis and necrosis in the liver. A tale of two

deaths? Hepatology 43, 31-44.

44. Mete B, 2006. Sepsiste Böbrek ve Karaciğer. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Güncel Bilgiler Işığında Sepsis, Sempozyum Dizisi No: 51 s. 35 – 43.
45. Mills SE, 2007. Histology for Pathologists. 3rd Edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 685-701.
46. Moroso V, Metselaar HJ, Mancham S, Tilanus HW, Eissens D, van der Meer A, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Joosten I, Kwekkeboom J, 2010. Liver grafts contain a unique subset of natural killer cells that are transferred into the recipient after liver transplantation. Liver Transpl 16: 895-908
47. Nakashima M, Kinoshita M, Nakashima H, Habu Y, Miyazaki H, Shono S, Hiroi S, Shinomiya N, Nakanishi K, Seki S, 2012. Pivotal advance: characterization of mouse liver phagocytic B cells in innate immunity. J. Leukoc. Biol. 91, 537–546.
48. Racanelli V, Rehermann B, 2006. The liver as an immunological organ. Hepatology February
49. Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I and Klaunig JE, 2007. Role of the Kupffer Cell in Mediating Hepatic Toxicity and Carcinogenesis. Toxıcologıcal Scıences 96(1), 2–15.
50. Robinson MW, et al, 2016. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cell Mol Immunol. 13(3):267-76.
51. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W, 2003. A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology. Fourth Edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 532-48.
52. Samsom JN, Annema A, Groeneveld PHP, van Rooijen N, Langermans JAM and van Furth R, 1997. Infect. Immun.65, 986–993
53. Sanchez-Madrid F, Simon P, Thompson S, Springer TA, 1983. Mapping of antigenic and functional epitopes on the alpha- and beta-subunits of two related mouse glycoproteins involved in cell interactions, LFA-1 and Mac-1. J Exp Med 158:586–602.
54. Sass G, Shembade ND, Haimerl F, Lamoureux N, Hashemolhosseini S, Tannapfel A, Tiegs G, 2007. TNF pretreatment interferes with mitochondrial apoptosis in the mouse liver by A20-mediated downregulation of Bax. J Immunol 179: 7042-7049.
55. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, Kew Yoon S, Bessone F, Wu SS et al, 2011. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol. 9: 274-6.
56. Schoening WN, Feige I, Schubert T, Olschewski P, Buescher N, Helbig M, Schmitz V, Neuhaus P, Pratschke J, Puhl G, 2015. Iloprost donor treatment reduces ischemia-reperfusion injury in an isolated extracorporeal pig liver perfusion model. Exp Clin Transplant 13: 51-61.
57. Seki S, Habu Y, Kawamura T, Takeda K, Dobashi H, Ohkawa T, Hiraide H, 2000. The liver as a crucial organ in the first line of host defense: the roles of Kupffer cells, natural killer (NK) cells and NK1.1 Ag T cells in T helper 1 immune responses. Immunol. Rev. 174, 35–46.
58. Seki S, Nakashima H, Kinoshita M, 2012. The liver as a pivotal innate immune organ. Immunogastroenterology 1, 76–89.
59. Shimada S, Wakayama K, Fukai M, Shimamura T, Ishikawa T, Fukumori D, Shibata M, Yamashita K, Kimura T, Todo S, Ohsawa I, Taketomi A, 2016. Hydrogen Gas Ameliorates Hepatic Reperfusion Injury After Prolonged Cold Preservation in Isolated Perfused Rat Liver. Artif Organs. Epub ahead of print [PMID: 27140066 DOI: 10.1111/aor.12710]

60. Shimamura K, Kawamura H, Nagura T, Kato T, Naito T, Kameyama H, Hatakeyama K, Abo T, 2005. Association of NKT cells and granulocytes with liver injury after reperfusion of the portal vein. Cell Immunol 234: 31-38.
61. Smith MJ, Koch GL, 1987. Differential expression of murine macrophage surface glycoprotein antigens in intracellular membranes. J Cell Sci 87 (Pt 1):113–119.
62. Stephen H. Gregory and Edward Wing J, 1998. Neutrophil–Kupffer-cell interaction in host defenses to systemic infections Vıewpoınt ımmunology today. November, vol.19 no.11507
63. Sun H, Sun C, Tian Z, Xiao W, 2013. NK cells in immunotolerant organs. Cell Mol Immunol 10: 202-212.
64. Takeuchi O, Akira S, 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 140(6): 805-20.
65. Tiegs G, Lohse AW, 2010. Immune tolerance: what is unique about the liver. J Autoimmun 34: 1-6
66. Tomita K, Tamiya G, Ando S, Ohsumi K, Chiyo T, Mizutani A, Kitamura N, Toda K, Kaneko T, Horie Y, Han JY, Kato S, Shimoda M, Oike Y, Tomizawa M, Makino S, Ohkura T, Saito H, Kumagai N, Nagata H, Ishii H, Hibi T, 2006. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. 55: 415-424
67. Tomiyama K, Ikeda A, Ueki S, Nakao A, Stolz DB, Koike Y, Afrazi A, Gandhi C, Tokita D, Geller DA, Murase N, 2008. Inhibition of Kupffer cell-mediated early proinflammatory response with carbon monoxide in transplant-induced hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. Hepatology 48: 1608-1620
68. Tosello-Trampont AC, et al, 2012. Kuppfer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in dietinduced mouse model through tumor necrosis factor-α production. J Biol Chem. 287(48):40161-72.
69. Vollmar B, Menger MD, 2009. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. Physiol Rev 89: 1269-1339
70. Wake K, Decker K, Kirn A, Knook DL, McCuskey RS, Bouwens L, Wisse E, 1989. Cell biology and kinetics of kupffer cells in the liver. Int. Rev. Cytol. 118, 173–229.
71. Wan J et al, 2013. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: A protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 59(1): 130-42.
72. West DA, James NH, Cosulich SC, Holden PR, Brindle R, Rolfe M and Roberts RA, 1999. Role for tumor necrosis factor a receptor 1 and interleukin-1 receptor in the suppression of mouse hepatocyte apoptosis by the peroxisome proliferator nafenopin. Hepatology 30(6), 1417– 1424.
73. Williams CD, et al, 2011. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. Gastroenterology. 140(1): 124-31.
74. Yokota R, Fukai M, Shimamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Nagashima K, Kishida A, Furukawa H, Hayashi T, Todo S, 2000. A novel hydroxyl radical scavenger, nicaraven, protects the liver from warm ischemia and reperfusion injury. Surgery 127: 661-669.
75. Zhai Y, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW, 2011. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. Am J Transplant 11: 1563-1569.

Apoptoz ve Kurkumin

Tuba YALÇIN[1]

Sercan KAYA[2]

Murat BOYDAK[3]

CHAPTER 29

[1] Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi

[2] Öğretim Görevlisi, Batman Üniversitesi

[3] Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi

1. APOPTOZ

Apoptoz kelime anlamı olarak ağaç yapraklarının sararıp dökülmesi veya çiçeklerin taç yapraklarının kuruyup dökülmesiyle benzeştirilen "yaprak dökme" anlamına gelen bir kavramdır. Bir başka deyişle apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, hücre büzülmesini, kromatin yoğunlaşmasını, nükleer parçalanmayı, zar taşmasını ve apoptotik cisimlerin oluşumunu içeren morfolojik değişikliklerle tanımlanmaktadır (Curtin & Cotter, 2003). Apoptozun başlatılmasından ve ilerlemesinden sorumlu merkezi sinyal yolları tanımlanmıştır. Programlı hücre ölümü olarakta adlandırılan bu süreç, hücrede yeni proteinlerin sentezi, hücre iskeletinin yıkılması için bazı proteaz enzimlerini ve DNA'nın yıkılması için DNAaz enzimlerinin aktif hale geçmesini tetikleyen, aktif olarak düzenlenen bir süreçtir. Çok hücreli bir organizmanın embriyonik dönemdeki gelişiminden başlayarak erişkin bir organizma oluşumuna ve yaşlanmasına dek birçok gelişim aşamasında organizmada homeostazisin sürmesini sağlayan önemli bir fizyolojik işlevdir (Solakoğlu, 2009). Dokuların gelişmesi, yaşlanması ve kanama kontrolünün sağlanmasında olduğu gibi normal dokulardaki hücre topluluklarının korunmasında da görev almaktadır (Kerr & ark., 1980). Barsak epiteli, kan hücreleri, deri gibi hücre yenilenmesinin hızlı ve fazla olduğu dokularda yaşlanan, işlevini yitiren hücreler apoptoz aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Metamorfoz ve embriyogenez sürecinde; fetusun implantasyonundan organogeneze kadar tüm gelişim ve oluşum sürecinde apoptoz rol almaktadır. Embriyolojik süreçte; parmak aralarındaki zarın, sinir sisteminde istenmeyen nöronların ortadan kaldırılmasında apoptoz rol oynar. Menstrüel siklusta endomentriyal hücre yıkımı, menapozda folikül atrezisi, laktasyonun kesilmesinden sonra meme bezlerinin küçülmesi olaylarında yani erişkinde hormona bağlı involüsyonlarda apoptoz görülmektedir. Bağışıklık sistemi hücrelerinin seçiminde apoptoz önemlidir. Yenidoğan timusunun involüsyonu sonucunda T lenfositlerin yaklasık % 98'i seleksiyona uğraması apoptozun en klasik örneği olarak sayılmaktadır. Apoptozun B hücrelerinde baskılanmış olduğu belirtilmektedir. Bunun fizyolojik önemi, B lenfositlerinin duyarlı olduğu uyaranla yeniden karşılaşması durumunda hazır olmasını sağlamaktır (Tomatır, 2003). Ayrıca zararlı ajanların veya hastalıkların yaptığı hücre hasarlarına veya immun reaksiyonlara yanıtta da rol almaktadır (Norbury, 2001). Apoptozun bir dokuda hatalı şekillenmesi, az veya yetersiz meydana gelmesiyle birçok nörodejeneratif hastalık, iskemik hasar, otoimmun hastalık ve birçok kanser türü meydana gelebilmektedir (Kerr & ark., 1980).

Apoptoz DNA, mitokondri, endoplazmik retikulum ve diğer hücre organellerine verilen hasardan sonra başlatılan hücre ölümüdür (Elmore, 2007). Genellikle apoptoz hücrelerin oksidatif stres, iyonlaştırıcı radyasyon, kemoterapi ilaçları, hipoksi ve yüksek sıcaklık gibi stres koşullarına maruz kalmasıyla ortaya çıkmaktadır (Kannan & Jain, 2000). Uyarı tipine bağlı olarak apoptoz, içsel (intrinsik) veya dışsal (ekstrinsik) yollardan meydana gelebilir (Elumalai & ark., 2012). DNA hasarı, pH azalması, metabolik veya hücre siklus bozuklukları, hücre içi Ca^{++} düzeyi artışı ve hipoksi apoptozun olmasını etkileyen hücre içi sinyallerdir. Büyüme ve üreme faktörlerinin yetersizliği, ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (FAS – FAS ligand aracılığı ile apoptoz, TNF aracılığı ile apoptoz), sitotoksik T lenfosit ve dış etkenler (iskemi, toksinler, UV, kemoterapötik ilaçlar, radyasyon) ise hücre dışı sinyallerdir. Hücre içi sinyaller instrinsik, hücre dışı sinyaller ekstrinsik yol ile apoptozu başlatırlar ve kaspazlar her iki sinyal yolunda da görev almaktadır (Coşkun & Özgür, 2011).

1.1 Kaspaz

Sistein proteazları olan kaspaz ailesi hücre ölümünü düzenleyerek homeostazı korumak için önemli enzimleri içererek apoptozun merkezi düzenleyicileri olarak ortaya çıkmıştır (Adrain, & Martin, 2001).Farklı kaspazlar, komşu amino asitlerin tanınmasını içe-

ren farklı özelliklere sahip olmalarına rağmen kaspazlar proteolitik aktiviteyle birbirini aktifleştirirler ve aspartik asit kalıntılarındaki proteinleri parçalayabilirler (Cohen, 1997, Rai, & ark., 2005).Sitokrom c de dahil olmak üzere çeşitli hücresel stresler, mitokondriyal bileşenlerin sitoplazmaya salınmasını teşvik ederek kaspaz aktivasyonunu tetiklemektedir. Sitokrom c, apoptozom adı verilen kaspaz aktive edici bir kompleksin birleşmesini destekler (Adrain, & Martin, 2001).

Yaklaşık 14 tane kaspaz apoptozla ilgilidir. Bugüne kadar, başlatıcılar (kaspaz-2, -8, -9, -10), efektörler veya uygulayıcılar (kaspaz-3, -6, -7) ve enflamatuvar kaspazlar (kaspaz-1,-4,-5,-11,-12,-13,-14) olmak üzere üç bölüme ayrılarak on büyük kaspaz sınıflandırılmıştır. (Cohen, 1997; Rai et al., 2005). Başlatıcı kaspazlar, apoptoz sinyalini başlatırken, uygulayıcı kaspazları, apoptoza yol açan kitlesel proteolizi gerçekleştirir ve efektör kaspazlarının aktivasyonu, bir başlatıcı kaspazlar tarafından gerçekleştirilir. Aktive edildikten sonra, efektör kaspazları, sonunda hücre ölümüne yol açan geniş bir hücresel hedef spektrumunun proteolitik bölünmesinden sorumludur İnflamatuar kaspazlar, apoptozda işlev görmezler, fakat iltihaplı sitokin sinyallemesinde ve piroptoz gibi diğer hücre ölümlerinde rol oynarlar (Li, & Yuan, 2008, Riedl, & Shi, 2004). Bir başka deyişle, 2, 8, 9 ve 10. kaspazlar, apoptoz başlatılmasında rol oynar ve ayrıca kaspaz-10 Fas ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz-indükleyen ligand-reseptör aracılı apoptozu başlatmada kaspaz-8'den bağımsız olarak çalışabilir (Wang, Chun & ark., 2001). Kaspaz 3, 6 ve 7. gibi bazı diğer kaspazlar, doğrudan DNA ve zarın bozulmasına, nüklear büzülmeye neden olmaktadır (Slee & ark., 1999). Kaspaz - 9, sitokrom c ve Apaf-1 ile etkileşime girerek, hücre zarlarını ve DNA'yı parçalayabilen apoptozom kompleksinin gelişmesine yol açmaktadır (Cain, Bratton & Cohen, 2002).

1.2 Proapoptotik ve antiapoptotik genler

Proapoptotik üyeler, Bax, Bad, Bid, BclXs, Puma, Bak, Bim, ve Noxa'dır. Bu proteinler sitozolde yer alırlar. AIF (Apoptoz indükleyici faktör) ve sitokrom c salınımını artırarak apoptozu indüklerler. Antiapoptotik üyeler, Bcl-xL, Bcl-2 ve Mcl-1'dir. Bu proteinler de mitokondriyon dış membranında, endoplazmik retikülümde ve çekirdek zarında yer alırlar. Por oluşumunu sağlayıp iyon transportunu düzenlerler. Özellikle hücredeki Ca++ oranını kontrol ederler. Ayrıca kaspazların öncü formları sitokrom c ve AIF salınımını engelleyerek ederek apoptozu inhibe ederler (Adams, & Cory, 2001, Adrain, & Martin, 2001, Spierings & ark., 2004).

1.3 p53

Pek çok normal doku ile karşılaştırıldığında, kanser hücreleri apoptotik sinyallere karşı oldukça duyarlıdır ve hayatta kalmaya devam ederler, sadece hücre ölümünü önleyen veya engelleyen p53 kaybına neden olduğundan hayatta kalırlar. Kanserde apoptotik p53 geninin tepkisini onarmak için nihayetinde terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacak, p53 mekanizmasının anlamamıza cevaben bir hücrenin ölüp ölmeyeceğini düzenleyen karmaşık mekanizmaları anlamak önemlidir (Vousden, & Lu, 2002). p53 tümör baskılayıcısı, farklı stres sinyallerine cevap olarak çeşitli sinyal yollarını düzenler. P53'ün en kritik rollerinden biri, kanser öncesi ve kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemektir (Fridman & Lowe, 2003). Ayrıca, p53, malign hücrelerde hücre döngüsü ilerlemesinin ve hücre yaşlanmasının inhibe edilmesine aracılık etmektedir (Aubrey, & ark., 2018). p53 hem prekanser hem de tümör hücrelerinde apoptoz indüksiyonunda, tümörün radyoterapi ve kemoterapiye etkisini arttırma mekanizma olarak önerilir (Mihara & ark., 2003). p53, hücreleri ağırlıklı olarak mitokondriyal ölüm yoluyla öldürmektedir (Johnstone & ark., 2002). p53 proteini, genomdaki belirli bölgelere sekansa özgü bir şekilde bağlanan ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eden bir transkripsiyon faktörüdür. p53 ile transkripsiyonel aktivasyon için hedefler, büyümenin durdurulmasına aracılık eden genlerin yanı sıra apoptozisin düzenlenmesinde rol oynayan proteinleri kodlayan genleri içe-

rir (Vousden, & Lu, 2002). Bazı hücre tiplerinde de p53'e bağlı apoptoz herhangi bir gen transkripsiyonu veya translasyonunun yokluğunda ortaya çıkmaktadır (Gao, & Tsuchida, 1999). Mitokondri, DNA hasarı, büyüme faktörü çekilmesi, dış mitokondriyal zar (OMM) permeabilizasyona uğrar, buda potansiyel ölüm faktörlerinin hücreler arası alandan sitozole salınımına neden olur (Green, & Evan, 2002).

Puma ve Noxa aktivasyonu ile Bcl - 2 fonksiyonunu hafifletebilir, Bax aktivasyonuna ve mitokondri içine nüfuz etmesine neden olabilir (Mihara & ark., 2003). p53 hücre ölümü reseptörlerinin düzenlenmesi yoluyla ekstrinsik apoptozu indükleyebilir (Almasan & Ashkenazi, 2003). p53 TRAIL ve FasL ifadesini aktive eder, böylece TNF-α tarafından apoptoz indüksiyonunu kolaylaştırmaktadır (Sayers, 2011).

2. KURKUMİN

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longaa*) bitkisinin *kökünden üretilen* biyoaktif bileşenlerin önemlileri arasında yer almaktadır. Antioksidan ve antienflamatuardan, anjiyogenez inhibisyonuna kadar değişen güçlü biyolojik etkileriyle birçok tıbbi uygulamada kullanılabilir (Larasati, 2018). Bitkisel ilaçlar ve diyet baharat zerdeçalda bulunan doğal bir polifenol olan kurkumin, son zamanlarda proliferasyonu önleme ve apoptozu indükleme yeteneğine sahip yeni bir antikanser ajan olarak tanıtılmıştır (Salem, 2014, Ghalandarlaki, 2014). Kurkumin kolorektal, prostat, baş ve boyun, pankreas ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisi için birçok klinik deneyde kullanılmıştır (Gupta & Kismali, 2013, Gupta & Patchva, 2013). Kurkumin toksisitesi olmayan hayvan modellerinde sitokrom P450 ve siklooksijenaz-2 gibi bir dizi enzimin aktivitesini baskıladığıda bildirilmiştir (Chikara, 2018).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmalarında kurkumin kaynaklı fare miyelomu P3X63Ag8 hattında hücre apoptozuna p53, Bcl-2 ve Bax moleküler hedeflerinin modülasyonuna aracılık ettiğini belirlemişlerdir. Ayrıca RT-qPCR ve batı lekelenmesi ile kurkuminin Notch3 sinyal yolunu düzenlediğini göstermişler ve buna ek olarak, kurkumin dozuna bağlı olarak, Annexin V-FITC / PI boyamasıyla da P3X63Ag8 hücre hattında apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (Zhang, 2019). Birçok çalışma, (2E, 6E) -2,6-bis [2- (trifloromet il) benziliden] sikloheksanonun (bileşik C66 olarak adlandırılan bileşik)'un anti-inflamatuar, antifibrotik, antioksidan ve antiapoptotik özelliklerine bağlı olarak diyabetle ilgili komplikasyonlarda eşsiz etkilere sahip yeni bir kurkumin analoğu olduğunu bildirmişlerdir (Li, Miao, & ark., 2018). Chen ve arkadaşları, kanser hücrelerinde kaspazdan bağımsız paraptoz benzeri hücre ölümünü indükleyen yeni mekanizmalar şu anda potansiyel bir yön olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik öncesi değerlendirmede kanser önleyici ajan olarak bir kurkumin analoğu B63'ü çalışmalarında geliştirmişler ve bu çalışmada, B63'ün mide kanseri hücreleri üzerindeki etkisini ve mekanizmasını değerlendirmişlerdir. B63'ün mide kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ve temel olarak paraptoz benzeri bir hücre ölümü modunu indüklediğini göstermektedir. Ayrıca, B63'ün pro-paraptotik aktivitesinin, mide kanseri hücrelerinde doğrudan tioredoksin redüktaz-1 (TrxR1) proteinini hedef alarak ve hücresel ROS seviyesini yükselterek aracılık ettiğini bildirmişlerdir. B63 kemoterapiye dirençli mide kanseri hatlarına karşı da etkili olmuş bununla birlikte, B63'ün mide kanseri için etkili bir terapötik strateji sağlayabileceğini belirtmişlerdir (Chen & ark., 2018).

Son zamanlarda birçok çalışmada nüklear faktör-κB (NF-κB) ve sinyal aktivatörünü bloke ederek inflamasyon ekspresyonunu aşağı regüle edilmesini, tümör büyümesini ve metastazı önemli ölçüde engelleyebildiğini ve STAT3'ün aktivasyonunu inhibe ederek sinerjik bir antitümör etkisi gösterdiği de kanıtlanmıştır (Liu & ark., 2018,Tong & ark., 2016). Çalışmalar, kurkuminin hem siklooksijenaz-2 enzimini (COX-2) hem de NF-kB'yi inhibe ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, NF-kB'nin DNA'ya bağlanmasını azaltır ve kanser hücrelerinde kemo dirençli fenomenini aştığını göstermiştir (Anand & ark., 2008, Ferri &

ark., 2018). Fratantonio ve ark., yaptıkları araştırmada kurkumin ile geliştirilmiş Paklitaksel (PTX) antiproliferatif aktivitesini, klonojenik tahlil ve G0 / G1 hücre döngüsünün durdurulması ile doğrulamıştır. PTX, hücre içi reaktif türlerin (RS) oluşumunu önemli ölçüde arttırırken, kurkumin RS üretimini etkilememiş, iki ilacın kombinasyonu, RS seviyelerinde hafif fakat anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, p53-p21 aksının kurkumin ve PTX'in antikanser etkilerine katılımını da desteklediğini göstermişlerdir. İki ilacın kombinasyonu, antiproliferatif etkileri artıran p53 ve p21 seviyelerini daha da arttırmıştır. PTX + kurkumin kombinasyonundan en etkin şekilde aktive olan kaspaz-3, apoptoz yolaklarının efektörü ve anti-apoptotik protein Bcl-2'nin ekspresyonunu azaltmıştır. PTX ve kurkumin kombinasyonunun, in vitro dozajın azaltılmasında veya sitotoksik tedavinin yan etkilerinin en aza indirilmesinde yardımcı olabilecek güçlü bir anti-glioma etkinliği uyguladığını belirtmişlerdir (Fratantonio & ark., 2018).

Kurkuminin sert bir şekilde, sırasıyla apoptoz ve hücre döngüsünün durmasıyla sonuçlanan Bax ve p21 ekspresyonunu indüklediği belirtilmiştir. Aslında kurkumin, DNA'yı onaran doğrudan p53'ü aktive eder ve ayrıca Bax geninin ekspresyonunun artması ve apoptozun indüksiyonu ile sonuçlanan serin/treonine özgü protein kinazı (Akt) etkisizleştirir (Rafiq & ark., 2018, Aggarwal, 2006). Ek olarak kurkumin, p53'ü aktive ederek ve PI3K, p-Akt ve p-mTOR substratlarını aşağı yönde düzenleyerek apoptozu indükleyebilir; PI3k / Akt / mTOR, kanser hücreleri tarafından kademeli olarak aktive olduğu bilinen bir hayatta kalma yoludur (Fu & ark., 2018, Lopiccolo & ark., 2008). Bir başka çalışmada kurkuminin, hücre yaşlanmasının ana aracısı olan p53'e etki eden PPARγ'yı aktive ettiği belirtilmiştir (Jin & ark., 2016). Tek başına kurkumin, p53 geninin (Trp53) ekspresyonunu indükleyebilir ve böylece p53 proteininin fonksiyonunun yanı sıra seviyesinde artışada sebep olabileceği belirtilmiştir (Das & Vinayak, 2015, Collins, 2013).

Hücresel yaşlanma, yaşlanma belirtisidir çünkü yaşlanan hücreler yaşlanma ile birikir ve yaşa bağlı hastalıklarda nedensel bir rol oynamaktadır. Seçici olarak yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılması, yaşa bağlı hastalıkları tedavi etmek ve sağlıklı yaşam süresini artırmak için yeni bir strateji olarak düşünülmektedir. Kurkumin ve analoglarının bazı yaşlanma karşıtı aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, eylemlerinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bir çalışmada, çeşitli kurkumin analoglarının senolitik ajan olarak çalışıp çalışmadığı araştırılmıştır (Li & ark., 2019). Mekanik olarak, EF24 seçici bir şekilde reaktif oksijen türlerinde (ROS) üretimden bağımsız bir şekilde yaşlanan hücrelerin apoptozunu indükleyerek yok etmekte ve bunun yanında yaşlanan hücrelerin apoptozdan korunmasında önemli bir rol oynadığı bilinen Bcl-2 anti-apoptotik protein ailesi proteinlerinin proteazom yıkımındaki artışı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, kurkumin analoglarının yaşlanma karşıtı bir ajan olarak işlev gördüğü mekanizmalar hakkında yeni bilgiler sağlamakta ve kurkumin analoğu EF24'ün yaşa bağlı hastalıkların tedavisi için yeni bir senolitik ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu fikrini desteklemektedir (Li & ark., 2019).

Hedefe yönelik kemoterapi, mide kanserli hastaların uzun süreli sağ kalımlarını arttırmakta (Waddell & ark., 2014) ancak kemoterapiden kaynaklanan ciddi yan etki ve komplikasyonlar bir başka klinik zorluk ortaya çıkarmaktadır (Wang & ark., 2016). Bu nedenle, mide kanserli hastaların tedavisi için yeni ilaçlar veya yeni terapötik kombinasyonlar gerekmektedir. Kurkumin analoğu B63'ün endoplazmik retikulum (ER) stres aracılı apoptotik yolun indüksiyonu yoluyla akciğer kanseri hücrelerine karşı inhibitör etkinliği sağladığı bildirilmiştir (Xiao & ark., 2012). Her ne kadar bu bileşik bir anti-kanser ajanı olarak klinik öncesi değerlendirmede olsa da, anti-kanser eylemlerinin kesin mekanizması hala belirsizdir. Yeni bir apoptotik olmayan hücre ölümü şekli olan paraptoz, ER ve mitokondrinin ilerleyen şişmesiyle başlayan bir sitoplazmik vakuolizasyon süreci ile karakterizedir. Bu hücre ölüm şekli tipik olarak kaspaz inhibitörlerine cevap vermemekte aynı zamanda bir başka hücresel ölüm modeli olan piyozozda DNA fragmantasyonu veya kaspaz aktivas-

yonu gibi apoptotik özelliklerin oluşumunu içermemektedir. Son çalışmalar paraptozun yeni protein sentezi gerektirdiğini, AP-1 / Alix anahtar proteininin bir paraptoz inhibitörü olduğunu doğrulamıştır. Son zamanlarda apoptoza bazlı direncin üstesinden gelmek ve ilaca dirençli tümör büyümesini etkin bir şekilde inhibe etmek için yeni ortaya çıkan terapötik bir strateji olarak paraptoz önerilmektedir. Glioblastoma hücre hatlarının kurkumine maruz kalmasının paraptoz hücre ölümü özelliklerinin morfolojik değişime neden olduğu bildirilmiştir . Ek olarak, kurkumin, sırasıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine aracılık eden paraptoz yoluyla meme kanseri hücre ölümüne neden olumaktadır. Kanser hücrelerinde kaspazdan bağımsız hücre ölümünün bileşikler tarafından uyarılması, yeni kanser önleyici ajanlar geliştirmek ve direncin üstesinden gelmek için etkili bir strateji olabileceğini belirtmişlerdir (Chen & ark., 2018).

KAYNAKÇA

1. Adams, JM & Cory, S. (2001). Life or death decions by the Bcl-2 family. Trends. Biochem Science, 26:61-6.
2. Adrain, C. & Martin, SJ. (2001). The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in Biochemical Sciences,* 26(6):390-7. Doi:10.10.16/S0968-0004(01)01844-8
3. Aggarwal, S. (2006).Curcumin (Diferuloylmethane) Down-Regulates Expression of Cell Proliferation and Antiapoptotic and Metastatic Gene Products through Suppression of IkappaBalpha kinase and Akt Activation. *Moleculer Pharmacology* 69:195–206. Doi: 10.1124/mol.105.017400
4. Almasan, A. & Ashkenazi, A. (2003). Apo2L/TRAIL: Apoptosis signaling, biology, and potential for cancer therapy. *Cytokine & Growth Factor Reviews,* 14(3-4), 337–348. Doi:10.1016/S1359-6101(03)00029-7
5. Amaral, J. D. Xavier, J. M. Steer, C. J. & Rodrigues, C. M. (2010). Targeting the p53 pathway of apoptosis. *Current Pharmaceutical Design,* 16(22), 2493–2503.
6. Anand, P. Sundaram, C. Jhurani, S. Kunnumakkara, AB. Aggarwal, BB. (2008). Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer Lett*ers, 267(1):133–164. Doi: 10.1016/j.canlet.2008
7. Aubrey, B. J. Kelly, G. L. Janic, A. Herold, M. J. Strasser, A. (2018). How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? Cell Death and Differentiation, 25(1), 104–113.does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death and Differentiation*, 25(1), 104–113.
8. Cain, K. Bratton, S. B. & Cohen, G. M. (2002). The Apaf-1 apoptosome: A large caspase-activating complex. *Biochimie,* 84(2-3), 203–214.
9. Chen, X. Chen, X. Zhang, X. Wang, L. Cao, P. Rajamanickam, V. Wu, C. Zhou, H. Cai, Y. Liang, G. Wang, Y. (2018). Curcuminoid B63 induces ROS-mediated paraptosis-like cell death by targeting TrxR1 in gastric cells. *Redox Biology,* 21:101061. Doi: 10.1016/j.redox.2018.11.019
10. Chikara, S. Nagaprashantha, LD. Singhal,, J. Horne, D. Awasthi, S. Singhal, SS. (2018). Oxidative stress and dietary phytochemicals: role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Letters,* 413:122–134. Doi: 10.1016/j.canlet.2017.11.002
11. Choudhuri, T. Pal, S. Das, T. Sa, G. (2005). Curcumin Selectively Induces Apoptosis in Deregulated Cyclin D1-expressed Cells at G 2 Phase of Cell Cycle in a p53-dependent Manner. *Journal of Biological Chemistry,* 280:20059–20068. Doi: 10.1074/jbc.M410670200

12. Choudhuri, T, Pal, S. Agwarwal, ML. Das, T. Sa, G. (2002). Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Letters,* 512:334–340. Doi: 10.1016/S0014-5793(02)02292-5
13. Curtin JF, Cotter TG. (2003). Live and let die: regulatory mechanism in Fas mediated apoptosis. *Cell Signal,* 15:983-92. Doi: https://doi.org/10.1016/S0898-6568(03)00093-7
14. Collins, HM. Abdelghany, MK. Messmer, M. (2013). et al. Differential effects of garcinol and curcumin on histone and p53 modifications in tumour cells. *BMC Cancer,* 13(1):37. Doi: 10.1186/1471-2407-13-37.
15. Cohen, G. M. (1997). Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem Journal*, 326:1–16.
16. Coşkun, G. Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv,*20:145-158.
17. Elmore, S. (2007). Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology,* 35(4), 495–516.
18. Elumalai, P. Gunadharini, D. N. Senthilkumar, K. Banudevi, S. Arunkumar, R. Benson, C. S. Arunakaran, J. (2012). Induction of apoptosis in human breast cancer cells by nimbolide through extrinsic and intrinsic pathway. *Toxicology Letters,* 215(2), 131–142.
19. Davis, R. J. (2000). Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell,* 103(2):239–252. Doi: 10.1016/S0092-8674(00)00116-1
20. Das, L. Vinayak, M. (2015). Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor p53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of Nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer. *PLoS One*, 10(4):e0124000–e0124023. Doi: 10.1371/journal.pone.0124000
21. Ferri, C. West, K. Otero, K. Kim, YH. (2018). Effectiveness of curcumin for treating cancer during chemotherapy. *Alternative and Complementary Therapies,* 24(1):13–18. Doi: 10.1089/act.2017.29147.yhk
22. Fratantonio, D. Molonia, MS. Bashllari, R. Muscarà, C. Ferlazzo, G. Costa, G. Saija, A. Cimino, F. Speciale, A.(2018). Curcumin potentiates the antitumor activity of Paclitaxel in rat glioma C6 cells. *Phytomedicine.* 55:23-30. Doi: 10.1016/j.phymed.2018.08.009
23. Fu, H. Wang, C. Yang, D. et al. (2018). Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling. *Journal of Cellular Physiology,* 233(6):4634–4642. Doi: 10.1002/jcp.26190.
24. Fridman, J. S., & Lowe, S. W. (2003). Control of apoptosis by p53. *Oncogene,* 22, 9030–9040.
25. Gao, C. & Tsuchida, N. (1999). Activation of caspases in p53-induced transactivation-independent apoptosis. Jpn. Journal of Cancer Review, 90:180-187.
26. Ghalandarlaki, N. Alizadeh, AM. Ashkani-Esfahani, S.(2014). Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *BioMed Research International,* 394264. Doi: 10.1155/2014/394264
27. Gupta, SC. Kismali, G. Aggarwal, BB. (2013). Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors,* 39:2–13.
28. Gupta, SC. Patchva, S. Aggarwal, BB. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. The Aaps Journal, 15:195–218. Doi: 10.1208/s12248-012-9432-8
29. Green, DR. & Evan, GI. (2002). A matter of life and death. *Cancer Cell,* 1:19-30.

30. Jin, H. Lian, N. Zhang, F. et al. (2016). Activation of PPARγ/P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death & Disease*, 7(4):e2189. Doi: 10.1038/cddis.2016.92.

31. Johnstone, RW. Ruefli, AA. Love, SW. (2002). Apoptosis:a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell,* 108:153-164.

32. Kannan, K. & Jain, S. K. (2000). Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology,* 7(3), 153–163.

33. Kerr, JFR. Wyllie, AH. Currie, AR, (1980). Cell death: the significance of apoptosis. *International Review Cytology,* 68:251–306. Doi:10.1016/s0074-7696(08)62312-8

34. Larasati, YA. Yoneda-Kato, N. Nakamae, I. Yokoyama, T. Meiyanto, E. Kato, JY. (2018). Curcumin targets multiple enzymes involved in the ROS metabolic pathway to suppress tumor cell growth. *Sci Rep,* 8:2039. Doi: 10.1038/s41598-018-20179-6.

35. Li, C. Miao, X. Wang, S. Adhikari, BK. Wang, X. Liu, J. Tong, Q. Wang, Y. (2018). Novel curcumin C66 that protects diabetes-ınduced aortic damage was associated with suppressing JNK2 and upregulating NRF2 expression and function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity,* 5783239. Doi: 10.1155/2018/5783239

36. Li, W. He, Y. Zhang, R. Zheng, G. Zhou, D. (2019). The curcumin analog EF24 is a novel senolytic agent. *Aging,* 11(2):771-782. Doi: 10.18632/aging.101787.

37. Li, J. & Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene,* 27: 6194–6206,

38. Liu, E. Wu, J. Cao, W. et al. (2007). Curcumin induces G2/M cell cycle arrest in a p53-dependent manner and upregulates ING4 expression in human glioma. *Journal Neurooncol,* 85(3):263–270.

39. Liu, Y. Wang, X. Zeng, S. Zhang, X. Zhao, J. Zhang, X. Chen. X. Yang, W. Yang, Y. Dong, Z. Zhu, J. Xu, X. Tian, F. (2018). The natural polyphenol curcumin induces apoptosis by suppressing STAT3 signaling in esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,* 37:303,2-12. Doi: https://doi.org/10.1186/s13046-018-0959-0

40. Lopiccolo, J. Blumenthal, GM. Bernstein, WB. Dennis, PA. (2008). Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat,* 11(1-2):32–50.

41. Mihara, M. Erster, S. Zaika, A. Petrenko, O. Chittenden, T. Pancoska, P. & Moll, U. M. (2003). p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Molecular Cell,* 11(3), 577–590.

42. Moynagh, P. N. (2005). The NF-κB pathway. Journal of Cell Science, 118(20), 4589–4592.

43. Moustakas, A., & Heldin, C.-H. (2005). Non-Smad TGF-β signals. Journal of Cell Science, 118(16), 3573–3584.

44. Norbury, CJ. Hickson, ID. (2001). Cellular responses to DNA damage. *Annu Review Pharmacol Toxicol,* 41:36 7–401.

45. Pal, M. Febbraio, M. A. Lancaster, G. I.(2016). The roles of c-Jun NH2-terminal kinases (JNKs) in obesity and insulin resistance. *The Journal of Physiology*, 594(2):267–279. Doi: 10.1113/JP271457

46. Salem, M. Rohani, S. Gillies, ER. (2014). Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches to cancer cell delivery. *Rsc Adv,* 4:10815–10829.

47. Sayers, T. J. (2011). Targeting the extrinsic apoptosis signaling pathway for cancer therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy,* 60(8), 1173–1180.

48. Schuster, N. & Krieglstein, K. (2002). Mechanisms of TGF-β-mediated apoptosis. *Cell and Tissue Research,* 307(1), 1–14.

49. Slee, E. A. Harte, M. T. Kluck, R. M. Wolf, B. B. Casiano, C. A. Newmeyer, D. D. Martin, S. J. (1999). Ordering the cytochrome c–initiated caspase cascade: Hierarchical activation of caspases-2,-3,-6,-7,-8, and- 10 in a caspase-9–dependent manner. *The Journal of Cell Biology,* 144(2), 281–292.

50. Spierings, DC. de Vries, EG. Vellenga, E. & ark. (2004). Tissue distribution of the death ligand TRAİL and its receptors. *Journal Histochem Cytochem,* 52(6): 821-831; 2004.

51. Solakoğlu, Z. (2009). Apoptoz varlığı ya da yokluğu bir hastalık nedeni: Klinik fizyopatoloji, Klinik Gelişim 22(3):20-25.

52. Rafiq, S. Raza, MH. Younas, M, et al. (2018). Molecular targets of curcumin and future therapeutic role in leukemia. *Journal Biosci Med,* 06(04):33–50.

53. Rai, N. K. Tripathi, K. Sharma, D. & Shukla, V. K. (2005). Apoptosis: a basic physiologic process in wound healing. *Int J Low Extrem Wounds,* 4,138–44. Doi: 10.1038/nrm1496

54. Riedl, SJ. & Shi, Y. (2004).Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis. *Molecular Cell Biology,* 5(11):897-907.

55. Tong, W. Wang, Q. Sun, D. Suo, J. (2016). Curcumin suppresses colon cancer cell invasion via AMPK-induced inhibition of NF-κB, uPA activator and MMP9. *Oncology Letters,* 12: 4139-4146, 2. Doi: 10.3892/ol.2016.5148

56. Tomatır, AG. (2003). Apoptoz: Programlı Hücre Ölümü. *T Klin Tıp Bilimleri*, 23:499–508.

57. Wang, J. Chun, HJ. Wong, W. Spencer, DM. Lenardo, MJ. (2001). Caspase-10 is an initiator caspase in death receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 20;98(24):13884-8. Doi: 10.1073/pnas.241358198

58. Wang, J. Xu, R. Li, J. Bai, Y. Liu, T. Jiao, S. Dai, G. Xu, J. Liu, Y. Fan, N. et al.(2016). Randomized multicenter phase III study of a modified docetaxel and cisplatin plus fluorouracil regimen compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced or locally recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer,* 19 (1) pp. 234-244. Doi: 10.1007/s10120-015-0457-4

59. Waddell, T. Verheij, M. Allum, W. Cunningham, D. Cervantes, A. Arnold, D. (2014). European Society for Medical O, European Society of Surgical O, European Society of R, Oncology Gastric cancer: esmo-esso-estro clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European. *Journal of Surgical Oncology,* 40 (5), pp. 584-591. Doi: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.09.020

60. Xiao, J. Wang, Y. Peng, J. Guo, L. Hu, J. Cao, M. Zhang, X. Zhang, H. Wang, Z. Li, X. et al. (2012). A synthetic compound, 1,5-bis(2-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one (B63), induces apoptosis and activates endoplasmic reticulum stress in non-small cell lung cancer cells. *International Journal of Cancer,* 131 (6) pp. 1455-1465. Doi: 10.1002/ijc.27406

61. Vousden, KH. & Lu, X. (2002). Live or let die: the cells response to p53. Nature Reviews Cancer, 2(8):594-604. Doi: 10.1038/nrc864

62. Yuqing, S. Xuqian, L. Lili, Z. Xiao, L. Baohong, J. Zhiguo, U. Yanyan, J .(2019). Cell Permeable NBD Peptide-Modified Liposomes by Hyaluronic Acid Coating for the Synergistic Targeted Therapy of Metastatic Inflammatory Breast Cancer. *Moleculer Pharmaceutics,*1-49. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01123

63. Zhang, Y. Lin, XY. Zhang, JH. Xie, ZL. Deng, H. Huang, YF. Huang, XH. (2019). Apoptosis of mouse myeloma cells induced by curcumin via the Notch3-p53 signaling axis. *Oncology Letters*, 17: 127-134. Doi: 10.3892/ol.2018.9591

Mononükleer Fagositik Sistem

Ayşe BAŞARDI GÖKÇE

CHAPTER 30

A. GİRİŞ

Makrofajlar, uyarıldıkları zaman morfolojilerini ve metabolizmalarını değiştirebilen, fagositik kapasiteye sahip olan hücrelerdir.

Omurgalı ve omurgasızlarda tanımlanan ve filogenetik çalışmaların sonucunda ilk defa Metchnikoff 1892' de makrofaj yani fagositik hücreler terimini kullandı. Bunun üzerine 1924' te Aschoff Retikuloendoteliyal ve retikulum hücrelerle birlikte bu sistemin temel üyesi olan makrofajlarla RES (Retikuloendoteliyal sisitem) tanımını önerdi. Bu teoriye karşıt olarak, 1972'de Van Furth ve arkadaşları (MNF) Mononükleer Fagositik Sistem tanımını kullandı (Takahaski, 2001; Stites ve ark., 1987; Stvrtınova ve ark., 1995; Wake ve ark., 2001). Bu görüşe göre MNF sistemi, sadece inflamasyonda oluşan makrofajlar değil, aynı zamanda normal koşullar altındaki, kemik iliğinden köken alan, monoblastlardan promonosit, promonositten farklılaşan monositlerden köken alan tüm makrofajları gösterdi (Takahaski, 2001).

1. MAKROFAJLARIN FARKLILAŞMASI VE GELİŞMESİ

1.1. RES ve MNF Sisteminin Karşılaştırılması

İlk önce makrofajlar RES içerisinde tanımlandı. 1924' te Ludwing Aschoff, lityum karmin vital boyasıyla pozitif reaksiyon göstererek, retikulum hücreleri, retikuloendoteliyal ve

mononükleer fagositik hücreler olan histiyositleri (makrofajları) gösterdi (Takahaski, 2001; Wake ve ark., 2001). Aschoff'un RES tanımını önerdikten sonra vital boyama için geçerli görüş lityum carminin pinositoz ile endoteliyal hücreler ve retikulum hücreler tarafından alındığı, lizozomlarda parçalanmadığını ve geniş lizozomal granüllerde biriktiği oldu. RE hücrelerin geniş lizozomal granülleri, genellikle makrofajlarda görülen fagositoz kanıtı ile birbirine benzerdir. Bu nedenle elektron mikroskobu, immunohistokimya metotları ile yapılan birçok çalışmalarda ileri teknolojiler kullanarak makrofajların, retikulum hücreleri ve retikuloendotel hücrelerden, morfolojisi, fonksiyonu ve kökeni bakımından farklı olduğu olduğunu kanıtladı. Van Furth ve arkadaşları tarafından histiyositlerin yani makrofajların monositten köken alan makrofajlar olduğu ve MNF sistemin üyeleri olarak açıklandı. Böylece MFS ve RES ayrıldı (Takahaski, 2001).

RES

Retikulum hücreler

Retikuloendoteliyal

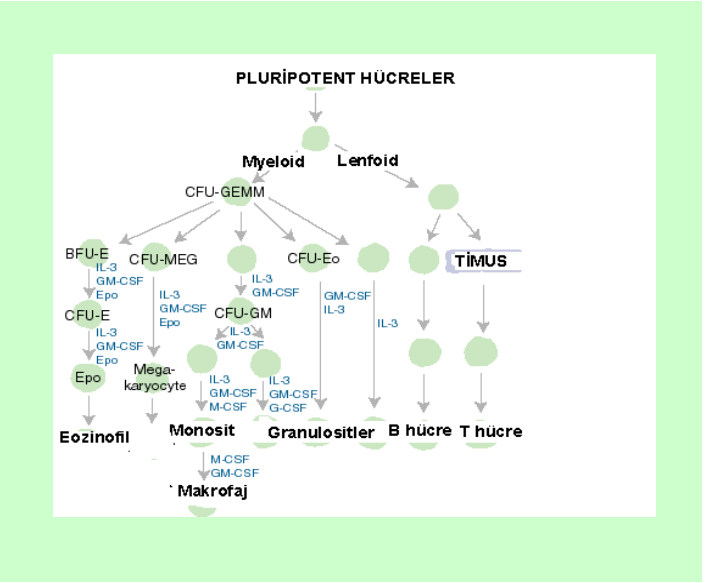
MFS

Bağ doku	HİSTİYOSİTLER
Deri	LANGERHANS HÜCRELERİ
Akciğer	ALVEOLAR MAKROFAJLAR
Karaciğer	KUPFFER HÜCRELERİ
Beyin	MİKROGLİYA HÜCRELERİ
Kemik	OSTEOKLASTLAR
Sinoviyal sıvı	A HÜCRELERİ
Lenf düğümü	ÖZEL MAKROFAJLAR
Timus	ÖZEL MAKROFAJLAR
Dalak	ÖZEL MAKROFAJLAR

1.2. Monositler Ve Makrofajlar Arasındaki İlişki

Eritrosit, megakaryosit, granulosit ve mononükleer fagositler, pluripotansiyel kök hücresinden tüm hematopoitik hücrelere kadar kemik iliğinde oluşur. Bu kök hücreler pluripotent hücrelerdir (Roitt ve ark., 1996; Junqueira ve Kelley, 1998).

Pluripotent hücreler çoğalarak tek tür kan hücresini oluşturan ana hücreleri verirler. Bu hücrelerden bir kısmı lenfositlere diğer kısmı ise miyeloid hücreler serisine farklılaşır. Miyeloid multipotansiyel hücreler kemik iliğinde gelişerek eritrositler, granülositler, monositler ve megakaryositlere dönüşürler. Fakat uygun mikroçevre şartları sağlansa da kan hücrelerin gelişmesi için hücre çoğalması ve farklılaşmasını etkileyen faktöre gereksinim vardır. Tabloda görüldüğü gibi pluripotent hücre önce myeloid multipotansiyel hücrelere ve lenfoid multipotansiyel hücrelere dönüşür. Pluripotansiyel hücreler CFU-GEMM faktör (granülosit eritrosit, monosit megakaryosit koloni faktör birimi) ile myeloid multipotansiyel hücrelere farklılaşır. Myeloid multipotansiyel hücreler IL3 (İnterlökin) GM-CSF (monosit Granülosit koloni uyarıcı faktör) faktörleri ile CFU-GM'e dönüşür (Şekil1) (Sasmono ve ark., 2003).



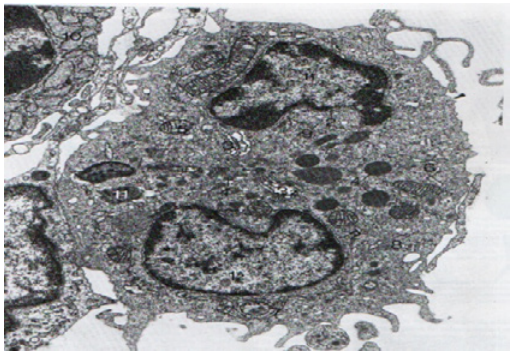
Şekil 1. Hematopoez sırasında pluripotent ve multipotent hücrelerin farklılaşması (Williams ve ark., 1995).

Hematopoez en az 11 gelişme faktörleriyle kontrol edilir. Bu glikoproteinlerin 3'ü makrofajlara etki eder. Pluripotent hücrelerden myeloid multipotansiyel hücrelere IL3 yoluyla kontrol edilir. IL3 sorumlu progenitörle farklılaştığında GM-CSF ve M-CSF iki gelişme faktörlerini verirler. En iyi karakterize edilmiş koloni hızlandırıcı faktör CSF-1 veya M-CSF-1 dir (Stvrtınova ve ark., 1995). Bunlar spesifik reseptörlerle tanınan c-fms geniyle kodlanan, mononükleer fagositlerin dış yüzeyinde bulunan MW 60.000 glikoproteindir. Bu gen, makrofaj koloni uyarıcı faktör için spesifik reseptörü kodlar (Ross ve ark., 2003; Williams ve ark., 1995). Bunlar M-CSF uygulaması kan hücrelerin sayısında, kemik iliğindeki monosit hücrelerin üretiminde ve dokulardaki monositten köken alan makrofajların oluşmasına sebep olur. Aynı zamanda inflamasyon-oluşma esnasında monositler önemli biçimde üretilir ve kemik iliğinde hareket etmeye başlar ve kan akışı ile bağlantılı inflamasyon lezyonlara göç eder ve eksüde makrofajlara farklılaşır. Van Furth ve arkadaşları

tarafından yapılan araştırmaların esasında, hematopoieitik kök hücrelerin birkaç defa bölünüp monoblastları ortaya çıkar. Bir monoblasttan bir kez bölünmesiyle 2 promonosite ve bir promonositten de bir kez bölünerek 2 monosit oluşur. Yani bir monoblast 4 monosit olur. Bunlar aktif endotel hücrelere bağlanırlar, dokulara doğru göç ederler ve makrofajlara farklılaşırlar (Takahaski, 2001).

Monositler kanda bulundukları sırasında herhangi bir işlevi yok gibidir. Kan damarlarında 24-36 saat kalan monositler damar dışına çıktıkları zaman makrofajlara dönüşürler. Ancak doku içine geçtikleri zaman hareket kazanıp, inflamasyon esnasında doku makrofajlara dönüşerek mikroorganizmaları, diğer hücreleri ve doku yıkıntılarını fagosite edip, hücre içi sindirimle parçalayarak yok ederler.

Elektron mikroskobunda böbrek şeklinde çekirdeği görünür. Sitoplazmada asit. fosfataz aktivitisiyle çok sayıda lizozomlar ve fagolizozomlar vardır. TEM'de makrofajın yüzeyi kıvrımlı ve parmak seklinde yapılar belirlenir. Makrofajın yüzeyinde bulunan filopodlar, pseudopodlar aracılığıyla hücre dışındaki yabancı partikülleri fagositoz yoluyla alırlar. Fagositozla alınan proteinlerin sentezini sağlayan rER ve iyi gelişmiş Golgi kompleksi bulunur (Şekil 2) (Ross ve ark., 2003).

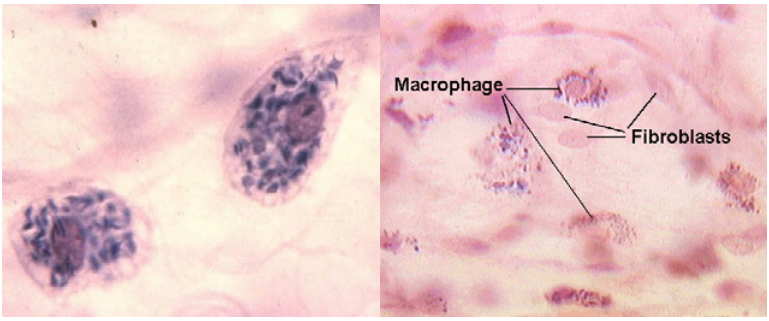


Şekil 2. Makrofajın TEM görüntüsü (Welsch, 1999).

2. MONONÜKLEER FAGOSİTİK SİSTEME AİT HÜCRELER

2.1. Bağ Doku Histiyositler

Bağ dokudaki sabit makrofajların çoğu normal durumlarda aktivite göstermez. Dokulardaki fibrilli yapılar arasında fusiform veya yıldızlı şekildeki yapılardır, bu görünüşleriyle fibroblastlardan ayırt etmek çok zordur (Şekil 3a). Ancak çekirdeklerinin biraz daha koyu renkli ve daha küçük olması, çekirdeklerin içerisinde büyük kromatin partikülleri içermesi, sitoplazma içinde yutulan materyallerin bulunması, onları fibroblastlardan ayırır (Şekil 3b) (Marjit, 2016 ve Cline, 2014).



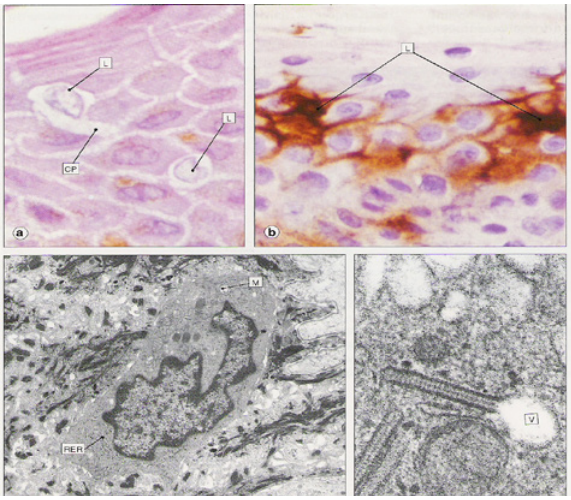
a. **b.**

Şekil 3. a. Bağ dokuda makrofajlar ve fibroblastlar görüntüsü. **b.** Bağ dokuda histiyosit (makrofaj) görüntüsü (Ozello ve Hamels, 1976).

2.2. Deride Langerhans Hücreleri

Langerhans hücreleri, epidermisin tüm tabakalarına yerleşen ancak kolaylıkla uç hücre tabakalarında görünür. Bunlar kemik iliğinden türemiş makrofajlardır. Antijene bağlama işlemi ve T lenfositlere sunma yetenekleri vardır. T lenfositlerin uyarılmasında katkıda bulunur. Sonuç olarak immünolojik deri reaksiyonlarında önemli rol oynar (Cline, 2014; Stevens ve Mosby, 1992).

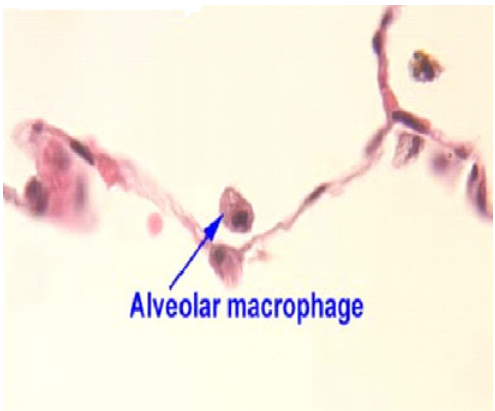
Langerhans hücrelerinin oval soluk çekirdek, soluk boyanmış sitoplazma tarafından çevrilmiştir (Şekil 4a). Langerhans hücrelerinin sitoplazmasında dağılmış olarak, karakteristik peryodik çapraz çizgilerle çomağa benzer yapılar olan birbeck granüller bulunur. Bunların fonksiyonları anlaşılmamıştır, fakat elektron mikroskobunda, immünohistokimya çalışmalarında birbeck granüllerin belirlenmesi, langerhans hücrelerinin tanısına yardımcı olur (Şekil 4d). CD1a immünohistokimya boyası, anormal olarak çoğalan langerhans hücrelerinde birbeck granülleri için en iyi tanı testidir (Glotzbecker ve ark., 2002).



Şekil 4. a. Langerhans hücreleri soluk oval çekirdegi, soluk boyanmış sitoplazma tarafından çevrilmiştir. H&E **b.** CD1 işaretli immünohistokimya çalışmalarında çoğalan Langerhans hücrelerini görülmektedir.**c.** Langerhans hücrelerinin TEM görüntüsü **d.** Elektron mikroskobunda çomağa benzer yapılar olan birbeck granülleri (Glotzbecker ve ark., 2002).

2.3. Akciğerde Alveolar Makrofajlar

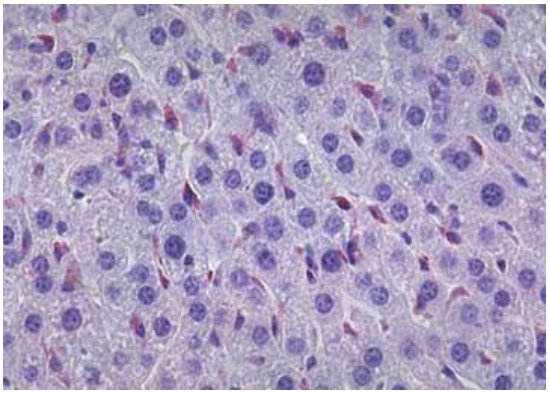
Alveolar yüzeyde ameboid özelliğiyle hareket eden geniş intra alveolar makrofajlardır. Alveolar makrofaj, girintili çıkıntılı çekirdek ve iyi gelişmiş golgi kompleksi, bol mitokondri içerir. Özellikle bol lizozomlar ve fagolizozomlar görünür. Plazma membranın yaptığı filopodlar, pseupodlar şeklindeki çıkıntılar aracılığıyla fagositoz yoluyla bakteri ve karbon partikülerini hücre içerisine alırlar, fakat bunların bir kısmını parçalayamazlar. Örneğin karbon partikülleri gibi. Alveolar makrofajlar, alveolar septumlara girebilir ve pulmoner lenf damarlarıyla bölgesel lenf nodüllerine göç ederler. Alveolar makrofajar sindirilmemiş partikülleri tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile lenf nodüllerideki sabit makrofajlara transfer eder. Makrofajlar bu partikülleri larinks'ten yutma yoluyla veya bronşlardan mukus yoluyla uzaklaştırırlar (Şekil 5) (Krstic, 1991).



Şekil 5. Alveolar makrofajlar (Cmielewski ve ark.,2014).

2.4. Karaciğerde Kupffer Hücreler

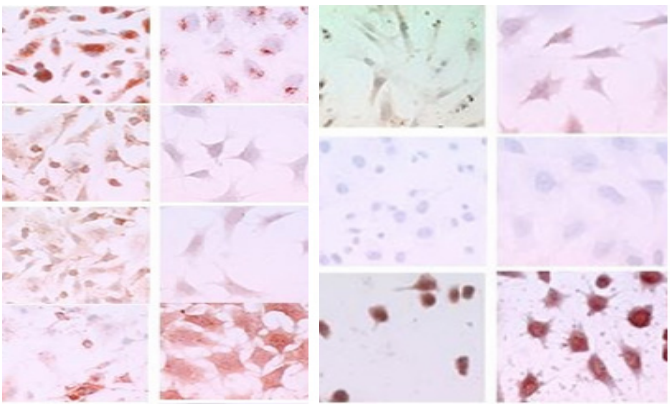
Hepatositlerin arasında sinozoidleri döşeyen endotel hücrelerinin arasına ya da lümene bakan yüzüne tutunmuş olarak, oldukça büyük ve düzensiz, yıldız benzeri şekillere sahip kupffer hücreleri bulunur. Bu hücreler, organizmada yaygın bir dağılım gösteren mononükleer fagositik sistemin fagositik hücreleridir Kemik iliği kökenlidir ve hepatik makrofajlar olarak da bilinir. Karaciğerin sinüzoidlerindeki fagositik hücreleri gözlemleyebilmek için çini mürekkebi enjekte edilmiştir. Kupffer hücreleri, karbon parçacıklarını fagosite etme özelliklerinden dolayı belirgin olarak görülmektedir. Böylece sinozoidlerdeki endotelyal hücreler ile kupffer hücreler ayrılır (Şekil 6) (Fawcett, 1968; Tan ve Webster, 2012).



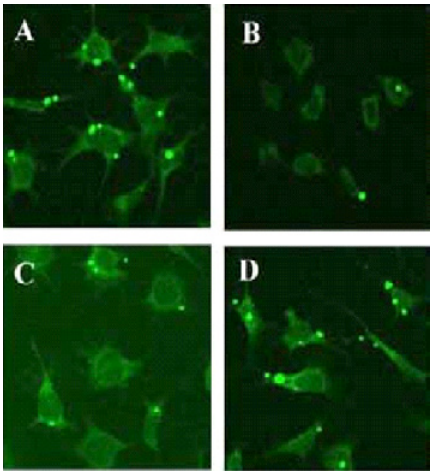
Şekil 6. Sinuzoidlerin endotel hücrelerin arasına yerleşen yıldız şeklinde kupffer hücrelerin görüntüleri (Tan ve Webster, 2012).

Hücreler çok değişik şekillerde, membranları girintili çıkıntılı özellikte olup annüler lamella ve endositoz ile ilgili gelişmiş yapılardan dolayı kolayca ayırt edilebilmektedir. Membranla çevrili mikropinositik veziküller, makropinositik vakuoller, solucanımsı invaginasyonlar dikkat çekici özelliktedir. Hücre içi çok zengin lizozomal yapılar, hücre içi sindirim kapasitesini yansıtmaktadır. Çok iyi gelişmiş granüler E.R ve Golgi kompleksi hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir.

Kupffer hücreleri çok çeşitli yapıları fagosite ederler. Fc, $C_{3b,}$ mannoz, galaktoz ve apolipoprotein B ihtiva eden unsurlar kolayca fagositoz yoluyla hücre içine alınmaktadır. Hücre yüzeyinde fibronektin ile kaplı partiküllere, insülin ve glukogan'a ait özel reseptörler yanında bakteri, mantar ve virüs gibi yabancı hücreler için özel reseptörler bulunmaktadır. Endositozla alınan unsurlar hızlıca lizozomlara doğru taşınmakta ve metobolize edilmektedir (Aktan, 2003; Dory ve Echchannaqoui, 2003).



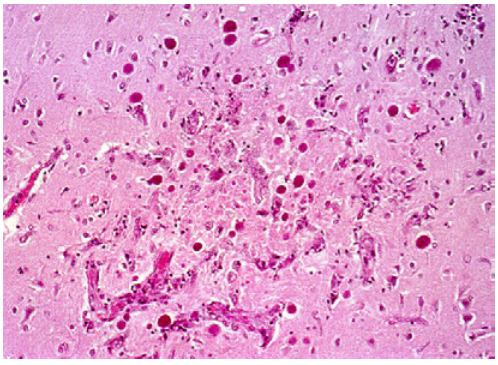
Şekil 7. İmmunohistokimya çalışmalarında yıldız şeklinde kupffer hücreleri görülmektedir (Dory ve Echchannaqoui, 2003).



Şekil 8. Florasan mikroskobunda FITC ile boyalı kupffer hücreler (Dory ve Echchannaqoui, 2003).

2.5. Beyinde Mikrogliyal Hücreler

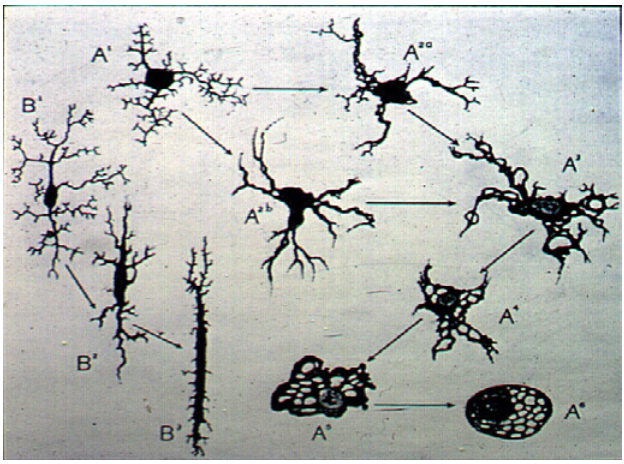
Mikrogliyal hücreler pia mater'in mezoderm tabakasından köken alır. Mikrogliya hücreleri kan damarlarıyla birlikte MSS'ne girerler. Mezoderm kökenli mikrogliya hücreleri, MSS'de bulunan makrofajlardır. Mikrogliya hücresinin gövdesi küçük ama uzundur. Bu gövdeye uygun yerleşmiş bir oval çekirdek bulunur. H&E preparatlarında mikrogliyal hücreler, kolaylıkla görülmez fakat sitoplazmik sınırları belli olmayan oval biçimli çekirdeğe sahip olması, diğer nörogliya hücrelerinden kolayca ayırt edilmesini sağlar (Şekil 9).



Şekil 9. Sitoplazmik sınırları belli olmayan oval şekilli çekirdeğe sahip olan mikrogliya hücreleri H&E (Prayson, 2018).

Olgunlaşmamış beyinde basit ve yuvarlak biçimde mikroglial hücreler görünür. Bunların fagositoz görev vardır. Erişkinlerde olgun beyinde ameboid hücrelerin morfolojisi

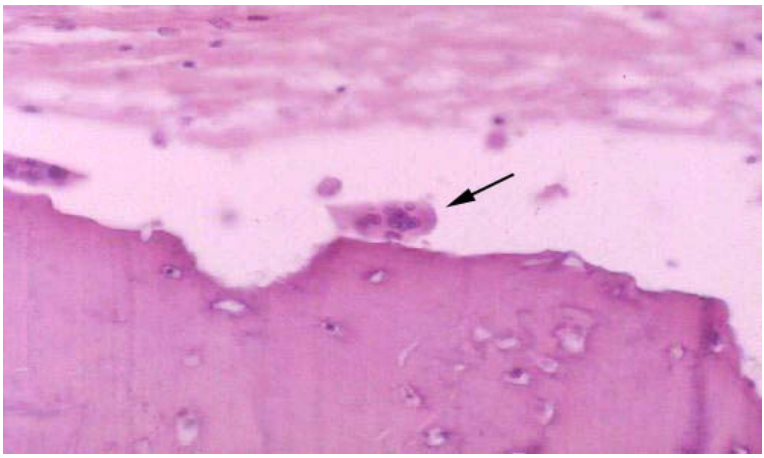
değişir. Çok dallı uzantıları daha belirginleşerek MSS'e ait hücrelere kenetlenir ve patalojik olaylarda aktifleşirler (Şekil 10) (Ludklewicz ve ark., 2001; Dory ve Echchannaqoui, 2003; Prayson, 2018).



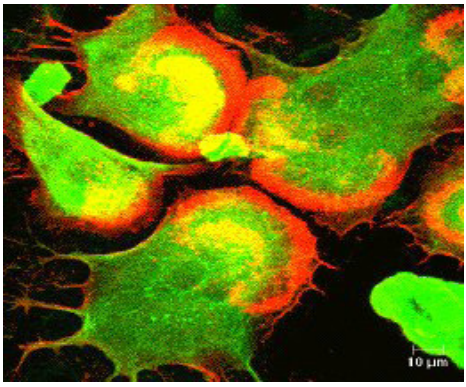
Şekil 10. Pseudopodları belirgin aktif mikrogliyal hücreler (Kettenmann ve ark.,2011).

2.6. Kemikte Osteoklastlar

Osteoklastlar, mononükleer hematopoitik progenitör hücreler olan CFU-GM, monositleri ve granülositleri oluşturur. CFU-M progenitör hücresi monositlere dönüştürür. Kemik iliğinden köken alan hem CFU-GM hemde CFU-M hücrelerin füzyonuyla osteoklastlar oluşur. Köken ve fonksiyon olarak makrofajlarla yakından ilişkilidir. Kemik yıkımının olduğu bölgelerde, gelişim aşamasında kemikte değişikliğe uğrayan yerlerde osteoklastlar oldukça fazladır (Karagöz, 2002). Osteoklastlar çok büyük, ileri derecede dallanmış olan hareketli hücrelerdir. Hücre gövdesinin genişlemiş kısmında çok sayıda çekirdeği vardır. Özellikle kemik yıkımın olduğu bölgelere yakın bulunan, 20-100 µm çapında ve 50 ye yakın çekirdeği olabilen dev hücrelerdir (Şekil 11). Bu hücreler kemik rezorbsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış Howship lakunası adı verilen, çukurcuklarda bulunurlar (Junqueira ve Kelley, 1998 ; Costa ve Rocha, 2016; Reed ve ark., 2013).

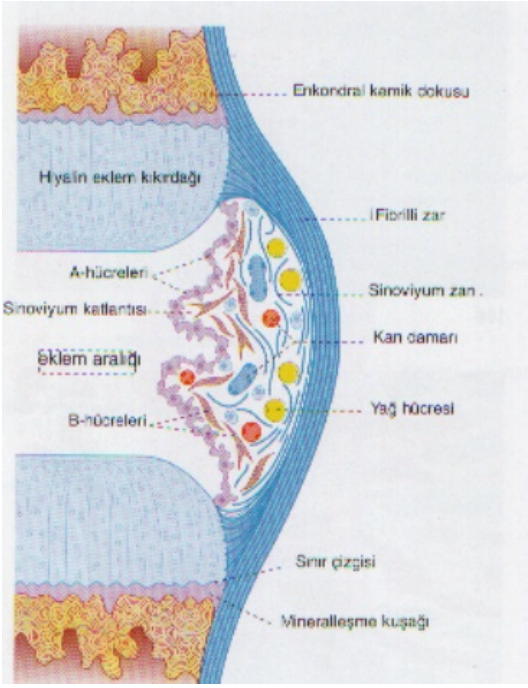


Şekil 11. Osteoklast H&E.(Costa ve Rocha, 2016).



Şekil 12. Florasan mikroskobunda osteoklastların belirgin pseudopodları görülmektedir (Reed ve ark.,2013).

2.7. Sinoviyal A Hücreler



Şekil 13. Diartroz tipindeki bir eklem şemasında kollajen tellerinin eklem kıkırdağındaki yerleşimi (Welsech, 1999).

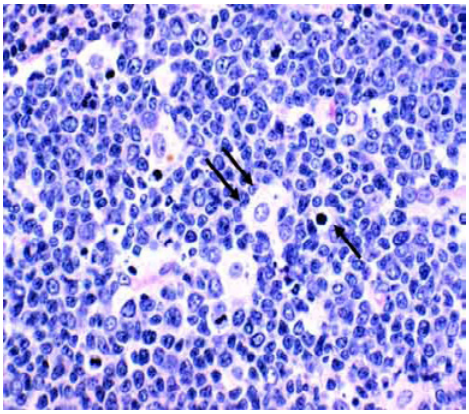
Diartrozların kapsülleri ekleme bağlı olarak yapısal değişiklik gösterir. Genellikle bu kapsül biri dış fibröz tabaka ve diğeri içte sinoviyal tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur. Sinoviyal tabaka kıvrımlar halinde düzenlenmiştir. Zaman zaman eklem boşluğunun iç kısımlara kadar derinleşir. Sinoviyal membran kollajen, elastik fibriller ve sinoviyal hücrelerden oluşur. Sinoviyal membranın içi ağ şeklinde devam eden yüzeysel kollajen fibrillerle membran tabakası sınırlanır. Sinoviyal membranın serbest yüzeyinde, gevşek bağ dokusu elastik fibrillere bağlanarak dallanır. Sinoviyal hücreler, mezenşimal kökenlidir.

Bunlar bağ dokusu ara maddesi ile birbirinden ayrılmıştır. Bu hücrelerin altında gevşek ya da yoğun bağ dokusu ile birlikte kan damarları ve yağ hücresi vardır. Sinoviyal A hücreleri ve B hücreleri olarak 2 grupta ifade edilir (Şekil 13). A hücreleri özel makrofajlardır. Bu hücrelerde sayısız lizozom ve fagolizozom içerir. Oval çekirdeği ve göze çarpan çekirdekçik bulunur. Sitoplazmada sayısız mitokondriyonlar, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve buna karşın granüllü endoplazmik retikulum azdır. B hücreleri aktif fibroblastlardır. Bu hücrelerde salgılama işlevini yerine getirirler. Kaba periferal çekirdeği ve belirgin çekirdekçik, çok büyük mitokondriyon geniş, Golgi kompleksi, çok sayıda ER, serbest ribozomlar bulunur (Krstic, 1991).

Şekil 14. Elektron mikroskobunda şematize edilmiş sinoviyal A hücresi ve sinoviyal B hücresi görülmektedir (Krstic, 1991).

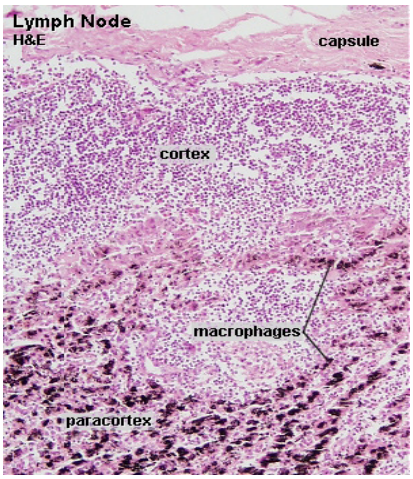
2.8. Lenf Düğümü

Lenf düğümleri immünolojik olaylara göre bölgelere ayrılır. Kortekste koyu halka ile çevrili yuvarlak yapılar şeklinde ve genellikle fibröz bağ dokusundan oluşan ve ince bir yağ dokusu ile çevrili kapsülün hemen altında foliküllerden oluşan nodüller bulunur. Bu nodüllerin çevresinde lenfositlerle birlikte boyanabilen cisim makrofajlar var. Lenf foliküllerinde yerleşmiş olan makrofajlar, sitoplazmalardaki sindirilmiş lenfositlere ait kromatin artıkları nedeniyle boyanabilen cisim makrofajları olarak tanımlanır (Şekil 15) (Stevens ve Mosby, 1992; Elmore, 2007).



Şekil 15. Kortekste lenfositlerle birlikte boyanabilen cisim makrofajlar (Oda ve Minata, 2015).

Parakortekste özel makrofajlar yer alır. Bu makrofajlar T lenfositleri birlikte antijen sunan hücreler olarak görev yaparlar (Şekil 16) (Roit ve ark., 1996; Stevens ve Mosby, 1992; Oda ve Minata, 2015).

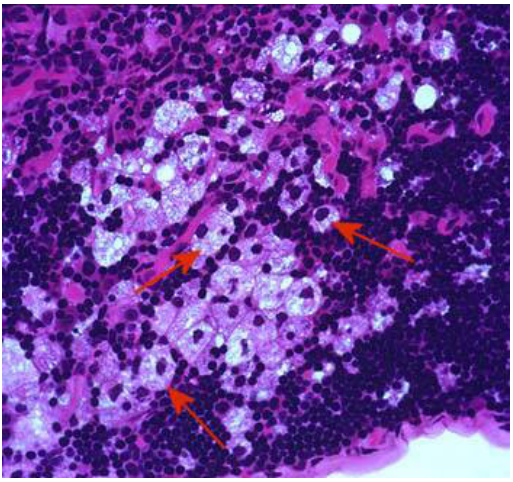


Şekil 16. Parakortekste siyah renkte özel makrofajlar görülmektedir. Bu makrofajlar antijen sunan hücreler olarak görev yaparlar (Elmore, 2007).

2.9. Timus

Timus, immünoloji olarak olgun T hücrelerde kemik iliğinden farklılaşan lenfositlerin oluştuğu yerdir.

Makrofajlar temel olarak kortekste yer alırlar ancak en sık kortikomedullar bileşkededirler. Bunlar fagositik aktivite gösterirler, Işık mikroskobu düzeyinde zor ayırt edilmelerine karşın, elektron mikroskobunda, makrofajların sitoplazmalarnda dejenere lenfosit ve sindirim artıklarının olması ile ayırt edilirler (Stevens ve Mosby, 1992; Karagöz, 2002; Kanzaki, 2010).

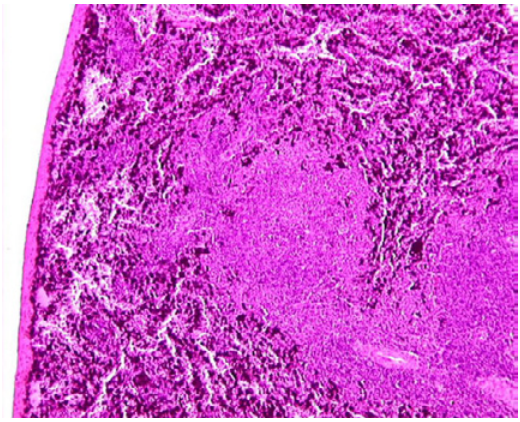


Şekil 17. Timus'ta lenfositlerle birlikte özel makrofajlar ➞ (Kanzaki, 2010).

2.10. Dalak

Dalak, organizmadaki 150 gr en büyük lenfoid organ ve lenfoid doku topluluğudur. Dalağın temel fonksiyonu çok sayıda fagositik içermesi ve dolaşımdaki kan hücreleriyle yakın ilişkide olması nedeniyle, organizmanın tüm antijen giriş kapılarındaki savunma noktalarını aşıp dolaşıma girmiş, tüm mikroorganizmalarca karşı önemli bir savunma bölgesidir. Dalakta fonksiyonlarına ve morfolojilerine göre beyaz pulpa ve kırmızı pulpa olarak ikiye ayrılır. Taze bir dalağın kesit yüzeyinde beyaz noktalar şeklinde dağılmış bölgeler görülür. Bu bölgeler, lenf folikülerdir. Dalağın beyaz pulpasının bir bölümünü oluştururlar. Lenf foliküllerin içine yataklandığı parankima ise kırmızı pulpa adını alır (Cesta, 2006; Stevens ve Mosby, 1992).

Beyaz pulpada, her lenfatik nodülde bir merkezi arter bulunur, nodülün dış kısmına korona iç kısmına germinal merkez denir. Beyaz pulpanın germinal merkezinde lenfositlerle birlikte özel makrofajlar yer alır. Kırmızı pulpada dalak kordonları (Billroth kordonları) adı verilen, sinozoidlerin, endotel hücreler arasında makrofajlar yerleşmiştir (Şekil 18). Kırmızı pulpanın immün sistemdeki rolü, kan dolaşımında normal olmayan ve zararlı kan hücrelerini makrofajların lizozomlarında parçalanmasıdır. Makrofajlar, dalak kordonlarından endotel hücreleri arasından sinüslere göç ederken yaşlanmış trombosit ve eritrositleri öldürürler. Yaşlanmış eritrositler bükülebilme özelliklerini kaybettiklerinden endotel hücreleri arasındaki aralıklardan penetre olamazlar ve makrofajlarca fagosite edilirler (Karagöz, 2002; Cesta, 2006).



Şekil 18. Dalağın kırmızı pulpa bölümünde makrofajların sitoplazmasında karbon partikülleri bulunmasından dolayı siyah renkte görülmektedir (Cesta, 2006).

B. KAYNAKLAR

1. Aktan, T.M., Canbilen, A., Keklikoğlu, N., 2003. Kupffer Hücresi Cerrahpaşa Tıp Dergisi. 110-113.
2. Tan, M.L., Webster, D.R., 2018. In: StatPearls [Internet].1-9.
3. Cesta, M.F., 2006. Normal Structure, Function and Histology of the Spleen. Toxicologic Pathology: 34:455-465.
4. Cline, M.C., 2014. Histiocytes and Histiocytosis. Blood Journal: 2840-2841.
5. Cmielewski, P., Farrow, N., 2014. Transduction of Ferret Airway Epithelia Using a Pre-treatment and Lentiviral Gene Vector. 5-7.BioMed Central Pulmonary Medicine.14-183

6. Dory, D., Echchannaoui, H., 2003. Generation and functional characterization of a clonal murine periportal kupffer cell line from H-2K^b- tsA58 mice. Journal of Leukocyte Biology. 52-55.
7. Elmore, A.S., 2007. Histopathology of the Lymph Node. Toxicology Pathology. 425-454.
8. Fawcett, D.W., 1968. Bloom And Fawcett A Text Book of Histology. W.B Saunders Company. Nineth Edition. 588-589
9. Glotzbecker, M.P., Carpentieri, D.F., Dormans, J.P., 2002. Langerhans Cell Histiocytosis: Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment from the LCH Etiology Research Group at The Children's Hospital of Philadelphia. 67-73.
10. Gomes, C.M., Rocha, N.S., 2016. Spontaneus osteosarcoma in Dogs: Diagnosis through Cytopathological and Histopathological Assays. 104172/2157 -7099.1000404.
11. Junqueira, C., Kelley, C., 1998. Basic Histology. Eighth.Edition. Beta A.Ş. 235,236,237.
12. Kanzaki, S., Yamaguchi, A., Yamaguchi, K., Kojima, Y., Suzuki, K., 2010. Thymic Alterations in GM2 Gongliosidoses Model Mice. Journal.pane.0012105.
13. Karagöz, E., 2002. Özel Histoloji. SDÜ Basımevi Isparta. 52,82,83.
14. Kettenmann, H., Hanisch, U., Noda, M., 2011. Physiology of Microglia. Physiology Review. 461-553.
15. Krstic, R.V., 1991. Human Microscopic Anatomy An Atlas for Students of medicine and Biology. 156, 445.
16. Ludkiewicz, B., Domaradzka- Pytel, B., Morys, J., 2001. Microglial and Astroglial Cells in the Rat Paraclaustral Reservoir during Postnatal Development: an Immünohistochemical Study.61: 35-43
17. Marjit, B., 2016. General Anatomy, Genetics, Histology and Embryology.Sixth Edition. 26.
18. Oda, K., Mimta, M., 2015. Drug free remission after steroid-dependent disappearance of lymphoproliferative disorder in rheumatoid arthritis patient treated with TNF-alpha blockade. Springerplus. 4-41.
19. Ozello, L., Hamels, J., 1976. The Histiocytic Nature of Dermatofibrosarcomo Protuberans: Tissue Culture and Elektron Microscopic Study. 145.
20. Prayson, B.E., Prayson, R.A., 2018. Central Nervous System Histoplasmosis Related to Bioprosthetic Endocarditis. Journal of Pathology and Infectious Diseases.1-3.
21. Reed, M., Baker, R.J., Mehta, A.B., Hughes, D.H., 2013. Enhanced Differentation of Osteoclasts from Mononuclear Precursors in Patients with Gaucher disease. Blood cells, Molecules & Diseases.105-194.
22. Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., 1996. İmmünology. Elsevier. 1.10, 2.14, 10.2, 10.3, 3.1,3.2.
23. Ross, M. H., Kaye, G. I., Pawlina. W., 2003. Histology A Text and Atlas. 4. Baskı. 25,26,27, 143, 144, 191,192,382,383.
24. Sasmono, R.T., Oceandy, D., Pollard, W., Tong, W., Pavli, P., Wainwright, B.J., Ostrowski, M. C., Himes, S. R., and Hume, D. A., 2003. A Macrophage Colony- Stimulating Factor Receptor- Green Fluorescent Protein Transgene is Expressed throught the Mononuclear Phagocyte System of the Mouse. Blood.1155-1163.
25. Stevens, A., Mosby, J.L., 1992. Histology. Mosby- Year Book Europe Ltd. 354.
26. Stites, D. P., Stobo, J. D., Wells, J. W., 1987. Basic & Clinical Immünology. Sixth Edition. 97-108.

27. Stvrtınova, V., Jakubovsky, J., Hulin, I., 1995. Inflamation and Fever, 1.3.4, 1.3.4.1, 1.3.4.2, 1.3.4.3.
28. Takahaski, K., 2001. Development and Differentiation of Macrophages and Related Cells : Historical Review and Current Concepts. Review Article.1-33.
29. Wake, K., Kawai, Y., Smedsrod, B., 2001. Re-evaluation of the Reticulo-Endothelial System. Journal of Anatomy and Embryology. 106:261-9.
30. Welsech, U.,1999. Sobotta Histoloji, Histoloji Renkli ve Mikroskobik Anatomi Atlası. 5. Baskı. Beta A.Ş. 14,68,78.
31. Willams, W.J., 1995. Hematology. 4.Baskı. 129.

Memeli Dokularındaki Dinamik Kök Hücreler

Şamil ÖZTÜRK[1]

Suat ÇAKINA[2]

CHAPTER 31

[1] Öğretim Görevlisi Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

[2] Dr., Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

GİRİŞ

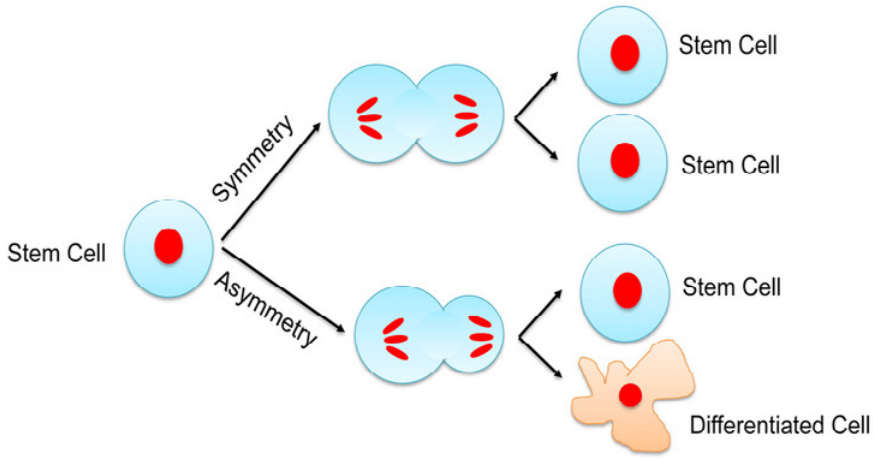
1. Kök Hücre ve Diferansiyasyon Kapasitesi

İnsanoğlunun var oluşundan günümüze kadar gelen hastalıkları yenme ve yaşlanmayı önleme çabaları şuana kadar tıbbın çekici gücü olmuştur. Sağlık ve biyoteknoloji alanında yeni bir çağın başlangıcındayız ve geçen on yıllarda hayal bile edilemeyen çok fazla tıbbi uygulama günümüz gelişmelerinde hayata geçmiş bir kısmıda geçmek üzeredir. Bu uygulamalardan bugün yürürlükte olan ve yakın gelecekte etkisinidaha çok gösterecek en dikkat çekici gelişmeler hücre ve hücresel uygulamalar alanında olmaktadır. Araştırmaların sayısındaki ve neticesindeki olumlu gelişmeler tedavide kullanılabilecek insan hücre çeşit ve kaynaklarına her gün bir yenisini eklemekte ve gittikçe artan talepler bu hücre ve dokulara olan ihtiyacı göstermektedir. Kendini yenileme özelliğindeki kök hücreler (KH), vücutta ve laboratuar ortamlarında, uygun uyaranlarla, birçok özelleşmiş hücre tipine dönüşebilmen hücreler olarak tanımlanmaktadırlar. Asıl önemli olan durum ise bu hücrelerin farklılaşmamış hücre formunda elde edilebilmeleridir. KH, ''işlevsel olarak farklılaşmamış ve heterojen çoğalma potansiyeli olan'' hücreler olarak tanımlanmaktadır. Başka tanımlara göre KH, bölünerek kendini yenileyen (self-renewal), sayılarını sürekli sabit tutatar özelleşmiş görevleri yerine getiren organları oluşturan ve farklılaşma yeteneği maksimum seviyede olan öncü hücredir (Weissman, 2000).

KH'lerin bir vücut hücresi gibi belirli bir amaca yönelik farklılaşmamış olmaları önemli bir KH belirteci olsa da, belirli uyaranlarla diğer hücrelere dönüşebilme yetenekleri bilimsel araştırmalar açısından daha çok dikkat çeker. Plastisite ya da diferansiyasyon bir hücrenin farklı hücrelere dönüşebilme yeteneğine; değişik hücrelere dönüşme potansiyaline de "Farklılaşma Kapasitesi" denilir. Farklılaşma; hücre iletişimlerinin sonucunda ortaya çıkan büyüme ve farklılaşma faktörlerinin, sitokinlerin birlikte etkisiyle geçirdikleri değişimi tanımlar. Farklılaşmadan önce KH'ler devamlı bölünerek sayılarını artırmaya çalışırlar. Kendilerini yenileme olayıyla KH'lerin belirli bir sayıda sabit tutulmasına olanak tanınır. Kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip KH'lerde iki farklı bölünme görülür;

1- Simetrik bölünme; bu tip bölünmede hücreler köken aldıkları hücrenin bütün özelliklerine sahip iki yavru hücre meydana gelir. Bu bölünmeyle hücreler özelliklerini değiştirmeden sayılarını çoğaltırlar. KH havuzunu sabit tutabilmek için asimetrik bölünme gerekli olsada embriyonun gelişim sürecinde ve doku tamirinde gerekli olan yeni hücrelerin oluşabilmesi için simetrik bölünmede olmalıdır. Özellikle dokularda fonksiyonel harabiyet durumu ortaya çıktığında bu mekanizmayla öncü hücreler oluşturularak en kısa zamanda onarımının garantisi alınır. Bu sırada KH'ler de simetrik olarak bölünerek yeni KH'ler oluşturulur (Şekil 1.1) (Can 2014).

2- Asimetrik bölünme; bölünme sonucu iki farklı hücre oluşur. Bu hücrelerden biri ana hücrenin tüm özelliklerini korumaya devam ederken, diğeri projenitör hücreyi meydana getirir. Projenitör hücre ard arda geçirdiği bölünmelerle terminal farklılaşmaya uğrar ve esas işlevsel olacak olgun hücreye farklanır. KH'lerin kendi kendilerine çoğalma veya farklılaşmalarında diğer kök hücreler ve farklanmamış hücreler arasındaki ilişki; sitokinler, ekstraselüler matriks bileşenleri, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve mikroçevrenin fizyo-kimyasal koşulları (pH, iyonik ortam vb.) etkili olmaktadır. Farklanmayı uyaran etkenler kaldırılırsa, birçok hücrede bölünme döngüsü tekrar başlayabilir. İn vitro olarak KH'lerin belirlenmiş bir hücre hattında farklılaşmasına "yönlendirilmiş farklılaşma" adı verilir. Bu olayın gerçekleşmesi için ya hücrenin genetik programı değiştirilir ya da mikroçevresinin fiziksel ve kimyasal özellikleri değiştirilir. Bir KH'nin farklılaşması için dört alternatif yol vardır (Şekil 1.1) (Martin-Rendon & Watt, 2003).



Şekil 1.1. Kök Hücre simetrik ve asimetrik bölünmesi şematik görünüm (X. Chen, Ye, & Ying, 2015).

Asimetrik bölünmede, hem intraselüler hem de ekstraselüler etkenler birlikte çok sıkı kontrol edilmesiyle sağlanır. Farklı nişlerdeki hücrelerin kaderleri de farklı olmaktadır. Mikroçevre kök hücrelerin sayısını, hücre dışı matriks bileşenleri, komşu hücreler ve eksprese edilen proteinlerle kontrol eder. Örneğin Drosophila'da overlerde KH'lerin bölünme ekseni niş tarafından belirlenir; mitoz mekiği nişe dik açıyla şekillenir. Bu durum nişe yakın taraftaki hücrelerin, kök hücre özelliğini korurken uzaktakiler farklanmasına neden olur. Hücredeki asimetri, bazı protein gruplarının, organellerin ve RNA' nın yavru hücrelerden sadece birine aktarılmasıyla başarıya ulaşır. DNA'nın asimetrik dağıldığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Bölünmenin sonunda esas DNA, yavru hücrelerden birisine geçerken, prekürsör hücreye dönüşecek olanda ise yeni DNA sentezi gerçekleşir. Bu mekanizma KH'ler, yeni sentezlenen DNA'da oluşacak mutasyonlardan korunmakta ve sahip olduğu genomu bozulmadan koruyabilmektedir. Özellikle doku işlevlerinin harabiyet durumlarında bu mekanizmayla kök hücrelerin öncü hücrelere dönüşerek kısa zamanda onarımı garanti altına alır (Can 2014).

Hücrelerin bölünme kapasiteleri kromozomların uç kısmında bulunan, telomer denilen DNA zincirleriyle belirlenir. Telomer ne kadar uzun olursa, hücreler o kadar çok sayıda bölünme geçirir. Bunu sağlayacak olanda telomeraz enziminin aktivitesidir. KH'lerde bu enzimin aktivitesi çok fazladır, bu sebeple çok sayıda bölünebilirler (Matur ve Solmaz 2011).

a. Transdeterminasyon: Özelleşmiş bir hücre oluşturmak için planlanmış bir öncü hücrenin başka bir öncü hücreye dönüşmesi ve o KH'ye ait serilerin oluşturulmasıdır.

b. Transdiferansiyasyon: Farklılaşmış hücrenin farklı bir dokuya ait farklılaşmış bir hücre fenotipini kazanmasıdır. Burada hücrenin gen ekspresyonu değişir ve tamamıyla farklı ekspresyonları hücre tipine dönüşür. Örneğin normal memeli gelişimi sırasında, özofagustaki düz kas ve çizgili kas formasyonu verilebilir. Düz kas hücreleri iskelet miyozitlerini oluşturması transdiferansiyasyona örneğidir (Patapoutian ve ark 1995). Patolojide metaplazi kavramı, bir transdiferansiyasyon modeli olarak kabul edilebilir. Metaplazide, bazı mide epitel hücreleri veya KH'leri bağırsak epitel hücrelerine dönüşür (intestinal metaplazi) (Matur ve Solmaz 2011).

c. Dediferansiyasyon (geriye farklılaştırma): Farklılaşmış bir hücrenin veya bir hücre grubuna farklılaşmak için planlanmış hücrenin, öncü formlarına giderek tamamen farklı bir hücreyi oluşturmak üzere başka kola kaymasına dediferansiyasyon denilir. Bu

tipte bir farklılaşmaya, semenderlerde ekstremiteamputasyonunun ardından kas hücrelerinin farklı hücrelere farklılaşmaları örnek olarak verilebilir (Martin-Rendon & Watt, 2003). İn vitro olarak indüklenmiş pluripotent kök hücreler bu yöntemle elde edilir. Bunun için viralplazmid gibi vektörler kullanılır. Somatik hücrelere, viral veya non-viral vektörler kullanılarak Oct3/4, c-Myc, Sox2 ve Klf4 gibi genleri aktif hale getirerek embriyonik kök hücrelerine farklanma sağlarlar (Ullah, Subbarao, & Rho, 2015).

d. Hücre füzyonu: Bir hücre yönlendiği hücre dizileriyle füzyonu yeni yönlendiği hücre dizilerinin oluşumuna sebep olur. Tedavi amaçlı klonlama buna en güzel örnektir. Klonlamada bir hücre grubuna farklanmaya programlanmış hücrenin çekirdeği, çekirdeksiz bir oosit içerisine transfer edilerek tekrar programlanabilir ve böylece değişen çevre şartlarında olgun çekirdeğin yeniden programlanması ile çok sayıda dokuların oluşumu sağlar. Fibroblastlarınmiyoblastlarla füzyonu benzer şekilde oluşur (Amabile & Meissner, 2009; Campbell, McWhir, Ritchie, & Wilmut, 1996).

e. Yönlendirilmiş farklanma: İn vitro olarak, KH'lerin belli bir çizgide farklılaşmasının sağlanması veya yönlendirilmiş farklılaşma; ya belirlenmiş kimyasal ve fiziksel şartlar yerine getiril ya da doğrudan genetik programın değiştirilmesiyle başarıya ulaşılır. Örneğin; yetişkin bir KH'ninadiposite farklılaşması için kültür ortamına belirli miktarlarda indometazin, deksametazon ve insülin gibi doğal hormon ve suni kimyasal maddeler eklenir. Bu maddelerin in vivo olarak KH'lerin yağ hücresine dönüşümünü uyarıp uyarmadıkları bilinmese de, in vitroortamda bu yolla elde edilen adipositler in vivo karşılıklarıyla kıyaslanacak düzeyde olgunlaşırlar. Aynı yöntemle in vitroaskorbik asit, deksametazon ve β-gliserofosfat ilave edildiğinde osteojenik farklılaşma sağlanır (Matur ve Solmaz 2011).

2. Mikroçevre (Niş)

Kök hücreler, kendilerine destek sağlayan ve bu düzenleyici sinyallerin iletilmesine olanak sağlayan bir çevreye ihtiyaç duyarlar. "niş" olarak adlandırılan bu mikroçevre, hücrelerin düzenlenmesi ve işlevlerinin kontrol edilebilmesi için gerekli hücresel ve moleküler faktörleri içermektedir. Bazı dokularda bu mikroçevre hem kök hücreleri hem de bu hücrelerin öncüllerini düzenleyici etki göstermektedir (Zhang & Li, 2008).

Nişler, kök hücrelere destek sağlamakta, yaşamları için uygun ortamı oluşturmakta, proliferasyonlarını düzenlemekte ve farklılaşmalarına yön vermektedir. Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalar oldukça önemli bilgiler vermektedir. Örneğin; her niş sistemi, fiziksel etkileşimi sağlayan ve kök hücrenin asimetrik veya simetrik olarak bölünmesine neden olan Notch gibi özel moleküllerden yararlanmaktadır. Bir nişte çok yönlü kök hücreler bulunabilmektedir. Kök hücrelerin çoğu, nişte kalacak bir oğul hücre ve farklılaşmak için nişten ayrılacak bir oğul hücreyi oluşturmak için asitmetrik olarak bölünmektedir. Bununla birlikte, simetrik bölünme de gerçekleşmektedir. Kök hücreler, doku hasarı geliştiğinde mikroçevrelerinden ayrılarak hasarın geliştiği bölgeye göç etmektedir. Bu nedenle mikroçevredeki kök hücre sayısının dengelenmesi oldukça önemlidir (Krause, Scadden, & Preffer, 2013).

Yetişkin dokularının onarımı ve rejenerasyonundaki döngü genellikle kendi kendini yenileme yeteneğine sahip olan yetişkin kök hücreler olarak adlandırılan küçük bir hücre popülasyonutarafından sağlanır. Bu hücreler bir taraftan sayılarını korurken diğer taraftan eksilmiş hücrelere farklılaşırlar (Fuchs & Chen, 2013). Kendini yenileme kapasitesi, yetişkin kök hücrelerinin belirleyici özelliği olarak kabul edilmiştir. Homeostazı elde etmek için kök hücre çoğalması ve farklılaşması mükemmel bir şekilde dengelenmelidir, bölünme sonrasında ortalama bir tane yavru hücre kök hücre bölmesinde kalır, diğeri ise doğrudan ya da sınırlı bir dizi bölünme ile ayrılır. Bu kader asimetrisi, her bir kök hücre bölünmesinin değişmez sonucu olarak elde edilebilir. Alternatif olarak, kader asimetrisi popülasyon seviyesinde düzenlenebilir, böylece her bir kök hücre bölünmesini izleyen

hücre kaderi tahmin edilemez veya "stokastik" olabilir ve sadece bazı tanımlanmış olasılıklar belirtilir (Klein & Simons, 2011).

Yakın zamanda, in vivo canlı görüntüleme platformlarını kullanan öncü çalışmalar, sürekli-zamana ait soy verilerine erişim sağlamaya başlamıştır. Bu durum tek hücreli derin dizilemeye dayalı yöntemler ile insan dokularında bile bireysel filogenileri çözümleme potansiyeli sunmaktadır (Ritsma et al., 2013). Bu soy izleme yaklaşımlarını statik marker tabanlı analizlerle birleştirerek, zamanla klonal evrimin anlık görüntüleri kök ve projenitör hücrelerin doku onarımına nasıl katkıda bulunduğunu ortaya çıkarmak için popülasyon seviyesi ölçümleriyle entegre edilebilir (Treutlein et al., 2014). Gelişim ve doku onarımında projenitör hücre kaderi stratejilerini çözebilen istatistiksel ve matematiksel yöntemler geliştirmek için yoğun çabalar harcanmaktadır (Amoyel, Simons, & Bach, 2014). İnsan ve model organizmalarda epidermis, özofagus, bağırsak ve germ hattı dahil olmak üzere yetişkin dokuları aktif olarak sürekli döngü içerisindedirler. Bu çalışmalar, kök hücrelerin asimetrik kendini yenilemeyle sürekli ve stokastik olarak kaybolan komşularının yerine geçerek popülasyonu sağladığını göstermektedir. Bu kendini yenileme özelliği "nötr sapma" dinamiği, sürekli farklılaşan ve stokastik klon kayıplarında diğer tüm kök hücrelerin genişlemesiyle dengelenir ve böylece tüm kök hücre popülasyonunun sabit kalmasıyla sonuçlanır (Simons & Clevers, 2011).

Kök hücrelerin kimliğini göz önüne alırsak, iki anahtar varsayım genellikle sunulur. İlk olarak, kök hücrelerin daha farklılaşmış hücre projenlerinden farklı olarak moleküler belirteçlerinin tanımlandığı varsayılmaktadır. İkincisi doku dönüşümü sırasında kök hücrelerin ve bunların projenitör hücre projenisinin bir farklılaşma hiyerarşisi ile geri dönüşümsüz olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Ancak, daha saf soy izleme yaklaşımlarının ortaya çıkışıyla bu varsayımların her ikisi de sorgulanmıştır. Artan kanıtlar, kaderi belirleyen temel ekspresyon düzeylerinin sabit olmadığını, ancak zamanla sapan veya dalgalanan transkripsiyonel aktivitedeki cevaplar ve lokal mikroçevrenin ekstrinsik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (Imayoshi et al., 2013).

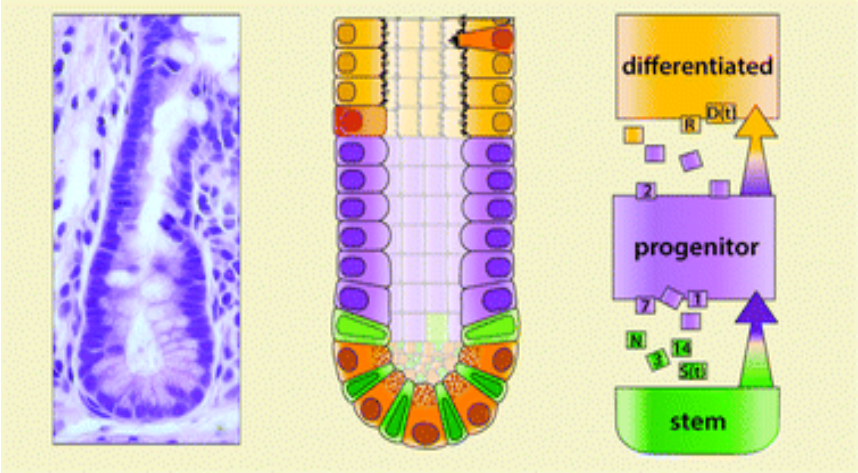
Bu bulgularla birlikte, yetişkin kök hücre popülasyonlarının fonksiyonel olarak eşdeğer hücreler içeren ayrı varlıklar olduğu geleneksel görüşünde kuşkular vardır. Bunun yerine, toplanan kanıtlar gösteriyor ki, bazı dokularda kök hücrelerin belirli kaderlere yönelik geçici olarak önyargılı hale geldikleri bu nedenle ayrık veya süreklilik halleri arasında geri dönüşümlü olarak geçebileceğini, ancak nihai kararın hücresel dışsal faktörler tarafından lokal olarak veya rastlantısal olarak yönetildiğini ileri sürmektedir (Chalancon et al., 2012). Ancak bu şekilde, transkripsiyonel olarak heterojen bir hücre popülasyonu, uzun süreli tek bir eş merkezli kök hücre havuzu olarak işlev görebilir.

3. İntestinal Doku Onarımı ve Dinamik Kök Hücre (Heterojenitesi)

Memeli ince bağırsağın epiteli çok sayıda kendini yenileyebilen kript-villus üniteleri ile organize olmuştur. Bu villuslar emici yüzey alanını maksimuma ulaştırmak için lümen içerisine yansıyan bağırsak duvarına parmak benzeri çıkıntılar oluşturur. Villuslar basit bir post-mitotik epitel ile örtülü olup altında doku içerisine emilen besinlerin taşınmasına aracılık eden lenf damarları ve kılcal damarlar bulunur. Her villusun temeli, epitelyal yayılmalarla çevrili olup lieberkühn kripti olarak adlandırılır. Bu kriptler yetişkin yaşamı boyunca epitelin aktif olarak kendini yenilemesini sağlayan hızlı çoğalan intestinal kök hücre (İKH) popülasyonuna ev sahipliği yapar (Clevers, 2013). Bu multipotent hücreler, soy sınırlanmasını artırarak hücre projenine transit geçişi hızlandırır, böylece bu hücrelerin bağırsak kriptinin duvarları boyunca göç etmesine ve nihayetinde farklılaşmış çeşitli absorbe edici ve salgılayıcı hücre tiplerini üretirler.

İKH'lerin davranışları ve çeşitliliği konusundaki tartışmalar ve karşıtlıklar devam etse de, Leblond' un öncülük ettiği çalışmalarına erken dönemde başlaması, kriptlerin bazalinde birleşen timidin analogları İKH'lerin kriptlerin bazalinde lokalize olduğunu göstermiştir (Şekil 3.1) (Cheng & Leblond, 1974). Fakat bu erken dönemdeki çalışmalar bireysel kript bazlı projenitörlerin uzun süreli potansiyeli yada heterojenitesini değerlendirememiştir. Bir kimyasal mutajen (etilnitrosoürea) ile işaretlenmiş kişisel klonların daha sonraki soy izleme çalışmaları, bu döngü seyrinde tüm bağırsak epitelinin tek bir işaretli hücreden elde edilebileceğini göstermiştir. Bu sonuç, bağırsak epitelinin proliferatif bir hiyerarşinin tepesinde bulunan multipotent projenitör hücreler tarafından tutulduğuna dair güçlü bir kanıt sağlamıştır. Sonrasında transjeniklerin gelmesi ile uzun dönem soy izleme çalışmaları ile varsayılan birkaç İKH belirteçleri tanımlanmış ve hedef hücre popülasyonlarının klonal işaretlenmesine dayanan bu çalışmalarda leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled reseptör 5 (Lgr5), polycomb kompleks protein Bmi 1 ve homeodomain proteinleri (Hopx) İKH markerları olarak tanımlanmıştır (Barker et al., 2007; Sangiorgi & Capecchi, 2008; Takeda et al., 2011). Bu markırlar İKH'lerin farklı alt populasyonlarıyla ilişkilidir. Lgr5 en fazla kriptlerin basal prizmatik hücrelerinde eksprese edilir ki bu hücreler olgunlaşınca sekretuar hücre olan Paneth hücrelerine dönüşür (Barker et al., 2007). Buna karşın Bmi 1 ekspresyonu en fazla kriptlerin bazal bölgesi ile, paneth hücre bölmesinin sınırı etrafında en yüksek seviyesine ulaşır. Oysa Hopx benzer bölgelerde sıklıkla eksprese edilir (Muñoz et al., 2012).

Bu çalışmalar İKH içeren bölmelerdeki hücrelerin Hopx, Bmi 1 ve Lgr 5 ekspresyonlarını doğrulamış olmasına rağmen böyle nitelikli çalışmalar İKH'lerin davranış kaderini ve olası kısa dönem heterojenit dizilerini tanımlayamaz. Tekrarlayan uzun dönem soy izleme çalışmalarının kısa dönem in vivo canlı hücre izleme çalışmalarıyla birleştirilmesi ile İKH bölümlerinin adreslerinin tanımlanması ve işlevsel özellikleri belirlenmesi sağlanmıştır. Bu çalışmaların ilki uzun dönem soy izleme araştırmalarıdır. Bu yöntemle her yerde bulunan bir promotörün kontrolü altında bir Cre-loxP rekombinaz sistemi kullanılarak bağırsak hücrelerinin indüklenmiş genetik etiketlemeye dayanan yöntemde, İKH'ler kendini yenileyebilen asimetrik popülasyon modeli takip ettiğini göstermiştir. Böylece İKH kayıplarında yakın komşu İKH'lerin çoğalmasıyla mükemmel bir şekilde telafi edilmektedir (Lopez-Garcia, Klein, Simons, & Winton, 2010). Bu stokastik İKH kaybı ve yerine koyma süreci boyunca, kök hücre kaynaklı klonlar nötr sapma dinamikleri geçirir, bireysel klonlar kaybolana veya kript monoklonal hale gelinceye kadar kript tabanı çevresinde genişler veya daralır. Bu çalışmalarla İKH kompartmanının işlevsel davranışlarını kavramış olmamıza rağmen, odaklanılan orta vadeli (haftalar) ve uzun vadeli (aylar ile 1 yıl arası) klonal dinamikler, İKH bölmesinin büyüklüğü, moleküler kimliğini ve kısa vadeli potansiyelini çözememiştir. Ancak Lgr 5 ekspresyonuna dayalı soy izleme çalışmalarda Lgr 5 eksprese eden hücreler paneth hücreleri ile co-kültür edilmesiyle etkili koloni şekilleri ortaya çıkarılmıştır. Kök hücrelerin kapsamı Lgr5 sinyali ile Wnt faktörleri bağlantılı olabilir. Böylece nötral rekabet için hücre bölünmesini takiben paneth hücreleriyle ilişki kurarlar (de Lau et al., 2011). İKH'ler yer değiştirerek çevresindeki nişi değiştirirler ve farklılaşma yoluna giderler.



Şekil 3.1. İntestinal kök hücre ve projenitörlerinin şematik görünümü (Carulli, Samuelson, & Schnell, 2014).

Pirensip olarak kriptlerin bazalindeki projenitörlerin kısa dönemlik gücü hedef promotörler kullanılarak değerlendirilmesine rağmen Cre rekombinaz hareketin ertelenmesi ve toksisiteyle ilişkili zorluklar, indükleyici ajanın etkileri ve floresan raporlar tanımlanmalarını sorunlu hale getirebilmektedir. Bunun yerine, kök hücre kompartmanının potansiyel heterojenliğini çözmek için orta ve uzun vadeli soy izleme analizleri ile klonal olarak işaretlenmiş dokunun canlı görüntülemesinde kullanılan kısa süreli in vivo görüntüleme yöntemi birleştirilip dokuda in vivo izlenebilmektedirler (Ritsma et al., 2013). İşaretli Lgr5 eksprese eden hücrelerin kaderini ve birkaç gün süren görüntüleme boyunca farklılaşan soylarını takip ederek, van Rheenen ve meslektaşları kriptin tabanına yerleştirilmiş hücrelerin Paneth hücrelerinin bulunduğu nişin sınırına yakın bir yere yerleştirilmiş diğer hücrelere kıyasla daha fazla hayatta kalma avantajı yakaladıklarını göstermişlerdir. Bununla birlikte, sınır ve baz bölgeler arasındaki hücrelerin geri dönüşümlü transferi yoluyla, İKH'lerin heterojen popülasyonu uzun vadeli olarak tek bir eşdeğer kök hücre havuzu olarak işlev görür (Kozar et al., 2013). Kısa dönem olası İKH'lerin kök hücre markırlarıyla ilişkili olup olmadığı henüz çözülmeden kalmıştı. Bu bulgular, anatomi ve hücresel organizasyondaki belirgin farklılıklara rağmen, İKH'lerin dinamikleri ve kader davranışlarının yanı sıra, açıklandıkları araçların çarpıcı ve beklenmedik paralellikler gösterdiğini vurgulamaktadır. Her iki durumda da, kök hücre bölmesi heterojenitdir ve hücreler geçici olarak 'bölmeler' arasında geri dönüşümlü olarak transfer edilir. Sonuçta intestinal hücre kayıplarında ve yerine getirilen yeni hücrelerden sorumlu hiyerarşik bir hücre düzeni mevcuttur ve bu düzende hasarlanan bölgeler komşu hücrelerden gelen uyarılar ve destek kök hücrelerle onarımı dinamik olarak sağlanmaktadır.

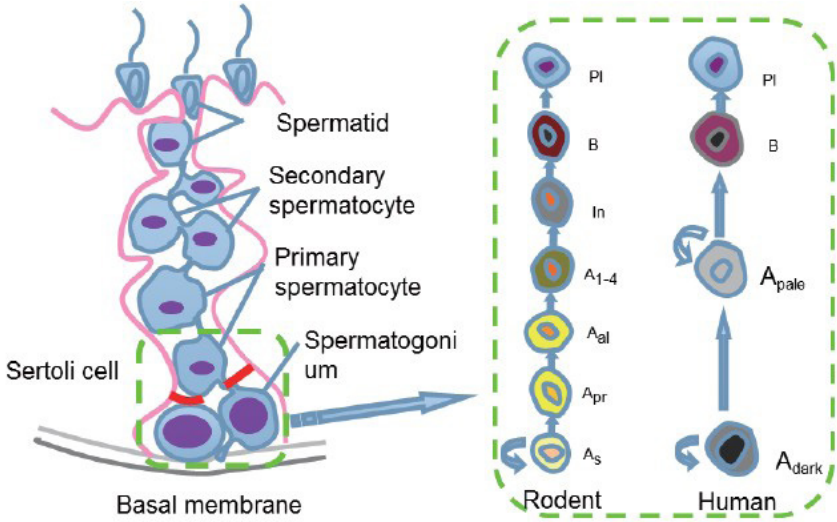
4. Germ Kök Hücreleri ve Spermatogenez

Primordial germ hücrelerinin (PGH) orjin yerleri hakkında çeşitli hipotezler vardır. Yolkkesesi endodermi, mezoderm, extraembryonik allantoik mesoderm, proksimal epiblast ve posterior primitive streak PGH'in orijin aldıkları düşünülen yerlerdir. Memelilerde PGH'ler gastrulasyon esnasında iç hücre grubundan (inner cell mass) gelişen epiblastdan menşei almaktadırlar. En azından fare modelinde ekstra embryonik ektoderm kaynaklı bone morphogenetic protein (BMP) 4 ve 8b ile ekstra embriyonik endoderm kaynaklı BMP2'nin etkisi ile proksimal epiblast hücrelerinden orijin aldığı bilinmektedir. İnsan da PGH epiblastan köken alır, primitif çizgi boyunca göç eder ve üçüncü haftada yolk kese-

sinin alantoise yakın duvarındaki endoderminde yaklaşık 100 hücre öbeği halinde belirmekte ve yüksek alkalin fosfataz aktivitesi (ALP) ile tanınmaktadırlar. 4. Haftada arka barsak (hindgut), 5. haftada dorsal mezenterden geçerek gonadlara migrasyon gösterirler. Migrasyon esnasında proliferasyona devam ederek gonada ulaştıkları 5. haftanın sonu 6. haftada sayıları 1000 e ulaşır. Gonadal kolonizasyon 7. haftada tamamlanır. Gonadda ki mitotik olarak aktif diploidgerm hücrelerine oogoniadenir. PGH oogonia değişimi 9. haftada başlar. Görüntleri benzer olsada oogoniaların mitotik aktivitesi PGH'den daha fazladır ve kümecikler halinde bulunurlar ve interselüler köprülerle birbirlerine bağlıdırlar (Sadler, 2011).

Memelilerde spermatogenezis testisin seminifer tübüllerinde gerçekleşir. Testislerde ki germ kök hücre (GKH) hattları olarak adlandırılan testiserişkin kök hücreleri diğer erişkin doku döngüleriyle ortak olarak erişkin hayatı boyunca kendini yenileme ve dokuda oluşan hasar sonrası hızlı rejenerasyon yeteneğine sahiptirler. Germ hücreleri gelişiminin tüm aşamalarında seminifer tübülün bazal ve adluminal bölümlerini ayıran sıkı bir bağlantı ağını destekleyen büyük somatik Sertoli hücreleri tarafından beslenirler. Spermatogonialar (GKH'ler içeren mitotikgerm hücreleri) seminifer tübülün bazal membranı ile yakın ilişki içinde bulunur ve bazal germ hücre bölmesini oluştururlar (Şekil 4A). GKH'si neredeyse tamamen nükleer malzemeden oluşur. Bu hücreler, mitoz olarak bilinen hücre çoğaltma işleminde çoğalarak işlemlerine başlarlar. Mitozla oluşan ilk üründen yeni hücrelerin yarısı gelecekteki sperm hücrelerine dönüşür ve diğer yarısı da kök hücreler olarak kalır ve böylece ek bir germ hücre kaynağı sabit kalır. Mayoz başladığında spermatogonialar bazal membrandan ayrılırlar ve sıkı bağlantılardan geçerler. I. Mayozun başında diploid (2n) kromozomlu iken I. mayozun sonunda haploid (n) kromozom sayısı olur. Haploid kromozoma sahipken diploid miktarda DNA'ya sahiptir. Daha sonra sekonder spermatositin II. mayozu geçirmesi ile de spermatit adı verilen hücreler oluşur. II. mayozda kromozom sayısı değişmez ancak DNA sayısı yarıya iner. Daha sonra spermiyogenez başlar ve spermatidler sperme dönüşürler (de Rooij & Russell, 2000).

Spermatogonia bazal membrandan lümene doğru göç ederken bir farklılaşma hiyerarşisi yoluyla ilerler**.** Seminifer tübüllerin farklılaşmamış bölmesinde, spermatogonialar tek başına izole edilmiş hücreler (A_{single} veya A_s olarak adlandırılan) veya sinsityal zincirleri olarak iki (A_{pair} veya A_{pr}), dört ($A_{aligned-4}$ veya A_{al-4}), sekiz (A_{al-8}), 16 (A_{al-16}) hücre olarak bulunabilirler (Şekil 4.1) (de Rooij & Russell, 2000). Farklılaşmamış spermatogonia, glial cell – derived neurotrophic factor family receptor α1 (GFRα1) ve transcription factor neurogenin 3 (Ngn3)'ün heterojen ve tamamlayıcı ekspresyonu ile karakterize edilir, A_s ve daha küçük sinsitiyal zincirler GFRα1 ekspresyonuna yönelmiştir. Ngn3'ün yukarı regülasyonunu takiben spermatogonia periyodik seminifer döngü ile uyumlu olarak farklılaşmış Kit + bölmesine transfer edilir. Farklanmamış A_s spermatogonialar Kit negatif kompartmanda bulunurlar. Seminifer tübüllerde klonal indüksiyondan 14 gün sonra GFRα1 ifadesinin arttığı gösterilmiştir. Bir A_{al-4} sinsityal zincirinin parçalanması iki A_{pr} zinciriyle sonuçlanır (Hara et al., 2014). GFRα1'in down regülasyonu ile kök hücrelerin farklılaşma şansı kaybolur, komşu GFRα1 + sinsitiya hücrelerinin parçalanması yoluyla kök hücre kendini mükemmel bir şekilde eşleme fırsatı elde eder. Kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma sürecini kaybetmesiyle kök hücre-kaynaklı klonlar, seminifer tübül boyunca komşuların genişlemesi ile "nötr sapma" şeklindeki "yarı" tek boyutlu izleme modeli ile telafi edilebildikleri bildirilmiştir (Nakagawa, Sharma, Nabeshima, Braun, & Yoshida, 2010).



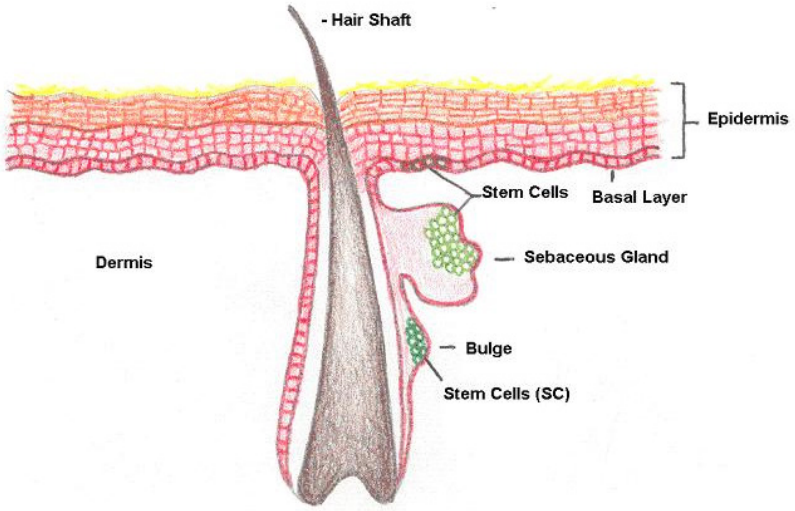
Şekil 4.1. İnsan ve kemirgenlerde spermatogonial kök hücrelerin kendini yenilemesi ve farklılaşmasının şematik görünümü (Z. Chen, Li, & He, 2015).

5. Kıl Folikülü Döngüsü

Yukarıda bağırsak ve germ hücrelerinde onarım yapan kök hücrelerin fonksiyonel benzerlikleri vurguladı. Fakat bu davranışlar ne derece diğer doku tiplerinin döngüsünü anlamamızı sağlar bu tartışılabilir. Germ ve intestinal kök hücreler konusunda bahsedildiği gibi genetik soy izleme yaklaşımlarına dayanan kantitatif klonal analizler, kök hücrenin popülasyon asimetrisi ile kendini kendini yenilemesinin erişkin dokuların hepsinde olabileceğinin kanıtıdır. Özellikle aktif bir şekilde kendini yenileyebilen epitel dokusunda da bu mekanizmanın kusursuz çalıştığı söylenebilir. Uzun vadeli klonal evrimin nicel verilerin mevcut olduğu belgelerin analizleri eşdeğer kök hücre popülasyonunun süreklilik arz edebileceği görülmektedir. Bununla birlikte, memeli testisleri ve bağırsak kriptleri örnekleri ile gösterildiği gibi uzun dönem kararlı sabit davranışları, kısa dönem dinamik heterojenitlerin varlığını maskeleyebilir ve kök hücre havuzunun kaderini değiştirebilir.

Bu bağlamda, memeli kıl folikülü ilginç bir vaka çalışması olanağı sunar. Kıl folikülünün doku döngüsü olağanüstüdür. Çünkü sürekli ve sabit üretilmez ama gerilemesi ve yenilemesi yetişkin yaşamı boyunca devam eder. Soy izleme çalışmalarında kök hücreler bir çıkıntının (bulge) etrafında yerleştiklerini göstermiştir (Tumbar et al., 2004). Bunun dışında bulge bölgesinde sessiz yerleşim gösteren kök hücreler nişten üretilen sinyalin cevabı olarak hücre döngüsü içerisine girerler ve kıl folikülünün yeniden canlandırılmasını sağlarlar. Varsayılan kök hücre markerlerının yanında çıkıntı bölgesi boyunca eksprese edilen keratin 15 ve transkripsiyon faktörü Sox9 gibi diğer markerlarda ifade edilir. Hematopoeitk pojenitör hücre antijeni olan ve çıkıntının distalinde yoğun ifade edilen CD34 ile çıkıntının proksimalinde daha yoğun ifade edilen Lgr5 heterojen olarak dağılım göstermektedir (P. Rompolas & Greco, 2014). Yavaş çoğalma döngüsüne sahip olan kıl kök hücreleri yüksek düzeyde α6β4-integrin ve α3β1-integrin, sitokeratin (SK5, SK14, SK15), LIM homeobox 2 (Lhx2), aktive olmuş T hücresi çekirdek faktörü-sitoplazma 1 (NFATC1), T hücre faktörü 3 (TCF3) ve TCF 4 gibi transkripsiyon faktörlerini de barındırırlar (Li & Clevers, 2010).

Yenileme evresi sırasında kıl folikülü kök hücrelerinin dinamiklerini takip etmek için Greco laboratuarı son zamanlarda doku içine penetrasyon sağlayan in vivo canlı görüntüleme yaklaşımında yeni bir metod kullanmıştır. Bu metod genetik soy izleme ile birleştirildiği zaman yenilenme süreci boyunca kök hücrelerin köken aldığı yerden takip edilmesiyle kişisel kök hücre sınırlarına ulaşmak mümkün olacaktır. Çalışmada kıl folikülü nişinin üst yarısında bulunan kök hücrelerin, belirli bir kadere bağlı kalmadan sakin kalma veya çoğalma olasılıklarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşılık çıkıntının alt bölgesinde yer alan kök hücrelerin, farklılaştırmadan önce sınırlı güçlendirme altında niş tabanından aktive edici uyarılara cevap olarak çoğalma olasılıkları daha yüksektir (Panteleimon Rompolas, Mesa, & Greco, 2013). Bu gözlemler, bağırsak kripti ile ortak olarak yeni bir rejenerasyon döngüsünün başlangıcında niş içindeki bir kök hücrenin konumunun döngü sırasında bu hücrenin kaderini belirlediğini göstermektedir.



Şekil 5.1. Kıl folikülü kök hücreleri şematik görünüm (Romanowski, 2019).

Kök hücrelerin çıkıntının bölgesinde olup olmadığına bakılmaksızın, saç folikülü çalışması, hem kök hücre heterojenitliği hem de stres koşulları altında esneklik için kanıt sağlar. Bu durumda, farklılaşan hücrelerin kök hücre nişine alınması normal fizyolojik koşullar altında henüz doğrulanmamasına rağmen, epitel hücrelerin krize bağlı çıkıntıdaki kök hücrelere dönüşmesi, farklılaşma soyuna görünüşte bağlı olan hücrelerin yeniden progamlama ile kök hücre kimliğini kazanabildiklerini göstermektedir. Gelecekteki çalışmalar, kök hücre heterojenitesinin ve farklılaşan neslin esnekliğinin bu ve diğer yetişkin kök hücre popülasyonlarının daha yaygın bir özelliğini temsil edip etmediğini ortaya çıkaracaktır.

SONUÇLAR

Doku kök hücrelerinin heterojenliğini ve soylarının esnekliğini yeterince yakalayan geniş bir kök hücre kimliği tanımı geliştirme gerekliliği üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Kök hücre kimliği sürekli olarak popülasyondan ayrık bir özellik olarak ortaya çıkmaz, ancak daha geniş popülasyondaki hücrelerin, dokudaki taleplere göre girebildiği, çıkabildiği ve tekrar girebildiği fonksiyonel bir durumdur. Bu nedenle bu daha geniş popülasyona ait tüm hücreler, uzun vadeli kendini yenileme kapasitesine sahiptir, ancak belirli

bir zamanda proliferatif potansiyelleri kesin konumlarına, niş ortamından gelen sinyallere ve diğer dışsal ve içsel faktörlere bağlı olarak değişebilir.

Kök hücre kimliği gerçekten geniş bir popülasyondaki projenitörleri için erişilebilir bir durum ise kök hücre havuzundan bu hücrelerin giriş çıkışlarını kontrol eden moleküler mekanizmları belirlemek çok önemli hale gelir. Kök hücre havuzunun sabit bir boyutta tutulması sırasında, bir kök hücrenin anormal kaybının, farklılaştırıcı bir projeninin nişe geri alınmasını tetikleyip tetiklemediği veya kök hücrelerin, farklılaşan hücrelerin kaderinin tersine çevrilmesi durumunda kompartmandan çıkıp çıkmadığı açık değildir. Yaralanma sonrası yenilenmeyi düzenleyen mekanizmalar, homeostazda çalışanlardan önemli ölçüde farklı olsa da yukarıdaki örnekler, kök hücre alımının niş kaynaklı kök hücre kaybına cevap olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Nişin çoğaltılması, bütün kök hücre havuzunun ablasyonundan sonra bile gözlemlendiğinden, kök hücre kimliğinin destekleyici hücrelerden veya hücre dışı matristen türetilen faktörler tarafından başlatılabileceği düşünülebilir. Sonuç olarak kök hücre ve nişi doku rejenerasyonu ve devamlılığı için mutlak suretle birlikte çalışmak ve hareket etmek zorundadır.

KAYNAKLAR

1. Amabile, G., & Meissner, A. (2009). Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol Med, 15*(2), 59-68. doi:10.1016/j.molmed.2008.12.003
2. Amoyel, M., Simons, B. D., & Bach, E. A. (2014). Neutral competition of stem cells is skewed by proliferative changes downstream of Hh and Hpo. *Embo j, 33*(20), 2295-2313. doi:10.15252/embj.201387500
3. Barker, N., van Es, J. H., Kuipers, J., Kujala, P., van den Born, M., Cozijnsen, M., . . . Clevers, H. (2007). Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature, 449*(7165), 1003-1007. doi:10.1038/nature06196
4. Campbell, K. H., McWhir, J., Ritchie, W. A., & Wilmut, I. (1996). Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature, 380*(6569), 64-66. doi:10.1038/380064a0
5. Carulli, A. J., Samuelson, L. C., & Schnell, S. (2014). Unraveling intestinal stem cell behavior with models of crypt dynamics. *Integr Biol (Camb), 6*(3), 243-257. doi:10.1039/c3ib40163d
6. Chalancon, G., Ravarani, C. N., Balaji, S., Martinez-Arias, A., Aravind, L., Jothi, R., & Babu, M. M. (2012). Interplay between gene expression noise and regulatory network architecture. *Trends Genet, 28*(5), 221-232. doi:10.1016/j.tig.2012.01.006
7. Chen, X., Ye, S., & Ying, Q. L. (2015). Stem cell maintenance by manipulating signaling pathways: past, current and future. *BMB Rep, 48*(12), 668-676.
8. Chen, Z., Li, Z., & He, Z. (2015). Plasticity of male germline stem cells and their applications in reproductive and regenerative medicine. *Asian J Androl, 17*(3), 367-372. doi:10.4103/1008-682x.143739
9. Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat, 141*(4), 537-561. doi:10.1002/aja.1001410407
10. Clevers, H. (2013). The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment. *Cell, 154*(2), 274-284. doi:10.1016/j.cell.2013.07.004
11. de Lau, W., Barker, N., Low, T. Y., Koo, B. K., Li, V. S., Teunissen, H., . . . Clevers, H. (2011). Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling. *Nature, 476*(7360), 293-297. doi:10.1038/nature10337

12. de Rooij, D. G., & Russell, L. D. (2000). All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. *J Androl, 21*(6), 776-798.

13. Fuchs, E., & Chen, T. (2013). A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep, 14*(1), 39-48. doi:10.1038/embor.2012.197

14. Hara, K., Nakagawa, T., Enomoto, H., Suzuki, M., Yamamoto, M., Simons, B. D., & Yoshida, S. (2014). Mouse spermatogenic stem cells continually interconvert between equipotent singly isolated and syncytial states. *Cell Stem Cell, 14*(5), 658-672. doi:10.1016/j.stem.2014.01.019

15. Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., . . . Kageyama, R. (2013). Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science, 342*(6163), 1203-1208. doi:10.1126/science.1242366

16. Klein, A. M., & Simons, B. D. (2011). Universal patterns of stem cell fate in cycling adult tissues. *Development, 138*(15), 3103-3111. doi:10.1242/dev.060103

17. Kozar, S., Morrissey, E., Nicholson, A. M., van der Heijden, M., Zecchini, H. I., Kemp, R., . . . Winton, D. J. (2013). Continuous clonal labeling reveals small numbers of functional stem cells in intestinal crypts and adenomas. *Cell Stem Cell, 13*(5), 626-633. doi:10.1016/j.stem.2013.08.001

18. Krause, D. S., Scadden, D. T., & Preffer, F. I. (2013). The hematopoietic stem cell niche--home for friend and foe? *Cytometry B Clin Cytom, 84*(1), 7-20. doi:10.1002/cyto.b.21066

19. Li, L., & Clevers, H. (2010). Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science, 327*(5965), 542-545. doi:10.1126/science.1180794

20. Lopez-Garcia, C., Klein, A. M., Simons, B. D., & Winton, D. J. (2010). Intestinal stem cell replacement follows a pattern of neutral drift. *Science, 330*(6005), 822-825. doi:10.1126/science.1196236

21. Martin-Rendon, E., & Watt, S. M. (2003). Stem cell plasticity. *Br J Haematol, 122*(6), 877-891.

22. Nakagawa, T., Sharma, M., Nabeshima, Y., Braun, R. E., & Yoshida, S. (2010). Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science, 328*(5974), 62-67. doi:10.1126/science.1182868

23. Ritsma, L., Steller, E. J., Ellenbroek, S. I., Kranenburg, O., Borel Rinkes, I. H., & van Rheenen, J. (2013). Surgical implantation of an abdominal imaging window for intravital microscopy. *Nat Protoc, 8*(3), 583-594. doi:10.1038/nprot.2013.026

24. Rompolas, P., & Greco, V. (2014). Stem cell dynamics in the hair follicle niche. *Semin Cell Dev Biol, 25-26*, 34-42. doi:10.1016/j.semcdb.2013.12.005

25. Rompolas, P., Mesa, K. R., & Greco, V. (2013). Spatial organization within a niche as a determinant of stem-cell fate. *Nature, 502*(7472), 513-518. doi:10.1038/nature12602

26. Sangiorgi, E., & Capecchi, M. R. (2008). Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nat Genet, 40*(7), 915-920. doi:10.1038/ng.165

27. Simons, B. D., & Clevers, H. (2011). Strategies for homeostatic stem cell self-renewal in adult tissues. *Cell, 145*(6), 851-862. doi:10.1016/j.cell.2011.05.033

28. Takeda, N., Jain, R., LeBoeuf, M. R., Wang, Q., Lu, M. M., & Epstein, J. A. (2011). Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science, 334*(6061), 1420-1424. doi:10.1126/science.1213214

29. Treutlein, B., Brownfield, D. G., Wu, A. R., Neff, N. F., Mantalas, G. L., Espinoza, F. H., . . . Quake, S. R. (2014). Reconstructing lineage hierarchies of the distal lung epithelium using single-cell RNA-seq. *Nature, 509*(7500), 371-375. doi:10.1038/nature13173
30. Tumbar, T., Guasch, G., Greco, V., Blanpain, C., Lowry, W. E., Rendl, M., & Fuchs, E. (2004). Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science, 303*(5656), 359-363. doi:10.1126/science.1092436
31. Ullah, I., Subbarao, R. B., & Rho, G. J. (2015). Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep, 35*(2). doi:10.1042/bsr20150025
32. Weissman, I. L. (2000). Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell, 100*(1), 157-168.
33. Zhang, J., & Li, L. (2008). Stem cell niche: microenvironment and beyond. *J Biol Chem, 283*(15), 9499-9503. doi:10.1074/jbc.R700043200

Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Trombositten Zengin Fibrin (TZF) Kullanımı

Nur ALTIPARMAK[1]

Merve ÇAKIR[2]

Yasemin SEZGİN[3]

CHAPTER 32

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

[3] Dr. Öğr. Üyesi, Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı

Trombositlerin yara iyileşmesindeki rolü gerek hemostazın sağlanması aşamasında gerekse iyileşmenin ilerleyen döneminde, içlerinde bulunan büyüme faktörlerinin etkileriyle ön plana çıkmaktadır. Bu bilgi, trombositlerin ve trombosit ürünlerinin kemik içi yara iyileşmesini hızlandırmak ve iyileştirmek amacıyla kullanılması fikrinin ortaya çıkmasına neden olmuş ve büyüme faktörlerinin yara bölgelerine topikal uygulamalarının; tamiri, yara iyileşmesini, doku ve kemik rejenerasyonunu yönlendirip hızlandırabileceği gösterilmiştir (Dohan vd., 2009).

Trombosit konsantratlarının hazırlanmasında değişik yöntemler mevcuttur. Farklı yöntemlerle elde edilen trombosit konsantratlarının içeriği de farklıdır. Buna göre trombosit konsantratları lökosit ve fibrin içerikleri göz önünde bulundurularak 4 kategoriye ayrılmıştır (Dohan vd., 2006).

- Saf trombositten zengin plazma (P-TZP)
- Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP)
- Saf trombositten zengin fibrin (P-TZF)
- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)

Lökosit-trombositten zengin fibrin (L-TZF) ise bu protokollerin en son geliştirilenidir ve ikinci nesil trombosit konsantrasyonudur.

L-TZF ilk olarak Dr Joseph Choukroun tarafından 2000'li yılların başında intraoral cerrahi prosedürleri takiben yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu arttırmak için terapötik yardımcı bir madde olarak tanıtılmıştır. L-TZF, kan örneğine herhangi bir biyokimyasal manipülasyon yapılmadan veya ekzojen katkı maddesi içermeyen basit bir preparasyonla elde edilen ikinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilir (Dragonas vd., 2019).

L-TZF'nin güçlü fibrin mimarisi onu trombosit açısından zengin plazma (TZP) gibi diğer trombosit konsantrelerinden ayırır. Bu fibrin matriks, yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında, 7-14 günlük bir süre boyunca büyüme faktörlerinin yavaş salınmasından sorumludur ve hücre göçü ve farklılaşması için bir iskelet görevi görebilen mikro gözenekli ince liflerden oluşur. PRF, transforme edici büyüme faktörü b (TGF-b) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenezisin desteklenmesi için çok sayıda büyüme faktörünün önemli bir rezervuarıdır. Trombosit granüllerinde büyük miktarlarda trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF'ler) vardır, bunlar kollajen üretimi, mezenkimal hücre göçü ve proliferasyonu için önemli bir düzenleyici olarak işlev görürler (Bozkaya, 2005; Sodek ve Mckee, 2000). Ayrıca bu büyüme faktörleri re-epitelizasyonu stimüle eder, anjiyogenez ve ekstrasellüler matris oluşumu yoluyla yara iyileşmesini arttırır. Diğer trombosit konsantreleri ile karşılaştırıldığında, L-TZF'nin 10 günlük bir süre boyunca daha yüksek büyüme faktörleri seviyeleri salgıladığı bildirilmiştir Yumuşak dokular üzerindeki yararlı etkisinin yanı sıra, L-TZF'nin kemik dokusunun onarımı ve rejenerasyonunda da pozitif etkileri olduğu söylenmiştir (Fonseca ve Walker, 1991).

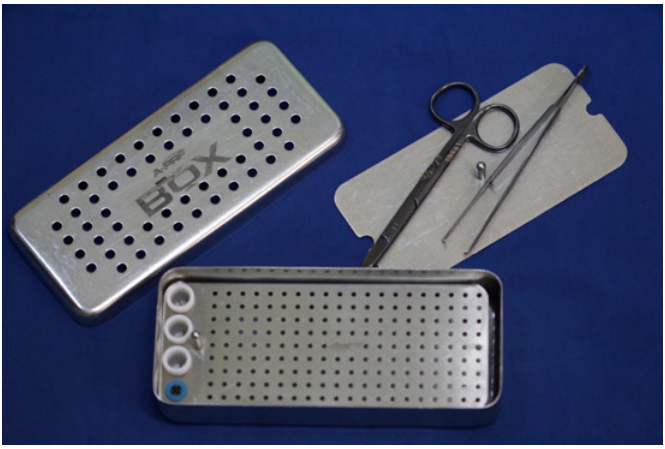
TZF'nin Elde Edilişi

TZF'nin elde edilmesi oldukça kolay bir prosedüre dayalıdır. Antikoagülan içermeyen cam tüplere hastadan 10 ml kan alınır ve 3000 rpm'de 10 dakika veya 2700 rpm'de 12 dakika santrifuje edilir. Santrifüj sırasında karşılıklı yerleştirilen tüplerdeki kan miktarının eşit olmasına dikkat edilmelidir.

Antikoagülan yokluğunda kanın tüpe temas ettiği ilk bir kaç dakikada pıhtılaşma başlar, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu tetiklenir. Fibrinojen trombin tarafından fibrine dönüştürülmeden önce ilk olarak tüpün üst kısmında birikirken, fibrin pıhtıya (TZF) dönüşür ve alttaki kırmızı kan hücreleri ve üstteki hücresiz plazma arasında tüpün orta kısmında birikir.

Yöntemin başarısı tamamen kanın hızlı toplanması ve hızlı santrifüj edilmesine bağlıdır. Tüplerde antikoagülan bulunmadığı için; kanın pıhtılaşmaması için hızlı hareket edilmelidir ve kanın tüpün duvarlarına çarpıp pıhtılaşmaması için dikkatle taşınmalıdır. Santrifüj için geç kalınırsa elde edilecek TZF özelliklerini kaybeder ve sadece yoğunluğu olmayan küçük bir kan pıhtısı elde edilir. Sonuç olarak; TZF protokolü ile serum ve trombositlerle yüklü bir fibrin pıhtısı elde edilir.

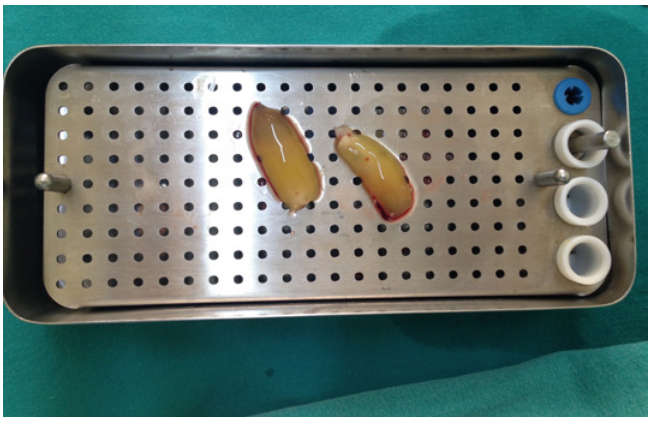
Fibrin pıhtıdaki serum, özel aparatlarla (Şekil 1) ya da iki spanç arasında sıkıştırılarak çıkarılırsa çok dirençli otojen bir fibrin membran elde edilecektir (Dohan vd., 2006a, 2006b).



Şekil 1.

TZF'nin Yapısı ve Kullanım Alanları

TZF, otojen lökosit ve trombositten zengin fibrin bir matriks içeren 3 boyutlu bir yapıdır (Şekil 2). TZF'nin içinde; trombositler, lökositler, mezenşimal kök hücreler, sitokinler, fibrin ve trombosit büyüme faktörleri bulunmaktadır. TZF, TZP'den farklı olarak hemen çözülmez, kan pıhtısına benzer şeklide yavaşça şekillenir (Balcı 2012; Dohan vd., 2006b, 2006c).



Şekil 2.

TZF içindeki trombositler, sitokinler, mezenşimal hücrelerle çözünebilir bir iskelet gibi davranır ve vaskülarizasyonun oluşumu ve epitelyal hücrelerin migrasyonuna rehberlik eder. Doku rejenerasyonunda gerekli olan hücreler için taşıyıcı görevi görür. TZF'den 1-4 haftalık bir periyot süresince transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-AB (PDGF-AB) gibi büyüme faktörleri salınır. (Borie vd., 2015) Büyüme faktörlerinin yüksek miktarda salınması TZF'nin yara iyileşmesini stimüle etmesini sağlar ve yara iyileşmesini hızlandırır (Dohan Ehrenfest DM, 2009). TZF içindeki lökositlerin enfeksiyonu önlemede ve immün düzenleyici olarak görev yaptığı belirtilmiştir (Dohan vd., 2006c; Eren, 2014).

TZF Kullanımının Avantajları

- Hazırlanması basit ve etkili bir tekniktir, tek adımda santrifüjleme ile tüm klinisyenler ücretsiz ve kolay bir şekilde erişilebilir.
- Otojen kan örneklerinden elde edilir.
- Kanın maniplasyonu minimalize edilmiştir.
- Dışardan ekstra trombin eklenmesi gerekmez.
- İçinde salınımı nispeten uzun süre devam eden büyüme faktörleri olan ve doku rejenerasyonunu etkili bir şekilde uyaran doğal bir fibrin çatıya sahiptir.
- Amaca yönelik olarak tek başına ya da kemik greftleri ile birlikte kullanılabilir.
- Greftlenmiş kemiğin iyileşme sürecini hızlandırır.
- Kemik greftleri ile birlikte kullanıldığında rekombinant büyüme faktörleriyle karşılaştırıldığında ekonomik ve hızlı bir seçenektir.
- İnflamasyon ve ödemi azaltıcı etkisi vardır.
- Kemik greftleri içinde kullanıldığında; greftlerin birleşmesinde biyolojik bir bağlayıcı olarak görev yapar ve özellikle anjiyogenez için gerekli olan hücrelerin proliferasyonunu sağlar, büyüme faktörlerinin salınımını sağlar, fibrin ağ içindeki lökositler ve sitokinler greft materyali içindeki enflamasyon ve enfeksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar (Agrawal 2017; Borie vd., 2015).

TZF Kullanımının Dezavantajları

- Otojen kandan elde edildiği için oluşan miktar azdır.
- TZF protokolünün başarısı, doğrudan kan alma süresi ve santrifüj için transferi ile ilgili olarak doğrudan kullanıma bağlıdır (Borie vd., 2015).

TZF'nin Yara İyileşmesine Etkisi

Yara iyileşmesi tipik olarak; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme dahil olmak üzere birbirini takip eden dört aşamada gerçekleşir (Miron vd., 2017; Bishara, vd., 2017). TZF, yara iyileşmesinde anahtar rol oynayan; anjiyogenez, immün kontrol ve yaranın epitel ile kaplanması aşamalarında etkili olmaktadır. (Choukroun vd., 2006a)

TZF içindeki yoğun trombositler, yara iyileşmesinin başlangıç aşamasındaki hemostazda etkili olmanın yanında bölgede anjiyogenezin başlaması ve hızlanması için gerekli olan büyüme faktörleri ve sitokinleri içerirler. TZF, yara iyileşmesi sırasındaki immün kontrolün sağlanması için de nötrofil ve monositlerin bölgeye göçünü arttırır ve yara yüzeyinin epitelizasyonu için fibroblastların aktivasyonunu hızlandırır, göçünü arttırır (Choukroun vd., 2006a).

TZF'nin yara iyileşmesine etkisinin incelendiği çalışmalarda TZF'nin yumuşak doku yaralanmalarının ve kemik defektlerinin iyileşmesinde pozitif etkisinin olduğu görülmüştür (Miron vd., 2017; Sammartino, Dohan vd., 2011; Suttapreyasri ve Leepong, 2013; Yelamali ve Saikrishna, 2015).

TZF içinde yer alan lökositlerin yara bölgesinde, enfeksiyona direnci arttırdığı ve makrofajlar ile birlikte antibakteriyel etki göstererek cerrahi alanlarda enfeksiyon riskini düşürdüğü belirtilmiştir (Hoaglin ve Lines, 2013; Miron ve Bosshardt, 2016; Sinder, Pettit, ve McCauley, 2015)

TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIMI

2000 yılında Choukroun tarafından yapılan ilk tanımdan bu yana, plateletten zengin fibrin (TZF), oral cerrahi prosedürlerde önemli bir cerrahi yardımcı madde haline gelmiştir (Canellas vd., 2018).

Aslında, 2006 yılında yayınlanan 5 önemli makalenin ardından bu biyomateryal dental araştırmalarda dikkat çekmeye başlamıştır. Bugüne kadar bu konuda 500'den fazla bilimsel makale yayınlanmıştır (Choukroun vd., 2006a, Choukroun vd., 2006b; Choukroun vd., 2006c; Dohan vd., 2006e; Dohan vd., 2006f; Dohan vd., 2009). Bu biyomateryalin oral cerrahi prosedürlerde kullanılmasına yönelik muhtemel önerilerin bazıları arasında üçüncü molar cerrahisi, diş çekimi sonrası alveolar kretin korunması, sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamaları, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonları, implant cerrahileri, kemik ogmentasyonları ve periodontal defektlerin tedavisi vardır (Canellas vd., 2018).

Gömülü 20 Yaş Dişlerinin Cerrahi Çekim İşlemleri

Okluzyona katılmayan, kemik veya yumuşak doku içerisinde bütünüyle veya kısmen kalmış dişler, gömülü diş olarak tanımlanırlar. Dişler, genel ve sistemik nedenlerle gömülü kalabilirler.

Gömülü 20 yaş dişlerinin çekimi, en çok uygulanan cerrahi işlem olması nedeni ile klinik pratikte post-operatif dönemde ağrı, ödem, alveoler osteitis gibi komplikasyonlarla çok sık karşılaşılmaktadır. Hastaların bu cerrahi işlemlerden sonra postoperatif dönemi en konforlu şekilde geçirebilmesi için gerekli olan tüm önlemler alınmalıdır. İşlemin atravmatik bir şekilde tamamlanması, post-operatif dönemde antibiyotik ve ağrı kesicilerin reçete edilmesiyle uygulanan medikal tedaviler, soğuk uygulama, ödemin önlenmesi için bandaj uygulamaları, preoperatif antibiyotik ve antienflamatuar uygulamaları post-operatif dönemde karşılaşılan ağrı şişlik ve ödem komplikasyonlarını azaltmak üzerine olumlu etkiler sağlamaktadır (Altıparmak vd., 2018).

Diş çekim işleminden sonra en çok karşılaşılan ana komplikasyonlardan biri alveolittir. Alveolit; mandibulada meydana geldiğinde kulağa ve şakak bölgesine, maksillada meydana geldiğinde ise alın ve göz çevresine kadar yayılan ağrılara, halsizlik, bitkinlik ve huzursuzluğa sebebiyet veren, cerrahi işlemden ortalama 1-3 gün sonra oluşan, pıhtı formasyonunun kısmen veya tamamen bozuk olduğu ve kötü ağız kokusu ile birlikte kendini gösteren bir durumdur (Blum, 2002). Gömülü yirmi yaş cerrahisi sonrası karşılaşılan bu komplikasyonların önlenmesinde L-TZF kullanımının etkisi geniş çapta incelenmiştir (Canellas vd., 2018). Mandibular üçüncü molar dişin cerrahi çekiminden sonra TZF kullanımı ile alveolit oluşumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış çalışmalarda, L-TZF kullanımının alveolit prevalansında bir azalma sağladığı raporlanmıştır (Eshghpour vd., 2014; Hoaglin ve Lines, 2013). Ayrıca L-TZF kullanımın, gömülü yirmi yaş cerrahisi sonrası ağrı, ödem ve kemik iyleşmesi üzerine etkilerinin incelendiği makalelerde; L-TZF nin postoperatif ağrının azaltılmasında, ödemin önlenmesinde olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Bilginaylar ve Uyanık, 2016; Blum, 2002; Chakravarthi vd., 2017; Eshghpour vd., 2014; Hoaglin ve Lines, 2013; Kumar vd., 2015; Özgul vd., 2015; Uyanik vd., 2015). L-TZF ’nin kemik iyileşmesinin üzerindeki etkisi ile ilgili olarak, radyografiler yoluyla kemik iyileşmesinin değerlendirildiği yayınların sonuçlarına göre üçüncü

molar dişlerin çekimi sonrasında kemik rejenerasyonunu desteklemede L-TZF'nin anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir (Dutta vd., 2016; Yelamali ve Saikrishna, 2015; Varghese, Manuel ve Kumar, 2017). Sintigrafiyle kemik iyileşmesinin değerlendirildiği iki çalışmanın sonucuna göre ise L-TZF kullanıldığında veya kullanılmadığında osteoblastik aktivitede bir fark bulunmamıştır (Baslarli vd., 2015; Gurbuzer vd., 2010).

Soket Koruma Prosedürleri

Soket koruması, diş çekimi sırasında ve/veya sonrasında oluşan eksternal kret rezorpsiyonunu minimalize etmek ve soketteki kemik formasyonunu maksimuma çıkartmak için yapılan işlemlerin tümüne verilen isimdir (Çakır ve Rana, 2015). Bu amaçla uygulanan soket koruma teknikleri; minimal travma ile diş çekimi, soketlerin greftle, greft ve membranla ve sadece membranla korunması şeklinde sıralanabilir. Günümüzde diş çekiminden sonra, alveoler değişikliklerin uygulanan koruyucu tedaviler ile tamamen önlenemediği ve her zaman bir miktar kemik kaybının beklendiği bilinmektedir.

Çalışmalar diş çekimlerden sonra soketlerde meydana gelen kemik kaybının, periodontal ligamentten sağlanan kan akımının azalmasından kaynaklandığını göstermiştir. Bu bağlamda, L-TZF'nin proanjiyojenik sitokinleri ve büyüme faktörleri sayesinde soket koruma prosedürlerinde etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu konuyla ilgili yayınlanan Temmermen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diş çekiminden sonra L-TZF kullanılan ya da doğal iyileşmeye bırakılan soketlerdeki vertikal ve horizontal kemik yükseklikleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar L-TZF ile korunan soketlerde, doğal iyleşmeye bırakılan soketlere göre daha az kemik yıkımı olduğunu bildirmişlerdir (Temmerman vd., 2016). Hauser ve arkadaşları yaptıkları çalışmada da diş çekim soketlerinin 8. haftadaki boyutsal değişikliklerini değerlendirmişlerdir. L-TZF ile tedavi edilen soketlerde 0,06 mm doğal iyileşmeye bırakılan soketlerde ise 0,43mm kemik kaybı görüldüğünü bildirmişlerdir (Hauser vd., 2013). Alzahrani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yazarlar Hauser ve arkadaşlarının raporu ile benzer sonuçları vurgulamışlardır (Alzahrani, Murriky ve Shafik, 2017). Buna karşın Suttapreyasri ve Leepong diş çekiminden sonra soketlerde meydana gelen değişiklikleri incelemek adına benzer şekilde bir çalışma yürütmüşlerdir, ancak 8. haftada yaptıkları karşılaştırmada L-TZF kullanılan grup ile doğal iyleşmeye bırakılan grup arasında herhangi bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Suttapreyasri ve Leepong, 2013).

Srisurang ve ark.' nın domuzlarda yaptıkları deneysel çalışmada çekim soketleri 4 gruba ayrılmıştır ve soketler çeşitli materyallerle doldurulmuştur. Birinci gruptaki soketler, trombositten zengin fibrin ile doldurmuş ve süture edilmiştir. İkinci gruptaki soketler serbest palatal greftle kapatılmıştır, üçüncü gruptakiler ise TZF ile doldurulup üzerleri serbest palatal greftle kapatılmıştır, son gruptakiler ise spontan iyileşmeye bırakılmışlardır. 12 hafta sonunda soketler açılıp örnekler alınmıştır. Çalışma sonucunda; TZF'nin erken dönem kret korunmasında etkili bir materyal olduğu, serbest palatal greftin tek başına veya TZF ile birlikte herhangi bir etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (Srisurang vd., 2013).

Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonları

Yönlendirilmiş kemik rejenarasyonları (YKR), istenilen hacimde kemik elde edebilmek adına uygulanan prosedürlerdir. Bu işlemler esnasında yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu sağlayabilmek amacıyla bariyer membranlar kullanılmaktadır. Bariyer membranlar rejeneratif diş hekimliğinde 1980'lerin ortalarından bu yana önemli bir rol oynamıştır. Bu membranlar, kemik dokusuna oranla da hızlı büyüyen yumuşak dokuların önünde bir bariyer oluşturma maksadıyla kullanırlar. Bu sayede yumuşak dokuların kemik dokunun mineralizasyonuna engel olmasını önlemektedirler.

2001 yılında tanıtılan ve yüzde yüz olan otojen olan TZF'nin, yumuşak veya sert dokuları başarılı bir şekilde rejenere etme, yeni kan damarlarının oluşunu uyarma (anjiyogenez) ve iyileşme sırasında sert ve yumuşak doku oluşumunu optimize etme, düşük maliyetli ve basit bir şekilde elde edilebilir olma gibi özellikleri, bu membranın yönlendirilmiş kemik rejenarasyonlarında muazzam bir yer kazanmasını sağlamıştır (Dragonas vd., 2019).

TZF yönlendirilmiş kemik rejenerasyonlarında küçültülerek parçalar halinde ve/veya çeşitli kemik biyomateryalleri ile birlikte kullanılabileceği gibi, bariyer membranının üzerine tabakalar halinde, otojen koruyucu bir örtü olarak da kullanılabilir. TZF'nin içerdiği büyüme faktörleri ve konak immun lökositleri sayesinde yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu prosedürlerine kattığı çok sayda avantajdan bahsedilmektedir. Literatürde yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu prosedürlerinin en çok bildirilen komplikasyonu yumuşak doku açılmalıdır. TZF'den elde edilen membranın allojenik materyallere karşı gelişebilecek otoimmün reaksiyon ve enfeksiyon riskini azalttığı, greft materyalinin üzerinin fibrin dokusu ile örtülmesinin, greftin ekspoze olmasını dolayısıyla rezorbsiyonunu önlediği düşünülmektedir (Gassling vd., 2010; Gassling vd., 2013).

TZF nin bu avantajından yararlanabilmek için YKR prosedüründe kullanılan bariyer membranların üzerine bir kaç kat TZF membranın örtülmesi önerilmektedir. TZF'nin membran olarak kullanılması söz konusu olunca cevap bulması gereken bazı sorular vardır: Bunlardan ilki TZF'nin tek başına membran olarak kullanılabilmesi uygun mudur? Ya da bir başka deyişle TZF yönlendirilmiş kemik rejenerasyonlarında en çok kullanılan kolajen membrana alternatif olarak uygulanabilir mi? Bu sorunun cevabı bu konuyla ilgili yayınlanmış mevcut çalışmaların sonuçlarına göre TZF'nin kolajen membrana alternatif olarak kullanılamayacağı yönündedir (Miron vd., 2017). TZF membran kolajen membran kadar dayanıklı değildir ve daha erken rezorbe olmaktadır. Ancak yara iyleşmesi üzerine olan optimal etkileri nedeni ile yönlendirimiş kemik rejenerasyonlarında bariyer membran olarak en çok tercih edilen kolajen membranlarla birlikte uygulanması önerilmektedir. Bu da bir başka soruyu gündeme getirmiştir. TZF membran kolajen membranın üzerine mi yerleştirilmelidir yoksa kolajen membranın altına, kullanılan greft materyallerinin hemen üzerine mi yerleştirilmelidir? Bu sorunun cevabı ise yine bu konuyla ilgili yayınlanmış mevcut çalışmaların sonuçlarına göre; kolajen membranın direk olarak greft materyalinin üzerine örtülmesinin ve bunun üzerine de bir kaç kat TZF membran örtülmesinin yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu sürecine pozitif etkilerini vurgular yöndedir (Miron ve Choukroun, 2016).

YKR prosedüreleri için TZF'nin diğer bir kullanım şekli greft partikülerinin arasına küçük parçalar halinde ilave edilmesidir. Bu sayede içerdiği büyüme faktörleri ve proteinler aracılığı ile kemik biyomateryallerinin anjiogenezisini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bir diğer önemli avantajı yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu amacı ile kullanılan greft materyallerine kolay uygulanabilirlik sağlamasıdır. Greft partikülleri arasına karıştırılan TZF parçaları greft materyaline yapışkanlık sağlamakta ve bu sayede biyomateryalin manüplasyonu kolaylaşmaktadır (Miron ve Choukroun, 2016).

TZF membranın yumuşak doku iyleşmesi üzerine etkisi konusunda görüş birliği mevcuttur. Yapılan çalışmalarda TZF'nin anjiyojenezisi uyarması ile ve içeriğindeki büyüme faktörleri ile yumuşak doku iyleşmesini optimize ettiği bildirilmiştir (Miron vd., 2017). Ancak TZF' nin kemik rejenarasyonu üzerine katkısı ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Yapılan çalışmalar yüksek miktarda büyüme faktörü içeren TZF'nin yönlendirilmiş kemik rejenarasyonlarında membran olarak kullanılmasının avantajlarından bahsetmektedir. Kandan türetilen büyüme faktörlerinin serbest bırakılması anjiyojenezisi destekleyeceği ve kemik iyileşmesini hızlandıracağı hipotezinden yola çıkılarak ksenogreft materyallerinin TZF'li veya TZF'siz kullanımlarını kıyaslayan çalışmalar olmuştur. Bu

anlamda TZF'nin istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığı saptanmamıştır (Miron ve Choukroun, 2016).

2014 yılında Yoon ve arkadaşlarının yayınladıkları deneysel çalışmada, tavşanların kalvaryumunda defekt oluşturulmuş, oluşturulan defektlere tek başına sığır kaynaklı kemik grefti ve sığır kaynaklı kemik grefti ile TZF kombinasyonu uygulanmıştır. 1,2,ve 4.ayda iyleşme değerlendirilmiştir. Her ne kadar tüm zamanlarda VEGF açısından, TZF'nin olduğu defektlerde istatistiksel olara anlamlı fark gösterilmiş olsa da yeni kemik oluşumu açısından değerlendirilen parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Yoon, Lee ve Yoon, 2014).

Ezirganli ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları çalışma her ne kadar kemik rejenarasyonunun TZF kullanımı ile geliştirilebileceğini araştırmak maksadı ile planlanmış olmasa da, bu çalışma sonucunda, TZF' nin YKR prosedürlerinde tek başına kullanılmasının başarılı ve yeterli bir kemik rejenarasyonu sağlayamayacağı gösterilmiştir (Ezirganli vd., 2015).

Teorik olarak TZF, vaskülarizasyon ve osteoblastik farklılaşmayı arttıran bir büyüme faktörleri kaynağı olarak çalışmaktadır Bu sonuçları değerlendiren daha fazla çalışma bu sonuçları doğrulamak için gereklidir.

İmplant Cerrahileri

İmplant cerrahisi sırasında eğer yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu yapılması gereken bir bukkal dehisens mevudiyeti söz konusu olursa yukarıda sayılan, yönlendirilmiş kemik rejenerayonunda TZF kullanımı prensipleri geçerli olcaktır.

İmplant cerrahisi, uygun endikasyonun olduğu durumlarda diş çekimi yapılır yapılmaz, çekim yapılan sokete implantın hemen yerleştirlmesi ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu aşamada implant ile bukkal kemik duvarı arasında boşluk kalmaktadır. Yapılan çalışmalar bu boşluğun 2 mm den fazla olduğu durumlarda greftlenmesi gerektiğini savunurken, daha küçük boşlukların greftlenmesine gerek olmadığı bildirilmektedir (Crespi vd., 2007). İmplant ve çekim soketinin bukkal duvarı arasındaki boşluğun greftlenmesi esnasında greft partikülleri arasına TZF membran kesilerek karıştırılabilir bu sayede TZF membranın yara iyleşmesi üzerine optimize edici özelliklerinden yararlanılmış olunacağı gibi greft materyallerinin de manipülasyonu kolaylaşmış olacaktır. 2 mm nin altında greftleme gerektirmeyen boşluklara, büyüme faktörü kaynağı olarak bir TZF membran yerleşitirilmesinin, bu defektin iyleşmesi üzerine pozitif etkileri olabileceği bildirilmiştir (Degidi vd., 2013; Maia v., 2015).

Yayınlanan iki makalede TZF'nin peri-implant marjinal kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar TZF'nin marjinal kemik rezorbsiyonunu önlemek üzerine pozitif etkisini doğrulamştır (Canellas vd., 2018).

TZF'nin rezonans frekansı analizi ile ölçülen implant stabilite katsayısı (ISQ) üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda TZF'nin kullanımının, ilk iyileşme döneminde implant stabilitesini artırdığı gösterilmiştir (Öncü ve Alaiddin, 2015).

Peri-implantitis tedavisi ise sonucu öngörülmeyen oldukça kompleks bir konudur. İyileşme peri-implantitisin yarattığı defektlerin boyutuna göre değişkenlik sergiler (Schwarz vd., 2007). Bu konuyla ilgili olarak da TZF nin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Peri-implantitise bağlı oluşan defektlerin tedavisinde TZF'nin etkinliğinin değerlendirildiği kontrollü bir klinik çalışmanın sonuçlarına göre, TZF ile iyleşme sağlanan bölgelerde sondlama derinliğinde azalma, keratinize dişeti miktarında artma tespit edilmiştir (Guler vd., 2016).

Literatürde bildirilen yüksek peri-implantitis olguları yumuşak ve sert doku yetersizliklerine bağlanmaktadır (Monje vd., 2016). Koronal peri implant kemik stabilitesi için

kalın yumuşak doku varlığı ve impantın uzun dönem başarısı için de ideal kemik ve ideal yumuşak doku kalınlığı son derece önemlidir. Yumuşak doku kalınlığını arttırmak ve daha optimal bir yumuşak doku iyileşmesi sağlamak adına implant yerleştirilmesi aşamasında kaldırılan yumuşak doku flepleri TZF membranlarla desteklenir ise TZF membranın bu proçese pozitif bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Kolajen formasyonunu ve neoanjiogenezisi situmele eden büyüme faktölerinden zengin otojen TZF'nin lokal olarak uygulanması ile bu konsept biyolojik olarak makul görülmektedir (Miron vd., 2017).

Sinüs Tabanı Yükseltilmesi

Sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamaları implant yerleştirilmesi sırasında veya öncesinde posterior maksillada yetersiz kemik varlığında kemik miktarını arttırmaya yönelik işlemlerdir. Var olan kemik miktarına göre transkrestal ya da lateral pencere tekniği, implant yerleştirilmesi ile aynı seansta ya da 4-6 ay öncesinde uygulanan cerrahilerdir. TZF, sinüs tabanı yükseltilmesi uygulamalarında; greft yerine tek başına, greftle birlikte karıştırılarak greftin etkinliğini arttırmaya yönelik, kollajen membranla birlikte ya da kollajen membrana alternatif olarak lateral pencerenin üstünün örtülmesinde, sinüs membranının perfore olması durumunda perforasyonun tamiri amacıyla, transkrestal teknikte sinüs membranını korumak amacıyla implant soketinin apikaline yerleştirilerek kullanılabilir (Altıntas, Korkmaz ve Kuru, 2016; Choukroun vd.., 2006b; Gassling vd., 2013; Tatullo vd., 2012; Zhang vd., 2012).

Dişeti Çekilmelerinin Tedavisi

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde saplı greftler ile birlikte uygulanan subepitelyal bağ dokusu greftleri (SBDG) altın standart olarak kabul edilse de ikinci cerrahi bölge yaratması, her zaman yeterli miktarda doku elde edilememesi gibi sınırlayıcı faktörleri SBDG işlemlerine alternatif stratejilerin kullanım ihtiyacını doğurmuştur (Roccuzzo, Bunino, Needleman ve Sanz, 2002).

Son yıllarda kan kaynaklı biyolojik ürünler yumuşak ve sert doku iyileşmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. 2000li yılların başında TZF konseptinin geliştirilmesi ile TZF dişeti çekilmelerinin tedavisinde sıklıkla kullanım alanı bulmuştur (Dohan vd., 2006a).

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde TZF kullanımı ile ilgili ilk klinik çalışmada dişeti çekilmelerinde tek başına koronale kaydırılan flep (KKF) veya TZF ile kombine KKF uygulamasının sonuçları karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda TZF grubunda keratinize doku genişliği (KDG) artışı daha yüksek bulunmuşken; kök yüzey örtülmesi (KYÖ) kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (Aroca, Keglevich, Barbieri ve Etienne, 2009) Benzer dizayna ve takip süresine sahip bir diğer çalışmada kök yüzey kapanmasının her iki grupta da benzer olduğu bildirilmiştir (Gupta vd., 2015). KKF'nin tek başına veya TZF ile kombine kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada KYÖ açısından gruplar arasında bir fark bulunmazken; TZF grubunda KDG artışı daha fazla bulunmuştur (Thamaraiselvan, Elavarasu, Thangakumaran ve Arthie, 2015). Bu çalışmaların sonuçlarından yapılan bir meta-analiz değerlendirmesinde ise sondlanabilen cep derinliği (SCD) azalması, klinik ataşman seviyesi (KAS) kazancı, KDG artışı, doku kalınlığı, KYÖ açısından grupların benzer olduğu bildirilirken; dişeti çekilmesi derinliğindeki azalmanın TZF grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir (Castro vd., 2017).

SBDG kullanımına karşı TZF kullanımının karşılaştırıldığı klinik çalışmaların sonuçlarında SCD azalması, KAS artışı, KDG artışı, çekilme derinliği azalması parametreleri açısından grupların benzer olduğu bildirilmiştir (Aleksic vd., 2010; Eren ve Atilla, 2014; Jankovic vd., 2012; Tunaliota vd., 2015).

Dişeti çekilmelerinin tedavisinde koronale kaydırılan flep ile birlikte TZF veya mine matriks türevlerinin (MMT) kullanımını karşılaştıran bir çalışmada KYÖ her iki grupta

da benzer bulunmuşken KDG artışı MMT grubunda daha yüksek bulunmuştur (Jankovic, Aleksic, Milinkovic, ve Dimitrijevic, 2010).

Periodontal plastik cerrahi uygulamalarından sonra yan etki ve hasta bazlı sonuçların değerlendirilmesi uygulanacak tekniğin seçiminde kritik öneme sahip olsa da bu parametreler oldukça sınırlı yayında değerlendirilmiştir. Jankovic ve arkadaşları TZF kullanımını MMT ve subepitelyal bağ dokusu grefti ile karşılaştırdıkları iki çalışmalarında da TZF grubunda daha düşük morbidite ve daha hızlı bir iyileşme olduğunu bildirmiştir (Jankovic vd., 2012; Jankovic vd., 2010). Palatinal verici bölge iyileşmesine TZF'nin etkisini değerlendiren bir diğer çalışmada da TZF uygulamasıın yara iyileşmesini hızlandırdığı ve hasta morbiditesini azalttığı bildirilmiştir (Femminella vd., 2016).

Özetle, şu ana kadarki literatürdeki kanıtlar SBDG, MMT'yi içeren diğer tedavi seçeneklerine kıyasla TZF'nin kök yüzeyi örtülmesi, KDG artışı, KAS kazancı açısından üstünlüğünün olmadığını göstermektedir. Fakat diğer yöntemlerle benzer klinik sonuçlara sahip TZF'nin diğer yöntemlere kıyasla elde edilmesinin daha kolay olması, daha ucuz maliyetli olması ve ikinci cerrahi alan gerektirmemesi gibi üstünlüklere sahip olduğu göz ardı edilmemelidir.

Kemik İçi Defektlerin Tedavisi

Kemik içi defektlerin varlığında kaybedilen dokuların rekonstrüksiyonu amacıyla farklı kaynaklardan elde edilen kemik greftleri, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, biyolojik ajanlar, büyüme faktörleri ve bu tekniklerin kombinasyonu olarak uygulanan rejeneratif teknikler uygulanmaktadır (Slotte, Asklow ve Norderyd, 2012).

Son yıllarda araştırmalar kemik greftlerinin klinik faydalarını arttırmak ya da yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla biyolojik mediyatörlerin üzerine yoğunlaşmıştır. Bu gelişmelerle birlikte ikinci nesil trombosit konsantresi olan TZF'nin ana kullanım alanlarından biri de kemik içi defektlerin tamiri veya rejenerasyonu olmuştur (Dohan Ehrenfest, Bielecki ve Sammartino, 2010).

Bugüne kadar kemik içi defektlerin tedavisinde TZF kullanımı ile ilgili yapılmış randomize kontrollü klinik çalışmaların çoğunda TZF tek başına açık flep operasyonu ile karşılaştırılmış ve klinik kazançlar SCD azalması ve KAS kazancı olarak bildirilirken; kemik dolumu ise radyografik incelemeler sonucunda bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonucu açık flep operasyonuna ek olarak TZF kullanımı ile sondlanabilen cep derinliğindeki azalma ve klinik ataşman seviyesindeki kazancın arttırıldığını göstermiştir. Ek olarak TZF uygulanan gruptaki kemik dolumu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulumuştur (Ajwani vd., 2015; Pradeep vd., 2012; Sharma ve Pradeep, 2011b; Thorat, Pradeep ve Pallavi, 2011). Kemik içi defektlerin tedavisinde demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allografti (DDKKA) veya TZF kullanımının karşılaştırıldığı iki çalışmada gruplar arasında klinik ve radyografik parametreler açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Chadwick, Mills ve Mealey, 2016; Shah, Patel, Dave ve Shah, 2015). Bu iki çalışma sonuçlarında TZF'nin DDKKA ile benzer sonuç göstermesi, otojen kaynaklı olması, hazırlanmasının kolay olması, maliyetinin ucuzluğu gibi avantajları olan TZF'nin kemik içi defektlerin rejeneratif tedavisinde greft kullanıma alteratif olabileceğini göstermektedir.

Kemik içi defektlerin tedavisinde TZF'nin bir diğer kullanımı da çeşitli greft materyalleri ile birlikte uygulanmasıdır. Bu amaçla, TZF hem küçük parçalara ayrılarak kemik grefti ile karıştırılmış hem de elde edilen membranlar greft üzerine yerleştirilerek adapte edilmiştir. Elgendy ve arkadaşları (Elgendy ve Abo Shady, 2015) altı ay takip süreli çalışmalarında kemik içi defektlere kontrol grubunda nanokristalin hidroksiapatit; test grubunda ise TZF ile birlikte nanokristalin hidroksiapatit uygulamışlardır. Çalışma sonucunda test grubunda daha fazla SCD azalması ve KAS kazancı gözlenmiştir. On iki ay takip süreli, kontrol grubunda DDKKA; test grubunda ise TZF ile birlikte DDKKA

uygulanmış bir diğer çalışmada klinik ve radyografik parametreler test grubu lehine anlamlı bulunmuştur (Agarwal, Gupta ve Jain, 2016) Kemik içi defektlerde tek başına sığır kaynaklı kemik grefti ve TZF ile birlikte sığır kaynaklı kemik grefti sonuçlarını karşılaştıran bir diğer çalışmada altı aylık takip sonucunda test grubunda klinik ataşman seviyesi kazancı daha yüksek bulunmuştur (Sezgin, Uraz ve Culhaoglu, 2017)

Kemik içi defektlerin tedavisinde TZF kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçları tek başına açık flep debridmanı uygulanmasına kıyasla TZF kullanımının hem klinik hem de radyografik parametrelerde iyileşme sağladığını, kemik greftleri gibi rejeneratif materyallerle kombine kullanımının da periodontal rejenerasyonu arttırabildiğini göstermiştir. Literatürde TZF kullanımı sonrasında meydana gelen iyileşmenin tamir mekanizması ile mi gerçek periodontal rejenerasyon ile mi sağlandığının gösterildiği histolojik veriler henüz mevcut değildir. Bu sebeple TZF'nin biyomateryal olarak kullanımı sonrasındaki iyileşme şeklinin belirlenebilmesi amacıyla histolojik çalışmaların dizayn edilmesi yararlı olacaktır.

Furkasyon Defektlerinin Tedavisi

Furkasyon bölgeleri, giriş kısmı küçük olduğundan, konveksite ve konkavite bölgelerine sahip olduğundan etkili enstrümentasyonunun çoğu zaman yeterli olamadığı bölgelerdir. Bu nedenle furkasyon defektlerinin rejenerasyonu periodontal tedavinin en zorlayıcı alanlarından biridir (Newell, 1998).

Bu amaçla otogreftler, DDKKA, sığır kaynaklı ksenogreftler, bariyer membranlar ve bunların kombinasyonları uygulanmaktadır (Karring ve Cortellini, 1999). Bu rejeneratif ajanlar halen kullanılmakla birlikte MMT, kemik morfogenetik faktörleri, trombosit konsantreleri gibi biyomimetik ajanların kullanımı da gündemdedir (Camelo, Nevins ve Schenk, 2003).

Furkasyon defekterinde TZF kullanımı ile ilgili ilk çalışma sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde sadece açık flep debridmanı uygulaması ile açık flep debridmanıyla birlikte TZF kullanımını klinik ve radyografik olarak karşılaştıran dokuz ay takip süreli bir çalışmadır. Bu çalışma sonucunda TZF grubunda tüm klinik ve radyografik parametrelerde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Sharma ve Pradeep, 2011a). Bajaj ve arkadaşları da sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde TZF, TZP ve sadece açık flep debridmanını karşılaştırdıkları çalışmalarında hem TZP hem de TZF grubunda sadece açık flep debridmanına kıyasla daha fazla KAS kazancı olduğunu bildirmişlerdir (Bajaj vd., 2013). Kanoriya ve arkadaşları ise sınıf II furkasyon defektlerinin tedavisinde açık flep debridmanı, TZF ve TZF ile %1 alendronat jel kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında %1 alendronat jel ve TZF kombinasyonu grubunda kemik dolum yüzdesinin en fazla olduğunu bildirmiştir (Kanoriya, Pradeep ve Garg, 2017).

Literatürde furkasyon defektlerinin tedavisinde TZF kullanımı ile ilgili çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte mevcut çalışma sonuçları TZF'nin bu amaçla kullanımını destekler niteliktedir. Bu alanda da periodontal rejenerasyonun kanıtlandığı histolojik değerlendirmelerin bulunduğu veriler mevcut olmadığından TZF kullanımı sonrasında meydana gelen iyileşmenin histolojik olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

TZF'DEKİ GELİŞMELER

TZF geliştirildiği ilk zamanlardan bu yana oral maksillofasiyal cerrahide birçok uygulamada kullanılmaktadır. TZF tarafından salınan büyüme faktörü miktarını arttırmak ve kullanım alanını genişletebilmek amacıyla enjekte edilebilen TZF'yi geliştirmeye yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Fujioka-Kobayashi vd., 2017; Miron, Zucchelli, vd., 2017). Bu bölümde TZF ile ilgili son dönemdeki gelişmeler hakkında bilgi verilecektir.

Geliştirilmiş TZF (Advanced Platelet Rich Fibrin/A-PRF/G-TZF)

Yüksek hızlı santrifüj, hücrelerin tüpün alt kısmında birikmesine neden olmaktadır (Fibrin pıhtı üst kısımda oluşmaktadır).Yapılan çalışmalar sonucunda santrifüj hızının düşürülmesiyle birlikte TZF'den salınan büyüme faktörlerinin arttığı, fibrin pıhtı içinde daha fazla lökosit biriktiği ve büyüme faktörlerinin salınma süresinin uzadığı görülmüş ve geliştirilmiş TZF (G-TZF) geliştirilmiştir (Fujioka-Kobayashi vd., 2017; Ghanaati vd., 2014).

12 dakika 2700 rpm ile elde edilen L-TZF'den büyüme faktörlerinin salınımı ilk 5-10 dakikada başlayıp 60-300 dakikaya kadar devam ettiği belirlenmiştir (Perut et al., 2013; Su, Kuo, Nieh, Tseng, ve Burnouf, 2008). G-TZF santrifüj hızının 1500 rpm'e düşürülüp, santrifüj süresinin 14 dakikaya çıkarılmasıyla elde edilmektedir. G-TZF ve TZF'nin karşılaştırıldığı çalışmalar sonucunda G-TZF'den daha fazla ve daha uzun süre ile büyüme faktörü salınımı olduğu, G-TZF'deki hücre sayısının (özellikle lökosit, nötrofil, makrofaj) daha fazla olduğu görülmüştür (Fujioka-Kobayashi vd., 2017; Ghanaati vd., 2014).

Fujioka-Kobayashi ve ark'nın (Fujioka-Kobayashi et al., 2017) yaptıkları çalışmada L-TZF ve G-TZF'nin yanında 1300 rpm 8 dakikada elde ettikleri G-TZF+'ı da karılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda; G-TZF ve G-TZF+'ın gingival fibroblast migrasyonu ve proliferasyonunda direk etkisi olduğunu, tip 1 kollajenin mRNA seviyelerini arttırdığını ve ek büyüme faktörü salınımı sağladığını görülmüştür. Düşük santrifüj hızı konsepti ile santrifüj hızı ve zamanında yapılan değişikliklerin büyüme faktörlerinin konsantrasyonlarında artış sağladığı belirtilmiştir.

Enjekte Edilebilen TZF (Injectable Platelet Rich Fibrin/i-PRF/e-TZF)

TZP ilk geliştirildiği andan itibaren sadece diş hekimliğinde değil ortopedik cerrahi, maksillofasiyal cerrahi ve estetik yaklaşımlarda yaygın bir şekilde kullanılmıştır (Dohan vd., 2006b; Dohan vd., 2009; He, Lin, Hu, Zhang, ve Wu, 2009; Kang ve., 2011). Daha önce bahsedilen dezavantajlarından dolayı TZP yerini TZF'ye bırakmıştır (Anfossi vd., 1989; Dohan vd., 2009; Fijnheer et al., 1990). Ancak TZF'nin membran şeklinde katı formda olması yoğun bir sıvı şeklinde olan TZP'nin kullanıldığı bazı alanlarda kullanılamamasına neden olmuştur(Mourao, Valiense, Melo, Mourao, ve Maia, 2015). Bu sebeple enjekte edilebilen TZF ile ilgili araştırmalar başlamıştır. Yapılan bir çalışmada; alınan kan 700 rpm 3 dakika santrifüj edilerek sıvı formda enjekte edilebilen TZF (e-TZF) geliştirilmiştir. Santrifüj sonucunda tüpün üst kısmında biriken kısım enjekte edilebilen TZF olarak kullanılmaktadır. (miron 2017). Bir başka çalışmada da 3300 rpm'de 2 dakika santrifüj edilerek enjekte edilebilen TZF elde edilmiştir(Mourao vd., 2015).

Miron ve ark'nın (Miron, Fujioka-Kobayashi, Hernandez, vd., 2017) TZP ile enjekte edilebilen TZF'yi karşılaştırdıkları çalışma sonucunda; fibroblast migrasyonu ve proliferasyonu ve büyüme faktörü salınımında enjekte edilebilen TZF daha iyi sonuçlar vermiştir.

Yapılan çalışmalar; enjekte edilebilen TZF'nin tek başına ya da diğer biyomateryallerle (greftler gibi) birlikte kullanılabileceğini göstermiştir (Miron, Zucchelli, vd., 2017; Mourao vd., 2015; Wang, Zhang ve Miron, 2018).

Enjekte edilebilen TZF'nin greftlerle birlikte kullanılması greftlerin bir arada durmasına yardımcı olmaktadır ve greftlerin taşınmasını ve ilgili bölgeye yerleştirilmesini kolaylaştırmaktadır (Mourao vd., 2015).

KAYNAKLAR

1. Agarwal, A., Gupta, N. D., ve Jain, A. (2016). Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail. *Acta Odontol Scand, 74*(1), 36-43. doi :10.3109/00016357.2015.1035672
2. Agrawal, A. A. (2017). Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases, 5*(5), 159-171. doi:10.12998/wjcc.v5.i5.159
3. Ajwani, H., Shetty, S., Gopalakrishnan, D., Kathariya, R., Kulloli, A., Dolas, R. S., ve Pradeep, A. R. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects. *J Int Oral Health, 7*(4), 32-37.
4. Aleksic, Z., Jankovic, S., Dimitrijevic, B., Divnic-Resnik, T., Milinkovic, I., ve Lekovic, V. (2010). [The use of platelet-rich fibrin membrane in gingival recession treatment]. *Srp Arh Celok Lek, 138*(1-2), 11-18.
5. Altıntas N, C. Ü., Korkmaz YT, Kuru B. (2016). Sinüs Membran Perforasyonunun Trombositten Zengin Fibrin ile Tamiri: Olgu Sunumu. *Yeditepe Klinik, 12*(2), 63-68.
6. Anfossi, G., Trovati, M., Mularoni, E., Massucco, P., Calcamuggi, G., ve Emanuelli, G. (1989). Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 36*(1), 1-7.
7. Aroca, S., Keglevich, T., Barbieri, B., Gera, I., ve Etienne, D. (2009). Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study. *J Periodontol, 80*(2), 244-252. doi:10.1902/jop.2009.080253
8. Bajaj, P., Pradeep, A. R., Agarwal, E., Rao, N. S., Naik, S. B., Priyanka, N., ve Kalra, N. (2013). Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res, 48*(5), 573-581. doi:10.1111/jre.12040
9. Balcı H, T. H. (2012). Trombositten zengin fibrin: özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımıT. *GÜ Diş Hek Fak Der, 29*(3), 183-192.
10. Borie E, O. D., Orsi IA, Garler K, Weber B, Beltran V, Fuentes R. (2015). Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review *Int J Clin Exp Med, 8*(5), 7922-7929.
11. Camelo, M., Nevins, M. L., Schenk, R. K., Lynch, S. E., ve Nevins, M. (2003). Periodontal regeneration in human Class II furcations using purified recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) with bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent, 23*(3), 213-225.
12. Castro, A. B., Meschi, N., Temmerman, A., Pinto, N., Lambrechts, P., Teughels, W., ve Quirynen, M. (2017). Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol, 44*(1), 67-82. doi:10.1111/jcpe.12643
13. Chadwick, J. K., Mills, M. P., ve Mealey, B. L. (2016). Clinical and Radiographic Evaluation of Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft Versus Platelet-Rich Fibrin for the Treatment of Periodontal Intrabony Defects in Humans. *J Periodontol, 87*(11), 1253-1260. doi:10.1902/jop.2016.160309

14. Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e56-60. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.011

15. Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), 299-303. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.012

16. Dohan, D., Rasmussan, L., Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) *Trends Biotechnol* (Vol. 27, pp. 158-167).

17. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., ve Gogly, B. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e37-44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008

18. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., ve Gogly, B. (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e45-50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009

19. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., ve Gogly, B. (2006c). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 101*(3), e51-55. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010

20. Dohan Ehrenfest, D. M., Bielecki, T., Del Corso, M., Inchingolo, F., ve Sammartino, G. (2010). Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), platelet-leukocyte gel (PLG), preparation rich in growth factors (PRGF), classification and commercialism. *J Biomed Mater Res A, 95*(4), 1280-1282. doi:10.1002/jbm.a.32894

21. Dohan Ehrenfest, D. M., Diss, A., Odin, G., Doglioli, P., Hippolyte, M. P., ve Charrier, J. B. (2009). In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 108*(3), 341-352. doi:10.1016/j.tripleo.2009.04.020

22. Dohan Ehrenfest DM, d. P. G., Doglioli P, Sammartino G. (2009). Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors, 27*(1), 63-69.

23. Elgendy, E. A., ve Abo Shady, T. E. (2015). Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects. *J Indian Soc Periodontol, 19*(1), 61-65. doi:10.4103/0972-124X.148639

24. Eren G, A. G. (2014). Lökosit ve trombositten zengin fibrinin özellikleri ve diş hekimliğinde kullanım alanları. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 48*(2), 73-83.

25. Eren, G., ve Atilla, G. (2014). Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig, 18*(8), 1941-1948. doi:10.1007/s00784-013-1170-5

26. Femminella, B., Iaconi, M. C., Di Tullio, M., Romano, L., Sinjari, B., D'Arcangelo, C., . . . Paolantonio, M. (2016). Clinical Comparison of Platelet-Rich Fibrin and a Gelatin Sponge in the Management of Palatal Wounds After Epithelialized Free Gingival Graft Harvest: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol, 87*(2), 103-113. doi:10.1902/jop.2015.150198

27. Fijnheer, R., Pietersz, R. N., de Korte, D., Gouwerok, C. W., Dekker, W. J., Reesink, H. W., ve Roos, D. (1990). Platelet activation during preparation of platelet concentrates: a comparison of the platelet-rich plasma and the buffy coat methods. *Transfusion, 30*(7), 634-638.

28. Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., ve Choukroun, J. (2017). Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol, 88*(1), 112-121. doi:10.1902/jop.2016.160443

29. Gassling, V., Purcz, N., Braesen, J. H., Will, M., Gierloff, M., Behrens, E., . . . Wiltfang, J. (2013). Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *J Craniomaxillofac Surg, 41*(1), 76-82. doi:10.1016/j.jcms.2012.10.015

30. Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., . . . Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol, 40*(6), 679-689. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138

31. Gupta, S., Banthia, R., Singh, P., Banthia, P., Raje, S., ve Aggarwal, N. (2015). Clinical evaluation and comparison of the efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with platelet rich fibrin membrane in the treatment of Miller Class I and II gingival recessions. *Contemp Clin Dent, 6*(2), 153-160. doi:10.4103/0976-237X.156034

32. He, L., Lin, Y., Hu, X., Zhang, Y., ve Wu, H. (2009). A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 108*(5), 707-713. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.044

33. Hoaglin, D. R., ve Lines, G. K. (2013). Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent, 2013*, 875380. doi:10.1155/2013/875380

34. Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Kenney, E. B., ve Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent, 32*(2), e41-50.

35. Jankovic, S., Aleksic, Z., Milinkovic, I., ve Dimitrijevic, B. (2010). The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study. *Eur J Esthet Dent, 5*(3), 260-273.

36. Kang, Y. H., Jeon, S. H., Park, J. Y., Chung, J. H., Choung, Y. H., Choung, H. W., . . . Choung, P. H. (2011). Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A, 17*(3-4), 349-359. doi:10.1089/ten.TEA.2010.0327

37. Kanoriya, D., Pradeep, A. R., Garg, V., ve Singhal, S. (2017). Mandibular Degree II Furcation Defects Treatment With Platelet-Rich Fibrin and 1% Alendronate Gel Combination: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol, 88*(3), 250-258. doi:10.1902/jop.2016.160269

38. Karring, T., ve Cortellini, P. (1999). Regenerative therapy: furcation defects. *Periodontol 2000, 19*, 115-137.

39. Miron, R. J., ve Bosshardt, D. D. (2016). OsteoMacs: Key players around bone biomaterials. *Biomaterials, 82*, 1-19. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.12.017

40. Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Bishara, M., Zhang, Y., Hernandez, M., ve Choukroun, J. (2017). Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev, 23*(1), 83-99. doi:10.1089/ten.TEB.2016.0233

41. Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., ve Choukroun, J. (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig, 21*(8), 2619-2627. doi:10.1007/s00784-017-2063-9

42. Miron, R. J., Zucchelli, G., Pikos, M. A., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., . . . Choukroun, J. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig, 21*(6), 1913-1927. doi:10.1007/s00784-017-2133-z

43. Mourao, C. F., Valiense, H., Melo, E. R., Mourao, N. B., ve Maia, M. D. (2015). Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir, 42*(6), 421-423. doi:10.1590/0100-69912015006013

44. Newell, D. H. (1998). The diagnosis and treatment of molar furcation invasions. *Dent Clin North Am, 42*(2), 301-337.

45. Perut, F., Filardo, G., Mariani, E., Cenacchi, A., Pratelli, L., Devescovi, V., . . . Granchi, D. (2013). Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy, 15*(7), 830-839. doi:10.1016/j.jcyt.2013.01.220

46. Pradeep, A. R., Rao, N. S., Agarwal, E., Bajaj, P., Kumari, M., ve Naik, S. B. (2012). Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol, 83*(12), 1499-1507. doi:10.1902/jop.2012.110705

47. Roccuzzo, M., Bunino, M., Needleman, I., ve Sanz, M. (2002). Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *J Clin Periodontol, 29 Suppl 3*, 178-194; discussion 195-176.

48. Sammartino, G., Dohan Ehrenfest, D. M., Carile, F., Tia, M., ve Bucci, P. (2011). Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol, 37*(6), 681-690. doi:10.1563/AAID-JOI-D-11-00001

49. Sezgin, Y., Uraz, A., Taner, I. L., ve Culhaoglu, R. (2017). Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Braz Oral Res, 31*, e15. doi:10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0015

50. Shah, M., Patel, J., Dave, D., ve Shah, S. (2015). Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol, 19*(1), 56-60. doi:10.4103/0972-124X.145803

51. Sharma, A., ve Pradeep, A. R. (2011a). Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol, 82*(10), 1396-1403. doi:10.1902/jop.2011.100731

52. Sharma, A., ve Pradeep, A. R. (2011b). Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol, 82*(12), 1705-1712. doi:10.1902/jop.2011.110075

53. Sinder, B. P., Pettit, A. R., ve McCauley, L. K. (2015). Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *J Bone Miner Res, 30*(12), 2140-2149. doi:10.1002/jbmr.2735

54. Slotte, C., Asklow, B., Sultan, J., ve Norderyd, O. (2012). A randomized study of open-flap surgery of 32 intrabony defects with and without adjunct bovine bone mineral treatment. *J Periodontol, 83*(8), 999-1007. doi:10.1902/jop.2011.110490

55. Su, C. Y., Kuo, Y. P., Nieh, H. L., Tseng, Y. H., ve Burnouf, T. (2008). Quantitative assessment of the kinetics of growth factors release from platelet gel. *Transfusion, 48*(11), 2414-2420. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01862.x

56. Suttapreyasri, S., ve Leepong, N. (2013). Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg, 24*(4), 1088-1094. doi:10.1097/SCS.0b013e31828b6dc3

57. Tatullo, M., Marrelli, M., Cassetta, M., Pacifici, A., Stefanelli, L. V., Scacco, S., . . . Inchingolo, F. (2012). Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations. *Int J Med Sci, 9*(10), 872-880. doi:10.7150/ijms.5119

58. Thamaraiselvan, M., Elavarasu, S., Thangakumaran, S., Gadagi, J. S., ve Arthie, T. (2015). Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession. *J Indian Soc Periodontol, 19*(1), 66-71. doi:10.4103/0972-124X.145790

59. Thorat, M., Pradeep, A. R., ve Pallavi, B. (2011). Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol, 38*(10), 925-932. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01760.x

60. Tunaliota, M., Ozdemir, H., Arabaciota, T., Gurbuzer, B., Pikdoken, L., ve Firatli, E. (2015). Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study. *Int J Periodontics Restorative Dent, 35*(1), 105-114. doi:10.11607/prd.1826

61. Wang, X., Zhang, Y., Choukroun, J., Ghanaati, S., ve Miron, R. J. (2018). Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets, 29*(1), 48-55. doi:10.1080/09537104.2017.1293807

62. Yelamali, T., ve Saikrishna, D. (2015). Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg, 14*(2), 410-416. doi:10.1007/s12663-014-0638-4

63. Zhang, Y., Tangl, S., Huber, C. D., Lin, Y., Qiu, L., ve Rausch-Fan, X. (2012). Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg, 40*(4), 321-328. doi:10.1016/j.jcms.2011.04.020

Mikro Yer Çekiminin Hücrelerdeki Moleküler Etkisi

Evrim Suna ARIKAN TERZİ[1]

CHAPTER 33

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fak Tıbbi Biyoloji AD

GİRİŞ

Yaşamın köklerinden bu yana biyolojik sistemler çevresel etkilerin baskısı altında gelişmiştir. Bu etkileşimler sadece biyotik faktörler tarafından değil yer çekimini de içeren fiziksel güçler tarafından da yönetilmektedir (Kamal ve ark. 2019). Yer çekimi, dünyadaki yaşam için kilit bir faktör olmasının yanı sıra, yaşam boyunca sabit kalan tek çevresel faktördür (Herranz ve Medina 2014). Milyonlarca yıldan beri tüm yeryüzü üzerindeki yaşam, çekirdek, kromatin organizasyonu ve gen ekspresyonunun da dahil olduğu moleküler sistemler, hücreler, dokular ve organizmalar seviyesinde yapı ve fonksiyonlar geliştirerek sabit olan 1 g koşullarına adapte olmuştur (Volkmann ve Baluska 2006, Thiel ve ark. 2017). Örneğin bitkiler, faydalı çevresel kaynaklar elde etmek için büyümelerini buna göre yönlendirmek amacı ile (gravitropizma) yer çekimi vektörünü tespit eden spesifik organlar, dokular ve moleküler sistemler kazanmışlardır. Uzun zaman önce ortaya atılmış olan "nişasta-statolit teorisi"ne göre yer çekimi bitki köklerinde, kök ucunun bir bölgesi olan ve statositler olarak isimlendirilen kolumellanın belirli hücrelerinde bulunan ve statolitler olarak isimlendirilen özelleşmiş amiloplastların hareketleriyle algılanmaktadır (Perbal 1974). Statolit hareketi yer çekimi vektörünün yönü ile değişmektedir. Sitosole göre daha yoğun olmaları nedeniyle bu özelleşmiş amiloplastlar kolayca hücrenin kaidesine çökerler ve bu da kök gelişiminin yönünü gösterir. Eğer kök ekseninin yönü yer çekimi yönüne göre değiştirilirse, statolitler buna göre hareket eder ve bunun sonucunda kök gerçek yer çekimi yönüne göre bükülür. Yerçekimsiz ortamda statolitler hücrenin merkezine doğru yönelmektedirler (Perbal ve ark. 1987). Sürgün ve koleoptillerde yer çekimi nişasta kınında algılanır. Nişasta kını sürgünün iletim dokularını kuşatan hücre tabakasıdır (Taiz ve Zeiger, 2008). Nişasta kınında amiloplast yoksunu Arabidopsis mutantlarında sürgün yer çekimine yanıt vermezken, kök yer çekimine normal yanıt vermektedir (Fujihira ve ark. 2000).

Mikro Yer Çekimi

Mikro yer çekimi insanların veya nesnelerin ağırlıksız bulunduğu durumdur. Mikro yer çekimi bazen "sıfır yer çekimi" olarak adlandırılır, ancak bu yanıltıcıdır. Uzayda yer çekimi olmadığı düşünülmektedir. Aslında, uzayda her yerde az miktarda yer çekimi bulunabilir. Yer çekimi, Ay'ı Dünya etrafındaki yörüngesinde tutan, Dünya'yı Güneş'in yörüngesinde tutan, Güneş'i de Samanyolu galaksisinde tutan kuvvettir. Bununla birlikte, yer çekimi mesafe ile zayıflamaktadır (NASA). Yer çekiminin kaldırılması veya değiştirilmesi temel fonksiyonlarda önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle, yer çekiminin kaybolması veya değiştirilmesi sadece başlı başına stresli bir olay değil, aynı zamanda organizmaların diğer çevresel faktörleri tespit etme ve buna yanıt verme şeklini de değiştirecektir (Herranz ve Medina 2014). Ağırlıksız olmanın etkileri yalnızca uzayda veya serbest düşme koşullarında düzgün bir şekilde çalışılabildiğinden, yer çekiminin karasal biyolojide oynadığı temel rol yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır (Kamal ve ark. 2019).

Mikro yer çekiminde gen ve protein ifadeleri gibi gen seviyesindeki moleküler değişiklikler, hücre fonksiyonunu tehlikeye atabilir ve doku seviyesinde istenmeyen etkiler gösterebilir. İlaveten, uzay uçuşu sırasında yüksek seviyelerde oksidatif stres veya uzay radyasyonuna maruz kalma sonucu ortaya çıkan DNA hasarının spesifik onarım yollarını etkileyebilir. Bu nedenle, değişen yer çekimine karşı moleküler seviyede hücresel tepkileri anlamak çok önemlidir (Mangala ve ark. 2011). Örneğin, bağışıklık sisteminin hücreleri yer çekimsel değişikliklere aşırı duyarlılıklarından dolayı, insan normal hücre fonksiyonu için dünyadaki yer çekiminin nasıl gerekli olduğunun anlaşılmasına model bir sistem sunmaktadır (Thiel ve ark. 2017).

Mikro Yer Çekimi Ortamının Oluşturulması ve Yapılan Çalışma Örnekleri

Uzaydaki hücre ekimi oldukça karmaşık ve pahalı bir girişimdir. Bu nedenle, 31x22s kısa vadeli gerçek mikro yer çekimi sağlayan parabolik uçuşlarda, dönen biyoreaktör, klinostatlar (Grim ve ark. 2014, Herranz ve ark. 2013, Aleshcheva ve ark. 2015) veya Airbus Savunma ve Uzay Hollanda B.V tarafından geliştirilen Rastgele Konumlandırma Makinesi (RPM: Random Positioning Machine) kullanılarak simülasyon yoluyla yer çekimi laboratuvarlarında mikro yer çekimi ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Özellikle parabolik uçuş, uzaya girmeden gerçek mikro yer çekimini elde etmek için çekici bir yöntemdir. Parabolik uçuş ile oluşturulmuş gerçek mikro yer çekimi koşullarında kültüre edilmiş kondrositlerin ekspresyon profilleri incelenmiş, büyümeyi teşvik eden ve hücre sağ kalım etkisi gösteren anti-apoptotik genlerin ekspresyonlarında artış olduğu rapor edilmiştir (Wehland ve ark. 2015).

RPM, *Drosophila melanogaster ve Arabidopsis thaliana'da* yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere hayvan ve bitkilerle ilişkili mikro yer çekimi araştırmalarında mikro yer çekimini simüle etmek için kullanılmıştır. Simüle edilmiş mikro yer çekimi ortamının, *Drosophila melanogaster*'da yürüme hızları ve lokomotor aktivitesinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Herranz ve ark. 2013). Matia ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmalarında, hem dış uzayda hem de RPM ile oluşturulan mikro yer çekimi koşullarında yetişen *Arabidopsis thaliana* fidelerinin, zemin kontrol bitkilerine göre daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir.

Mikro yer çekimi içinde yaşayan insan hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar, parabolik uçuşlarda yapılan deneyler, suborbital veya orbital uçuşlar *ve* zemin temelli tesisler üzerinde simüle edilmiş mikro yer çekimiyle yapılan deneyler, değişen yer çekiminden etkilenen birincil hücresel ve moleküler mekanizmaların anlaşılması için büyük miktarda bilgi sağlamaktadır. Bu nedenle, gen ifadesinin farklı yer çekimi kuvvetlerine karşı acil ve ilk cevaplarını analiz etmek, birincil yer çekimiyle düzenlenen genleri tanımlamaya yardımcı olurken, gen ifadesinde zaman etkilerinin incelenmesi de yeni yer çekimi çevrelerine olası fizyolojik hızlı adaptif tepkilerin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır (Thiel ve ark. 2017).

Ek olarak, hem uzay uçuşu hem de mikro yer çekimi koşullarında yer tabanlı simülasyonlar bir takım kısıtlamalar getirmektedir. Bu kısıtlamalardan bazıları teknik özellikte olmasına rağmen önemli bir kısmı da çevresel faktörlerin getirdiği kısıtlamalardır. Aslında, uzayda ya da yer simülasyonu koşullarında 'saf' yer çekimi değişikliği senaryosunu bulmak neredeyse imkansızdır. Uzay uçuşlarında gerçekleşen ağırlıksız olma durumu, tipik dünya şartlarından oldukça farklı olan uzay gemisi kabininde bulunan radyasyon, sınırlandırma ve diğer faktörlerle ilişkilidir. Diğer taraftan bakıldığında da, zemin temelli yer çekiminde yapılan değişiklik (veya deney konusu tarafından yer çekimi algısı) sadece kesme kuvvetleri, santrifüjleme, manyetik alanlar ve diğerleri gibi yer çekimi değişiminden ayrılmaz olan fiziksel faktörleri içeren belirli mekanizmalar ile mümkün olmaktadır (Herranz ve Medina 2014).

Yeryüzündeki tüm canlı organizmalar mikro yer çekimine yanıt olarak fizyolojik değişikliklere uğrarlar. Uzayın mikro yer çekimi ortamında, astronot kaslarının "ağırlıksız" veya "yüksüz" olduğu söylenir, çünkü kaslarının vücut ağırlıklarını desteklemesi gerekmemektedir. İskelet kasının uzay uçuşları sırasında ağırlıksız olması uzay uçuşlarına bir uyum şekli olarak kas atrofisi olarak bilinen kasın yeniden şekillenmesiyle sonuçlanır (atrofik cevap). Mekanik stres iskelet kasını etkiler (Wu ve ark. 2011) ve kas atrofisi astronotlarda uzun süreli uzay uçuşu sırasında çok önemli bir problemdir (Fitts ve ark. 2010). Bu bulgular iskelet kasının yer çekimi değişikliğinden büyük ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Mikro yer çekiminin kas üzerindeki etkileri astronotlarda soleus kası gibi

yer çekimine karşı kaslarda güçlüdür (Fitts ve ark. 2010). Her ne kadar ağırlıksız olmanın, kısmen kas protein yıkımını hızlandıran kas atrofisine yol açtığı açıklanmış olsa da (Cohen ve ark. 2015) yer çekimi değişiminin iskelet kası üzerinde etkili olduğu mekanizmalar konusunda hala pek çok nokta belirsizliğini korumaktadır.

Uzay uçuşlarının insanlarda kardiyovasküler dekondüsyon, azalan bağışıklık fonksiyonları ve dengesiz kemik ve mineral kaybı gibi komplikasyonlarla sonuçlandığı bildirilmiştir (Alwood ve ark. 2017, Zhang ve ark. 2017). İnsan kasında mikro yer çekiminin uzun vadeli etkileri için bazı sınırlı veriler bulunmasına rağmen, bu işlemler çoğunlukla kemirgenlerde çalışılmaktadır. Radugina ve arkadaşları (2018) uzun süreli (30 gün) mekanik mikro yer çekiminde ağırlıksız olmanın fare quadriceps femoris kasını nasıl etkilediği çalışmışlardır. Kas histomorfolojisi sonuçlarına göre mikro yer çekimi örnekleri zemin kontrollerine göre yoğun atrofi ve rejeneratif hipoplazinin belirtilerini göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalar g vektöre ters maruziyet, serbest düşme veya simüle edilmiş mikro yer çekimi koşullarınının, hücre bölünmesi ve hücre büyümesi olarak isimlendirilen ve gelişimi koordine eden temel süreçleri değiştirebildiğini göstermiştir (Manzano ve ark. 2012, Medina ve Herranz, 2010, Matia ve ark. 2010, Herranz ve Medina, 2010). Yapılan çalışmaların bazıları hücre döngüsü fazları ile ilişkilidir. Normalde süspansiyon kültürlerindeki hücreler büyüklük, şekil, DNA ve nüklear içerik bakımından büyük farklılıklar gösterir. Dahası, hücre döngü süresi, tek tek hücrelerin içinde önemli ölçüde değişir. Bu nedenle, hücre kültürleri çoğunlukla asenkronizedir. Bu varyasyon biyokimyasal, genetik, fizyolojik ve hücre metabolizmasının diğer yönleriyle ilgili çalışmaları karmaşıklaştırır. Eşzamanlı bir kültür, hücrelerin çoğunun her bir hücre döngüsü aşamasından (G, S, G2 ve M) aynı anda geçtiği bir kültürdür (İnternet erişimi, 31.01.2019). Kamal ve ark. (2019) mikro yer çekimin neden olduğu hücre döngüsü fazlarındaki transkriptomik değişiklikleri araştırmak için G2/M ve G1 hücrelerince zenginleştirilmiş senkronize hücre kültürleri ve asenkronize hücre kültürünü RPM ile üretilen simüle edilmiş mikro yer çekimi koşullarına maruz bırakmışlardır. Genel olarak sonuca bakıldığında gen ekspresyon inhibisyonu, simüle edilmiş mikro yer çekimi için ortak bir cevap olarak belirlenmiştir. Her üç çalışma grubu karşılaştırıldığında (senkronize G2/M ve G1 kültürü ve asenkronize kültür) asenkronize hücre kültürü ile G1 senkronize kültür grubunda gen ekspresyonu sonuçları benzer bulunmuştur. Asenkronize hücre kültüründe G1 fazında bulunan hücre sayısının, G1 fazı bakımından senkronize hücre kültüründeki hücre sayısına yakın olması ve aynı sürede aynı mikro yer çekimine maruz bırakılmış olmaları bu sonucu destekler. Ancak G1 ve G/M senkronize hücre kültürleri karşılaştırıldığında ekspresyon seviyeleri arasındaki fark önemlidir.

Moleküler biyoloji alanındaki son gelişmelerle, farklı bir RNA sınıfı olan kodlamayan küçük miRNA'ların translasyon süreçlerini etkileyerek gen üzerinde geniş bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Mangala ve arkadaşları (2011), hücrelerde metabolik veya fonksiyonel değişikliklere yol açan gen ekspresyonlarında değişiklikle sonuçlanan miRNA ekspresyon profilinin mikro yer çekimiyle değişip değişmediğini test etmek için TK6 insan lenfoblastoid hücrelerini kullanmışlardır. Bu çalışmada hücreler uzay ortamını modellemek için dönen bir biyoreaktörde ve ilaveten kontrol için sabit duran bir biyoreaktörde 72 saat boyunca kültüre bırakılmıştır. Dönme koşulunda, miR-150, miR-34a, miR-423-5p, miR-22, miR-141, miR-618 ve miR-222'yi içeren bazı miRNA'ların ekspresyonlarında önemli değişiklikler rapor edilmiştir. Bu miRNA ekspresyonlarının gen ekspresyonu ve hücrelerin fonksiyonel değişiklikleri ile korele olup olmadığını doğrulamak için DNA mikrodizileme gerçekleştirilmiş ve kantitatif RT-PCR kullanılarak ilgili genler doğrulanmıştır. *EGR2, ETS1 ve c-REL* dahil olmak üzere birkaç transkripsiyon faktörünün ekspresyonunun simüle edilmiş mikro yer çekimi koşullarında değiştiği gözlenmiştir. Birlikte ele alındığında, burada bildirilen sonuçlar simüle edilmiş mikro yer çekiminin TK6 hücrelerinde miRNA'ların ve genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir.

Mikrodizi ekspresyon verileri, hücrelerde, dokularda ve çeşitli koşullara maruz kalan organizmalarda değişen gen ekspresyonlarını analiz etmek için yoğun olarak kullanılmaktadır (Draghici 2003, Causton ve ark. 2003). Yer çekimi biyolojisi alanında bile, gen ekspresyonu analizleri artan sıklıkta kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda amaç ilgili tüm ilgili platformlarda mikro yer çekimine karşı hassas olan majör "uzay genleri" listesini tanımlamak için geniş miktarda veri taramaktır. İncelenen çalışmaların en az dördünde ilgili genlerin farklı şekilde ifade edildikleri tespit edildiğinde o genler mikro yer çekimine karşı hassas majör "uzay genleri" olarak tanımlanmaktadırlar (Thiel ve ark. 2015).

Çeşitli hücre hatlarıyla da simüle edilmiş mikro yer çekimi ortamında çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, akciğer kanseri (akciğer adenokarsinoması, A549) ve skuamöz hücreli karsinom (H1703) hücre hatlarından 36 saat boyunca simüle edilmiş mikro yer çekimine maruz kalanlarda zemin kontrol hücrelerine kıyasla proliferasyon ve göç oranlarında farklılıklar saptanmıştır (Chung ve ark. 2017).

Mikro yer çekimine maruziyet insan kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde (hBMSC'ler) birçok adaptif ve patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bununla birlikte bu değişikliklerin altında yatan yatan mekanizmalar yeterince anlaşılamamıştır. Li ve arkadaşları (2018) hem normal zemin hem de simüle edilmiş mikro yer çekimi ortamına 0, 2, 7 ve 14 gün süreyle maruz bıraktıkları hBMSCs hücrelerinde osteogenik farklılaşma sürecindeki gen ekspresyon desenlerini incelemişlerdir. 2, 7 ve 14 günlük uygulamalarda sırasıyla 837, 399 ve 894 genin ekspresyonlarında farklılık mevcuttur. Aralarından 13 gen seçilerek qRT-PCR analizi ile RNA sekans sonuçları konfirme edilmiştir. Sonuç olarak değerlendirildiğinde simüle edilmiş yer çekiminin proliferasyonu ve osteoblast dönüşümünde farklılaşmayı inhibe ederken adipogenezi teşvik ettiği, ilaveten simüle edilmiş mikro yer çekimi ortamında yüksek derecede tümörijenik hücrelerin hayatta kaldığı rapor edilmiştir.

Genel olarak bakıldığında, mikro yer çekimi ile ilgili devam eden diğer bazı çalışmalar; kıkırdak dokusu mühendisliğinden, astronotlarla ilgili sağlık riskleri için biyomarkör geliştirilmesine, gen ekspresyon değişiklikleri ve davranış arasındaki sebepsel ilişkinin incelenmesinden, kök hücre çalışmalarına kadar geniş yelpazede yer bulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aleshcheva G et al. Moderate alterations of the cytoskeleton in human chondrocytes after short-term microgravity produced by parabolic flight maneuvers could be prevented by upregulation of BMP-2 and SOX-9.FASEB J. (2015)(6):2303-14.
2. Alwood JS et al. From the bench to exploration medicine: NASA life sciences translational research for human exploration and habitation missions. NPJ Microgravity. (2017);3:5.
3. Causton HC, Quackenbush J and Brazma A. Microarray Gene Expression Data Analysis: A Beginner's Guide, Blackwell Publishing, Malden, Mass, USA, 2003.
4. Cohen S et al. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies, Nat. Rev. Drug Discov.(2015)14:58-74.
5. Chung JH et al. Simulated microgravity effects on nonsmall cell lung cancer cell proliferation and migration. Aerosp. Med. Human Perform. (2017)88 (2), 82–89.
6. Draghici S. Data Analysis for DNA Microarrays, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, Fla, USA, 2003.
7. Fitts RH et al. Prolonged space flightinduced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres, J. Physiol. (2010)588: 3567-3592.
8. Fujihira K et al. An agravitropic mutant of Arabidopsis, endodermal-amyloplast less

1, that lacks amyloplasts in hypocotyl endodermal cell layer. Plant Cell Physiol. 2000 Nov;41(11):1193-9.

9. Grimm D, et al.Growing tissues in real and simulated microgravity: new methods for tissue Engineering. Tissue Eng B Rev. (2014);20:555–66.
10. Herranz R, et al. Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommend-dations for their use, and recommended terminology. Astrobiology. (2013)13:1–17.
11. Herranz R. and Medina FJ. Cell proliferation and plant development under novel altered gravity environments. Plant Biology. (2014) 23–30.
12. Kamal KY et al. Differential transcriptional profile through cell cycle progression in Arabidopsis cultures under simulated microgravity. Genomics, https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.01.007
13. Li L. et al. Effects of simulated microgravity on the expression profiles of RNA during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Proliferation. (2018). DOI: 10.1111/cpr.12539
14. Mangala LS et al. Effects of Simulated Microgravity on Expression Profile of MicroRNA in Human Lymphoblastoid Cells. The journal of biological chemistry. (2011)286: 37: 32483–32490
15. Manzano AI. et al. Cell growth and cell proliferation decoupling under hypergravity environments induced by centrifugation, Microgravity Sci. Technol. (2012)24: 373–381.
16. Medina FJ and Herranz R. Microgravity environment uncouples cell growth and cell proliferation in root meristematic cells: the mediator role of auxin, Plant Signal.Behav. (2010)5:176–179.
17. Matia I et al. Plant cell proliferation and growth are altered by microgravity conditions in spaceflight. J. Plant Physiol. (2010)167 (3), 184–193.
18. NASA,https://www.nasa.gov/audience/forstudents/5-8/features/nasa-knows/what-is-microgravity-58.html) (Erişim 06.02.2019).
19. Perbal G. L'action des statolithes dans la réponse géotropique des racines de *Lens culinaris*. *Planta*, (1974) 116, 153–171.
20. Perbal G, Driss-Ecole D, Rutin J, Salle G. Graviperception of lentil roots grown in space (Spacelab D1 Mission). *Physiologia Plantarum*, (1987)70, 119–126.
21. Taiz L and Zeiger E. Plant Phsiology. (2008) ISBN: 0-87893-823-0
22. Radugina EA. et al. Exposure to microgravity for 30 days onboard Bion M1 caused muscle atrophy and impaired regeneration in murine femoral *Quadriceps.* Life Sciences in Space Research. (2018)16:18-25
23. Thiel CS, et al. Stability of gene expression in human T cells in different gravity environments is clustered in chromosomal region 11p15. 4. npj Microgravity. (2017)3:22.
24. Thiel CS et al. Identification of Reference Genes in Human Myelomonocytic Cells for Gene Expression Studies in Altered Gravity. BioMed Research International. (2015) Article ID 363575, 20 pages
25. Thiel CS et al. Dynamic gene expression response to altered gravity in human T cells. Sci Rep. (2017)12;7(1):5204.
26. Wu M et al. Effect of aging on cellular mechanotransduction, Ageing Res.Rev. (2011)10:1-15.

27. Wehland M et al. Differential gene expression of human chondrocytes cultured under short-term altered gravity conditions during parabolic flight maneuvers. Cell Communication and Signaling (2015) 13:18
28. Volkmann D, Baluška F. Gravity: one of the driving forces for evolution. Protoplasma. (2006)229:143–148.
29. Zhang Y et al. Transcriptomics, NF-κB Pathway, and Their Potential Spaceflight-Related Health Consequences. Int. J. Mol. Sci. (2017);18:1166
30. http://www.agriinfo.in/default.aspx?page=topic&superid=3&topicid=1903) (31.01.2019)

Hyaluronik Asit ve Periodontal Tedavilerde Kullanımı

Feyza TÜLÜ[1]

Burak AK[2]

CHAPTER 34

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

TARİHÇESİ

1934 yılında New York Columbia Üniversitesi'nden bilim adamları Karl Meyer ve John Palmer, Biyokimya Dergisi'nde(Journal of Biological Chemistry) sığır gözünün vitrözünden izole ettikleri aşırı yüksek molekül ağırlıklı sıradışı bir polisakkarit hakkında '' The polysaccharide of the vitreous humor'' başlıklı makale yayınlamışlardır(Meyer and Palmer 1934). Bilim dünyasında daha önce tanımlanmamış özgün bir molekül keşfettikleri için isimlendirme ihtiyacı duymuşlardır. Camsı şeffaf görünümü nedeniyle Yunanca ''hyalos''(cam) kelimesinden esinlenerek üronik asit(D-glukronik asit) türevli şeker molekülü içerdiği için ''Hyaluronik Asit'' ismini önermişlerdir(Dahiya and Kamal 2013). Keşfinden sonra 20. yüzyılın ortalarına kadar sinovyal sıvı, cilt, göbek kordonu, tümörler ve horoz ibiği gibi çeşitli dokulardan da izole edilmiştir. In-vitro olarak laboratuvar koşullarında üretimi ise 1964 yılında gerçekleşmiştir (Price, Berry, and Navsaria 2007).

Hyaluronik asit(HA) ilk olarak 1942'de Endre Balazs unlu mamullerde yumurta akının yerini alması için bir patent başvurusunda bulunduğunda ticari olarak kullanıma girmiştir(Necas et al. 2008). HA'in insanlar için ilk tıbbi uygulaması, 1950'lerin sonlarında göz ameliyatı sırasında vitröz sıvı replasmanı esnasında gerçekleşmiştir. HA'in kimyasal yapısı esasen 1950'lerde Karl Meyer ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. Asit olarak izole edilmiş olmasına rağmen fizyolojik koşullar altında tuz gibi davrandığı (sodyum hyaluronat) görülmüştür(Necas et al. 2008).

"Hyaluronan" terimi, 1986'da uluslararası polisakkaritlerin isimlendirilmesine uymak için tanıtılıp Endre Balazs'a atfedilmiştir. Bu terim molekülün hem asit formunu hem de fizyolojik pH'da oluşan sodyum hyalüronat gibi tuzlarını kapsayan ortak isimdir(Laurent 1989).

Fizikokimyasal Özellikleri

Hyaluronik asit (HA); D-glukuronik asit ve N-asetil-glukozamin disakaritlerinin değişen β1–3 ve β1–4 bağları aracılığıyla tekrarlanmasıyla oluşan lineer heteropolisakkarittir. Negatif yüklüdür, sülfat grubu içermez ve birçok dokunun ekstrasellüler matrisinin ana bileşen komponentlerindendir(Mesa et al. 2002). Bununla birlikte HA gibi sülfatlanmamış glikozaminoglikanların hidroksiapatit kristal oluşumu üzerinde de rol oynadığı düşünülmektedir (Boskey and Dick 1991).

10^3 ve 10^4 kDa arasında yüksek bir moleküler ağırlığa sahip olup 2-25 μm uzunluğa sahiptir(Toole 2000). Tamamlanmış bir hyaluronan molekülündeki tekrarlanan disakaritlerin sayısı 10 000 veya daha fazlasına ulaşabilir, yaklaşık 4 milyon dalton (her bir disakarit ~ 400 daltondur) moleküler kütleye ulaşabilir. Bir disakkaritin ortalama uzunluğu ~1 nm'dir. Böylece, 10 000 tekrarlı bir hyaluronan molekülü, uçtan uca uzatılırsa yaklaşık olarak bir insan eritrositinin çapına eşit bir uzunlukta-10 μm- olabilir (Cowman and Matsuoka 2005).

Hyaluronik asit (HA) sulu çözeltiye dahil edildiğinde, komşu karboksil ve N-asetil grupları arasında hidrojen bağı meydana gelir. Bu özellik HA'in yapısal sertliği korumasını ve suyu tutmasını sağlar. HA, doğada bilinen en higroskopik moleküllerden biridir. Bir gram HA, 6 litreye kadar su bağlayabilir (Sutherland 1998). Higroskopik özelliğinden dolayı doku hidrasyonu ve ozmotik dengeyi modüle etmede önemli rolü olduğuna inanılmaktadır(Dechert et al. 2006).

Sentezlenmesi-Degradasyonu ve Toksisitesi

Glikozaminoglikanlar(GAG) genellikle hücrenin golgi aygıtı organelinde yapılır. Diğer GAG' lardan farklı olarak HA, plazma zarından sentezlenir. Omurgalılarda üç türü bulunan ve hyaluronan sentaz adı verilen bir integral membran protein sınıfı (HAS1, HAS2 ve HAS3) tarafından doğal olarak sentezlenir(Lee and Spicer 2000). Aktive edilmiş mo-

nosakkarit (UDP-türevleri) büyüyen glikozaminoglikan zincirine aktarılır ve UDP serbest bırakılır. Sentezlenen HA doğrudan ekstrasellüler bölgeye salgılanır (Fraser, Laurent, and Laurent 1997). HAS2 ciltte en fazla bulunan sentazdır (Vigetti et al. 2014).

Memelilerde, HA'in enzimatik bozunması üç tür enzimin etkisinde gerçekleşir. Bu enzimler hyaluronidaz (hiyaz), β-D-glukuronidaz ve β-Nasetil-heksosaminidaz'dır. Bu enzimler hücre içinde ve serumda çeşitli şekillerde bulunur. Genel olarak hyaluronidaz yüksek moleküler ağırlıklı HA'i daha küçük oligosakaritlere ayırırken, β-d-glukuronidaz ve β-N-asetilheksosaminidaz indirgenmeyen terminal şekerleri çıkararak oligosakarit parçalarını daha da bozar (Leach and Schmidt 2004). Hyaluronidaz; hyaluronik asitin hidrolizini katalize ederek viskozitesini düşürür, böylece doku geçirgenliği artar(Necas et al. 2008).

Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes ve *Clostridium perfringens* gibi bazı bakteriler, içinde bulundukları konak dokusunda hareket kabiliyetlerini arttırmak ve immün sistemin fagositleri tarafından tanınmamak için bir antijenik kılıf olarak hyaluronan üretir(Ponnuraj and Jedrzejas 2000; Kim et al. 2005; Girish and Kemparaju 2006; Necas et al. 2008). *Prevotella oris* ve *Propionibacterium acnes* suşlarının da hyaluronan aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Grenier and Michaud 1993).

Dokulardaki HA döngüsü; lenfatik drenaj ve/veya lokal metabolizma ile gerçekleşir. Yoğun bir şekilde yapılandırılmış ve lenfatik drenajı olmayan dokularda, HA döngüsünün büyük bir kısmının üretildiği yerde metabolik bozunma ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Deri ve eklemlerde HA döngüsünün %20-30'u lokal metabolizma aracılığıyla sağlanırken, geri kalan kısım lenfatik yollar ile gerçekleşir. Kan dolaşımına karıştığında yaklaşık % 85-90 oranında karaciğerde yok edilir. Böbreklerde yaklaşık %10 oranında süzülür, ancak idrarla sadece %1-2'lik kısım atılır. HA'in doku yarı ömrü eliminasyon yolundan bağımsız olarak 12-72 saat arasında değişir(Sukumar and Drízhal 2007; Fraser, Laurent, and Laurent 1997).

HA'in türler veya dokular için antijenik özgüllüğü yoktur, bu nedenle alerjik veya immünojenik reaksiyon için düşük bir potansiyele sahiptir(Benedetti et al. 1993). Sitotoksik, nörotoksik, mutajenik ve karsinojenik etki göstermediği çeşitli deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur(Necas et al. 2008).

Biyolojik Etkileri ve Kullanım Alanları

Hyaluronik asit ve fragmanlarının hücre içindeki çeşitli sinyal iletiminde reseptörleri aracılığıyla rol oynadığı keşfedilmiştir. Hyaluronik asitin bilinen ve sinyal iletiminde rol oynayan reseptörleri; CD44, RHAMM, TLR4 ve 2, Lyve-1, HARE, vb.dir. CD44 temel hyaluronan reseptörü olarak tanımlanır(Turley, Noble, and Bourguignon 2002). CD44, hyaluronik asit ve kollajen benzeri moleküllerin hücre yüzeyine yapışmasına aracılık eden bir hücre yüzey glikoproteinidir. CD44, çok sayıda izoformda bulunabilir. CD44'ün HA bağlama özellikleri, izoform ve ifade edildiği hücre türüne göre belirlenir (Day and Prestwich 2002). CD44 aracılığıyla hücrelere bağlanan hyaluronik asit stabilize edilir ve hücre dışı matriste nemli ve yağlı-kaygan bir ortam oluşur. Bu optimum viskoelastik özellikler, nemlendirme ve besin temini sağlar. Ek olarak, CD44 reseptörü hyaluronik asit regülasyonunda önemli bir rol oynar (Culty, Nguyen, and Underhill 1992; Harada and Takahashi 2007).

HA; bakteriyostatik(Carlson et al. 2004), fungistatik(Kang et al. 2011), anti-enflamatuvar, anti-ödematöz(Dahiya and Kamal 2013), osteoindüktif(Kawano et al. 2011) ve pro-anjiyogenetik özellikleri sayesinde çeşitli dokularda yara iyileşmesini teşvik eder(-Bertl et al. 2015). HA bu nedenle ortopedi, oftalmoloji, dermatoloji ve diş hekimliğinde çeşitli enflamatuvar koşullarda antienflamatuvar bir ajan olarak kullanılmıştır(Neumayer, Prinz, and Findl 2008).

Antienflamatuvar etkisi, prostaglandin, metaloproteinaz...vb. enflamasyon sürecinde rol oynayan biyoaktif moleküller üzerinde radikal temizleyicisi olarak davranıp, salınan bu molekülleri tutmasından kaynaklanıyor olabilir (Bansal, Kedige, and Anand 2010). HA'in düşük moleküler kütle formları (doğal olmayan formları), Toll-like reseptörleri 2 ve 4 aracılığıyla sinyal göndererek antienflamatuvar etkiyi indükler (Jiang, Liang, and Noble 2011).

Gözde camsı cisimde, eklem sinovyal sıvısında ve hücre dışı matriste bol miktarda bulunan HA'in kendine özgü biyouyumluluğu ve kendine has fiziksel özellikleri; ilaç taşıyıcı, biyomalzemelerin üretimi ve osteoartritin semptomatik tedavisinde uygulanan maddeler için önemli bir temel oluşturur(Park et al. 2010; Almond 2007). Eklem içi enjeksiyon amaçlı üretilmiş olan Synvist®(Genzyme Corp, Cambridge, MA) gibi ticari preperatlar piyasada mevcuttur. HA ayrıca kuruluğu önlemek için göz içindeki ve göz yüzeyindeki cerrahi işlemlerde de kullanılmıştır ve göz kuruluğu olan hastalar için yapay gözyaşı olarak reçete edilmiştir (Balazs 2008; O'Brien and Collum 2004).

HA'in ana işlevi doku iyileşmesinde görülmektedir. Bu süreçte HA enflamatuvar tepkilerin aktivasyon ve moderasyonunu; hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenezi teşvik ederek sağlar. Ayrıca bazal keratinositlerin proliferasyonunu arttırıp yeniden kollajen depozisyonunu azaltarak skar oluşumunun minumum düzeyde gerçekleşmesini sağlar(Chen 2002). Topikal olarak uygulanan % 0,2'lik HA jelinin otoimmün hastalıklardan olan rekürrent aftöz ülserler(Nolan et al. 2006) ve oral liken planus(Nolan et al. 2009)ta semptomları azalttığı ve diğer kimyasallara göre daha yararlı etkiler sergilediği bildirilmiştir Ayrıca baş-boyun, meme veya pelvik karsinomlarda radyoterapi uygulanan hastalarda yüksek dereceli radyo-epitelit görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Liguori et al. 1997).

HA yapısında bulunan bağların niteliğine göre fiziksel özellikleri değişkenlik gösterir ve bu özelliklerine bağlı olarak kullanılır. Çapraz bağlı olmayan HA, biyoçözünür, biyouyumlu, biyolojik olarak emilebilirdir. Ayrıca kıkırdakta lubrikasyonu geliştirdiği, hücre büyümesini-farklılaşmasını yönlendirdiği ve kronik yaraların iyileşmesini ve onarımını hızlandırdığı iyi bilinmektedir (Donegan, Hunt, and Rhodes 2010). Çapraz bağlı HA ise doku mühendisliğinde iskelet/alt yapı malzemesinin genel mekanik performansını ve çeşitli hücrelerin büyümesini destekleyen rijitliği daha da geliştirmek için bir iskelet yapı olarak kullanılmaktadır(Choi et al. 2015; Collins and Birkinshaw 2013).

Periodontolojide Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit; sinovyal sıvı, serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı (DOS) gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunan, vücudun doğal yapıtaşlarından olup yüksek molekül ağırlıklı bir glikozaminoglikandır. Aynı zamanda periodonsiyum da dahil olmak üzere mineralize ve mineralize olmayan dokuların ekstrasellüler matrisinin önemli bir bileşenini temsil eder. Özellikle, yumuşak periodontal dokularda (gingiva ve periodontal ligament) sert dokulara göre (alveolar kemik ve cementum) daha yüksek miktarda bulunur. (Bertl et al. 2015).

İnsan tükürüğünde HA varlığı gösterilmiş, tükürüğün kayganlaştırıcı ve iyileştirici özelliklerine katkıda bulunduğu ve oral mukozanın korunmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir(Pogrel, Low, and Stern 2003). Viskoelastik özellikleri ve immünojenik olmaması nedeniyle ağız kuruluğu olan hastalarda yapay tükürük kaynağı olarak kullanılabilir (Almond 2007).

Tükürük HA moleküllerinin insan tükürüğündeki antimikrobiyal moleküller ile de etkileşime girebildiği (HA/lizozim ve HA/peroksidaz) ve kompleks moleküller oluşturduğu bildirilmiştir.

Tükürük içerisindeki HA; tükrük bezleri salgılarından ve gingival eksudadan köken almaktadır. Tükürükte HA seviyesinin idamesi, HA ve hyaluronidaz arasındaki sabit durum dengesinin bir sonucudur (Pogrel, Lowe, and Stern 1996). HA konsantrasyonunun parotis salgısına göre tüm tükürükte ve uyarılmış tükürüğe(176 ng/ml^{-1}) göre uyarılmamış tükürükte(459 ng/ml^{-1}) daha yüksek olduğu bildirilmiştir(Pogrel, Lowe, and Stern 1996; Pogrel, Low, and Stern 2003).

HA'in reolojik ve viskoelastik özelliklerinin insan tükürüğü ile karşılaştırıldığı aynı zamanda tükürük enzimleri üzerine olan etkisinin in-vitro olarak incelendiği çalışmada; HA'in insan tükürüğü ile benzer viskoelastik özelliklere sahip olduğu dolayısıyla insan tükürüğünün viskoelastisitesine büyük katkı yapmadığı bildirilmiştir(Park et al. 2010).

Viskoelastik ve higroskopik-kendi ağırlığının bin katı kadar su tutabilir- özellikleri nedeniyle dermal dolgularda tercih edilmektedir (Bansal, Kedige, and Anand 2010; Dahiya and Kamal 2013). Bu özellikleri nedeniyle HA, maksilofasiyal estetik amaçlı uygulamalarda esas olarak yüz kırışıklıklarını, interdental papilla kaybını ve diğer çeşitli anormallikleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için kullanılmaya başlanmıştır(Fujioka-Kobayashi et al. 2017).

HA, periodontal ligament matrisinin önemli bir bileşenidir ve CD44 gibi çeşitli HA bağlama proteinleri ve hücre yüzey reseptörleri tarafından aracılık edilen adhezyon, migrasyon ve hücre diferansiyasyonu gibi çeşitli hücresel aktivitede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. CD44 antijeni periodontal dokulardan da eksprese edilir ve HA-CD44 etkileşimi periodontal ligament(PDL) hücrelerinin proliferasyon ve mineralizasyon aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir (Yeh, Yang, and Yuan 2014).

HA'nın diz eklemi ve temporomandibular eklem(TME)deki enflamasyon durumlarında yaygın kullanımı, periodontal hastalığın tedavisinde topikal uygulama çalışmalarına öncülük etmiştir(Rabasseda 2000). HA, bir metabolit veya tanısal bir enflamasyon belirteci olarak DOS'ta çalışılmıştır (Embery et al. 1982). Xu ve arkadaşları; diş taşı temizliği ve kök yüzey düzeltmesine(DKD) ilave uygulanan HA jelinin anti-enflamatuvar etki göstererek DOS akış hızını azalttığını bildirmişlerdir (Xu et al. 2004).

İnsan periodontal ligament hücrelerinde fibroblast büyüme faktörü-2(FGF-2) HA üretimini düzenler(Shimabukuro et al. 2005). Periodontitis hastalarınınn DOS'unda yüksek seviyede glikozaminoglikanlar saptanabilir olmasına rağmen, periodontal tedaviden sonra miktar azalır. Ayrıca periodontitisli hastalarda HA'in molekül boyutu periodontal olarak sağlıklı bireylerde bulunan HA molekülüne göre daha küçüktür ve bu durum moleküler yapının bozulmuş olabileceğini düşündürür (Yamalik et al. 1998; Eick et al. 2013).

Yüksek moleküler ağırlıklı HA, aşırı enflamatuvar cevabı önler, bu şekilde daha az enflamasyonun kardinal bulguları gözlenir. Yüksek moleküler ağırlıklı HA, periodontal hastalıklarda bakteriyel fagositoz sırasında polimorfonükleer lökosit ve diğer enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu üretilen süperoksit ve hidroksil radikal türlerini içeren reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisi altında parçalanır (Waddington, Moseley, and Embery 2000). Düşük moleküler ağırlıklı HA(parçalanmış HA), periodontitisin ilk evrelerinde, muhtemelen bakteriyel enzimlerin etkisinin bir sonucu olarak hastaların gingival dokularında belirgin miktarda bulunur (Casale et al. 2016).

Kök yüzey düzeltmesine(DKD) ilave uygulanan HA'in klinik parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. HA'in plağa bağlı gingivitisi olan hastalarda plak miktarını ve sondlamada da kanama indeksini azalttığı gözlenmiştir (Jentsch et al. 2003). Johannsen ve ark.; diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltilmesinden hemen sonra ve 1 hafta sonra olacak şekilde subgingival olarak uygulanan % 0,8'lik HA jelinin sondlamada kanama ve cep derinliğini azalttığını bildirmişlerdir (Johannsen et al. 2009). Daha düşük konsantrasyondaki %0,2'lik hyaluronon jel(Gengigel®)'in DKD'ye ilave uygulandığı bir başka randomize kontrollü klinik çalışmada da benzer sonuçlar bulun-

muştur (Rajan et al. 2014). Gengige®l uygulamasının modifiye Widman flep ameliyatı ile birlikte yapıldığı çalışmada ameliyat sonrası meydana gelen doku büzülmesinin azaldığı ve buna bağlı olarak dişeti çekilmesinde azalma ve klinik ataçman kazancında artışa neden olduğu bildirilmiştir (El-Sayed et al. 2012). Eick ve ark.; klinik çalışmalarında cerrahi olmayan periodontal tedaviye ek olarak uygulanan HA'in etkilerini klinik parametreler ve PCR ile mikrobiyolojik açıdan incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre DKD işlemine ilave uygulanan HA'in cep derinliğini azalttığı ve periodontopatojenlerin rekolonizasyonunu engellediği bildirilmiştir (Eick et al. 2013).

İmplant uygulaması sonrasında periimplanter dokuların sağlının idamesinde HA ve Klorheksidin(CHX) kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk 2 ay HA, 2-6. aylarda ise CHX kullanımının daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (de Araújo Nobre, Cintra, and Maló 2007).

HA'in diş hekimliğinde artan kullanımı, HA'in periodontal rejenerasyon üzerindeki etkilerinin de incelenmesine öncülük etmiştir. Periodontal defektlerin yönetimi temel ünite olan periodonsiyumu oluşturan; periodontal ligament, sementum ve alveolar kemiği içeren üç birbirinden farklı ve özgün dokunun birbiriyle koopere tedavisinin bir sonucudur (Bartold et al. 2006). Birçok in vitro ve hayvan çalışmasında HA uygulamasının fibroblastlar, kemik rejenerasyonu ve yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir(Kawano et al. 2011; Eick et al. 2013). HA, kalsitonin geni ile ilişkili peptid(-CgRPa)(Bernard and Shih 1990) ve kemik morfogenik proteini(BMP)(Wang et al. 1990) gibi osteojenik substratlarla osteoindüktif özellik gösterir.

Fujioka-Kobayashi ve arkadaşları in-vitro çalışmalarında insan PDL hücrelerinin üzerine hem çapraz bağlı hem de çapraz bağlı olmayan HA'in etkisini incelemişlerdir. Araştırmanın sonuçlarına göre HA; PDL hücre canlılığının korunmasını sağlamış, proliferasyonu arttırmış ve erken osteojenik farklılaşmayı sağlamıştır (Fujioka-Kobayashi et al. 2017).

Sasaki & Watanabe, sıçan femurlarında kemik iliği ablasyon modelinde HA'in mezenşimal hücre farklılaşması yoluyla yeni kemik oluşumunu hızlandırdığını ve 4. günde kemik oluşumunu indüklendiğini bildirmişlerdir(Sasaki and Watanabe 1995). Bu ve benzeri çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak HA'in osteogenezin erken safhalarında önemli bir rol oynamaya uygun biyokimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olduğu, hücre yenilenmesinde öncül rol oynadığı söylenebilir.

Ratların kalvaryasında kritik sınırlarda kemik defekti oluşturularak %1'lik HA jelin emilebilir kollajen sünger ile birlikte uygulanmasının etkisinin incelendiği çalışmada; bu kombine uygulamanın yenı kemik oluşumunu arttırdığı fakat tamamen defektin kapanmasını sağlamadığı, fibröz doku iyileşmesinin de bir miktar görüldüğü bildirilmiştir(de Brito Bezerra et al. 2012).

Benzersiz moleküler yapısı nedeniyle HA; çeşitli moleküler ağırlıktaki maddeyle birleştirilebilir, süngerler ve membranlar gibi çeşitli yapısal konfigürasyonlara esterleştirilebilir veya liyofilize edilebilir. Bu malzemelerin biyolojik olarak parçalanma oranı, liyofilizasyon veya esterifikasyon dereceleri değiştirilerek manipüle edilebilir. Bu özellikleri nedeniyle HA rejeneratif cerrahi prosedürlerde rozorbe olabilen greft materyali olarak kullanılabilir. Yapılan son çalışmalar yönlendirilmiş doku rejenerasyonu cerrahisinde kullanılan bariyer membranın ağız boşluğuna maruz kalmasının ve çevresindeki yaranın bakteriyel kontaminasyonunun, yeni bağ dokusu ataçmanı ve kemik oluşumunu olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir. Yara bölgesinde bakteriyel yükün azaltılması, rejeneratif tedavinin klinik sonuçlarını olumlu yönde geliştirebilir. Periodontal doku rejenerasyonunda yüksek moleküler ağırlıklı HA iskelet görevi görmesi için kullanılmıştır (Takeda et al. 2010). HyalossTM (Ballini et al. 2009)ve Healon GV(Engstrüm et al. 2001) özellikle kemik içi defektlerde rejenerasyonu arttırmak için kemik greftleri ile birlikte kullanılmak üzere üretilmiş HA bazlı biyomateryallerdir. HYAFF®, HYALOMATRIX®, HYALOG-

RAFT-3D® doku mühendisliği çalışmaları sonucu üretilmiş ve klinik kullanıma girmiş diğer HA orjinli rejeneratif biyomateryalerdir.

Yara iyileşmesi, rejeneratif tedavi ve kserestomi tedavisinde kullanımının yanı sıra HA'in antimikrobiyal bir ajan olup olamayacağı sorusundan yola çıkılarak çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Payman Pirnazar ve ark.; HA'in moleküler ağırlığına ve konsantrasyonuna bağlı olarak *Sreptococcus mutans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella oris, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Staphylococcus aureus* üzerinde bakteriyostatik etkiler sergilediğini bildirmiştir (Pirnazar et al. 1999). Ayrıca ağız kuruluğu olan ve kandidiyazis gelişimine duyarlı hastalarda anti-kandidal etki gösterdiği gözlenmiştir (Sakai et al. 2007; Porter, Scully, and Hegarty 2004).

2016 yılında Manuele Casale ve arkadaşları yayınladıkları sistematik derlemede HA'in yalnızca diş etinde değil, aynı zamanda daha derin periodontal dokularda da, yara iyileşmesindeki bilinen mekanizmaları sayesinde semptomları azalttığını belirtmişlerdir. Topikal HA uygulamasının gingivitis, kronik periodontitis, implant ve sinüs tabanı kaldırma cerrahileri sonrasında hem hızlı iyileşme hem de hastaların ameliyat sonrası rahatsızlıklarını azaltmak için yardımcı bir ajan olarak faydalı olabileceğini söylemişlerdir. Sistemik uygulamadan ziyade topikal uygulamaların dişlere ve oral mukozaya yüksek konsantrasyonlarda farmakolojik ajanlar sağlama açısından daha etkili olduğu görülmektedir. Diğer laboratuvar bazlı araştırmalar ve büyük ölçekli randomize kontrollü klinik çalışmalar, HA'in, hem mineralize hem de mineralize olmayan periodontal dokunun çoğalmasında doku rejenerasyonunu destekleyen, periodontal dokuda uygun bir hücre taşıyıcısı olabileceğini göstermektedir(Casale et al. 2016).

KAYNAKLAR

1. Almond, AHVR. 2007. 'Hyaluronan', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64: 1591-96.
2. Balazs, Endre A. 2008. 'Hyaluronan as an ophthalmic viscoelastic device', *Current pharmaceutical biotechnology*, 9: 236-38.
3. Ballini, Andrea, Stefania Cantore, Saverio Capodiferro, and Felice Roberto Grassi. 2009. 'Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects', *International journal of medical sciences*, 6: 65.
4. Bansal, Jyoti, Suresh D Kedige, and Samir Anand. 2010. 'Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration', *Indian Journal of Dental Research*, 21: 575.
5. Bartold, P Mark, Yin Xiao, S Petter Lyngstaadas, Michael L Paine, and Malcolm L Snead. 2006. 'Principles and applications of cell delivery systems for periodontal regeneration', *Periodontology 2000*, 41: 123-35.
6. Benedetti, L, R Cortivo, T Berti, A Berti, F Pea, M Mazzo, M Moras, and G Abatangelo. 1993. 'Biocompatibility and biodegradation of different hyaluronan derivatives (Hyaff) implanted in rats', *Biomaterials*, 14: 1154-60.
7. Bernard, George W, and Chung Shih. 1990. 'The osteogenic stimulating effect of neuroactive calcitonin gene-related peptide', *Peptides*, 11: 625-32.
8. Bertl, Kristina, Corinna Bruckmann, Per-Erik Isberg, Björn Klinge, Klaus Gotfredsen, and Andreas Stavropoulos. 2015. 'Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review', *Journal of clinical periodontology*, 42: 236-46.
9. Boskey, Adele L, and Birgit L Dick. 1991. 'Hyaluronan interactions with hydroxyapatite do not alter in vitro hydroxyapatite crystal proliferation and growth', *Matrix*, 11: 442-46.

10. Carlson, Grace A, Jason L Dragoo, Babak Samimi, David A Bruckner, George W Bernard, Marc Hedrick, and Prosper Benhaim. 2004. 'Bacteriostatic properties of biomatrices against common orthopaedic pathogens', *Biochemical and biophysical research communications*, 321: 472-78.
11. Casale, Manuele, Antonio Moffa, Paola Vella, Lorenzo Sabatino, Francesco Capuano, Beatrice Salvinelli, Michele Antonio Lopez, Francesco Carinci, and Fabrizio Salvinelli. 2016. "Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review." In.: SAGE Publications Sage UK: London, England.
12. Chen, WY John. 2002. 'Functions of hyaluronan in wound repair.' in, *Hyaluronan* (Elsevier).
13. Choi, Sung Chul, Mi Ae Yoo, Su Yeon Lee, Hyun Ji Lee, Dong Hoon Son, Jessica Jung, Insup Noh, and Chan-Wha Kim. 2015. 'Modulation of biomechanical properties of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking agents', *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103: 3072-80.
14. Collins, Maurice N, and Colin Birkinshaw. 2013. 'Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering—A review', *Carbohydrate polymers*, 92: 1262-79.
15. Cowman, Mary K, and Shiro Matsuoka. 2005. 'Experimental approaches to hyaluronan structure', *Carbohydrate research*, 340: 791-809.
16. Culty, Martine, Huong A Nguyen, and Charles B Underhill. 1992. 'The hyaluronan receptor (CD44) participates in the uptake and degradation of hyaluronan', *The Journal of cell biology*, 116: 1055-62.
17. Dahiya, Parveen, and Reet Kamal. 2013. 'Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy', *North American journal of medical sciences*, 5: 309.
18. Day, Anthony J, and Glenn D Prestwich. 2002. 'Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant', *Journal of Biological Chemistry*, 277: 4585-88.
19. de Araújo Nobre, M, N Cintra, and P Maló. 2007. 'Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine', *International journal of dental hygiene*, 5: 87-94.
20. de Brito Bezerra, Beatriz, Mariana Amade Mendes Brazão, Mirella Lindoso Gomes de Campos, Márcio Zaffalon Casati, Enilson Antônio Sallum, and Antônio Wilson Sallum. 2012. 'Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects', *Clinical oral implants research*, 23: 938-42.
21. Dechert, Tracey A, Ashley E Ducale, Susan I Ward, and Dorne R Yager. 2006. 'Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds', *Wound Repair and Regeneration*, 14: 252-58.
22. Donegan, Gail C, John A Hunt, and Nicholas Rhodes. 2010. 'Investigating the importance of flow when utilizing hyaluronan scaffolds for tissue engineering', *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 4: 83-95.
23. Eick, Sigrun, Antonio Renatus, Melanie Heinicke, Wolfgang Pfister, Stefan-Ioan Stratul, and Holger Jentsch. 2013. 'Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial', *Journal of periodontology*, 84: 941-49.
24. El-Sayed, Karim M Fawzy, Moushira A Dahaba, Shadw Aboul-Ela, and Mona S Darhous. 2012. 'Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: A randomized controlled trial', *Clinical oral investigations*, 16: 1229-36.

25. Embery, G, WM Oliver, JB Stanbury, and JA Purvis. 1982. 'The electrophoretic detection of acidic glycosaminoglycans in human gingival sulcus fluid', *Archives of oral biology*, 27: 177-79.
26. Engstrüm, Per-Erik, Xie-Qi Shi, Gunilla Tronje, Anders Larsson, Ulf Welander, Lars Frithiof, and Gunilla Norhagen Engstrom. 2001. 'The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing', *Journal of periodontology*, 72: 1192-200.
27. Fraser, JRE, TC Laurent, and UBG Laurent. 1997. 'Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover', *Journal of internal medicine*, 242: 27-33.
28. Fujioka-Kobayashi, Masako, Heinz-Dieter Müller, Andrea Mueller, Adrian Lussi, Anton Sculean, Patrick R Schmidlin, and Richard J Miron. 2017. 'In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells', *BMC oral health*, 17: 44.
29. Girish, KS, and K Kemparaju. 2006. 'Inhibition of Naja naja venom hyaluronidase: role in the management of poisonous bite', *Life sciences*, 78: 1433-40.
30. Grenier, D, and J Michaud. 1993. 'Evidence for the absence of hyaluronidase activity in Porphyromonas gingivalis', *Journal of clinical microbiology*, 31: 1913-15.
31. Harada, Hosami, and Masaaki Takahashi. 2007. 'CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and-2', *Journal of Biological Chemistry*, 282: 5597-607.
32. Jentsch, H, R Pomowski, G Kundt, and R Göcke. 2003. 'Treatment of gingivitis with hyaluronan', *Journal of clinical periodontology*, 30: 159-64.
33. Jiang, Dianhua, Jiurong Liang, and Paul W Noble. 2011. 'Hyaluronan as an immune regulator in human diseases', *Physiological reviews*, 91: 221-64.
34. Johannsen, Annsofi, Monica Tellefsen, Ulf Wikesjö, and Gunnar Johannsen. 2009. 'Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis', *Journal of periodontology*, 80: 1493-97.
35. Kang, J-H, Y-Y Kim, J-Y Chang, and H-S Kho. 2011. 'Influences of hyaluronic acid on the anticandidal activities of lysozyme and the peroxidase system', *Oral diseases*, 17: 577-83.
36. Kawano, Michinao, Wataru Ariyoshi, Kenjiro Iwanaga, Toshinori Okinaga, Manabu Habu, Izumi Yoshioka, Kazuhiro Tominaga, and Tatsuji Nishihara. 2011. 'Mechanism involved in enhancement of osteoblast differentiation by hyaluronic acid', *Biochemical and biophysical research communications*, 405: 575-80.
37. Kim, Ekyune, Daichi Baba, Masanori Kimura, Misuzu Yamashita, Shin-ichi Kashiwabara, and Tadashi Baba. 2005. 'Identification of a hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102: 18028-33.
38. Laurent, Torvard. 1989. "The biology of hyaluronan. Introduction." In *Ciba foundation symposium*, 1-20.
39. Leach, J Baier, and CE Schmidt. 2004. 'Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering', *Wnek GE, Bowlin GL, Eds*: 1421-31.
40. Lee, Janet Y, and Andrew P Spicer. 2000. 'Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule', *Current opinion in cell biology*, 12: 581-86.
41. Liguori, Vincenzo, Claire Guillemin, Gian F Pesce, René O Mirimanoff, and Jacques Bernier. 1997. 'Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy1', *Radiotherapy and Oncology*, 42: 155-61.

42. Mesa, FL, J Aneiros, A Cabrera, M Bravo, T Caballero, F Revelles, RG Del Moral, and F O Valle. 2002. 'Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease', *Histology and histopathology*, 17: 747-54.

43. Meyer, Karl, and John W Palmer. 1934. 'The polysaccharide of the vitreous humor', *Journal of Biological Chemistry*, 107: 629-34.

44. Necas, JBLBP, L Bartosikova, P Brauner, and J Kolar. 2008. 'Hyaluronic acid (hyaluronan): a review', *Veterinarni medicina*, 53: 397-411.

45. Neumayer, Thomas, Ana Prinz, and Oliver Findl. 2008. 'Effect of a new cohesive ophthalmic viscosurgical device on corneal protection and intraocular pressure in small-incision cataract surgery', *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 34: 1362-66.

46. Nolan, A, J Badminton, J Maguire, and RA Seymour. 2009. 'The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus', *Journal of oral pathology & medicine*, 38: 299-303.

47. Nolan, A, C Baillie, J Badminton, M Rudralingham, and RA Seymour. 2006. 'The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration', *Journal of oral pathology & medicine*, 35: 461-65.

48. O'Brien, Paul D, and Louis MT Collum. 2004. 'Dry eye: diagnosis and current treatment strategies', *Current allergy and asthma reports*, 4: 314-19.

49. Park, M-S, J-Y Chang, J-H Kang, K-P Park, and H-S Kho. 2010. 'Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida', *Oral diseases*, 16: 382-87.

50. Pirnazar, Payman, Larry Wolinsky, Sushma Nachnani, Susan Haake, Andrea Pilloni, and George W Bernard. 1999. 'Bacteriostatic effects of hyaluronic acid', *Journal of periodontology*, 70: 370-74.

51. Pogrel, M Anthony, Mari-Anne Lowe, and Robert Stern. 1996. 'Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva', *Archives of oral biology*, 41: 667-71.

52. Pogrel, Michael Anthony, Marie Anne Low, and Robert Stern. 2003. 'Hyaluronan (hyaluronic acid) and its regulation in human saliva by hyaluronidase and its inhibitors', *Journal of oral science*, 45: 85-91.

53. Ponnuraj, Karthe, and Mark J Jedrzejas. 2000. 'Mechanism of hyaluronan binding and degradation: structure of Streptococcus pneumoniae hyaluronate lyase in complex with hyaluronic acid disaccharide at 1.7 Å resolution1', *Journal of molecular biology*, 299: 885-95.

54. Porter, SR, C Scully, and AM Hegarty. 2004. 'An update of the etiology and management of xerostomia', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97: 28-46.

55. Price, Richard D, MG Berry, and Harshad A Navsaria. 2007. 'Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence', *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 60: 1110-19.

56. Rabasseda, X. 2000. 'The role of hyaluronic acid in the management of periodontal disease', *Drugs of today*, 36: 1-20.

57. Rajan, Padma, Radhika Baramappa, Nagashree Medanda Rao, and Arvind Kumar Pavaluri. 2014. 'Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trail', *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8: ZC11.

58. Sakai, Akiyoshi, Sumio Akifusa, Naoki Itano, Koji Kimata, Taro Kawamura, Takeyoshi Koseki, Tadamichi Takehara, and Tatsuji Nishihara. 2007. 'Potential role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells', *Medical mycology*, 45: 73-79.

59. Sasaki, T, and C Watanabe. 1995. 'Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid', *Bone*, 16: 9-15.

60. Shimabukuro, Yoshio, Tomoo Ichikawa, Shinichi Takayama, Satoru Yamada, Masahide Takedachi, Mami Terakura, Tomoko Hashikawa, and Shinya Murakami. 2005. 'Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells', *Journal of cellular physiology*, 203: 557-63.

61. Sukumar, Sujith, and I Drízhal. 2007. 'Hyaluronic acid and periodontitis', *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE-*, 50: 225.

62. Sutherland, Ian W. 1998. 'Novel and established applications of microbial polysaccharides', *Trends in biotechnology*, 16: 41-46.

63. Takeda, Katsuhiro, Noriyuki Sakai, Hideki Shiba, Takayoshi Nagahara, Tsuyoshi Fujita, Mikihito Kajiya, Tomoyuki Iwata, Shinji Matsuda, Kazuko Kawahara, and Hiroyuki Kawaguchi. 2010. 'Characteristics of high-molecular-weight hyaluronic acid as a brain-derived neurotrophic factor scaffold in periodontal tissue regeneration', *Tissue Engineering Part A*, 17: 955-67.

64. Toole, Bryan P. 2000. 'Hyaluronan is not just a goo!', *The Journal of clinical investigation*, 106: 335-36.

65. Turley, Eva A, Paul W Noble, and Lilly YW Bourguignon. 2002. 'Signaling properties of hyaluronan receptors', *Journal of Biological Chemistry*, 277: 4589-92.

66. Vigetti, Davide, Manuela Viola, Evgenia Karousou, Giancarlo De Luca, and Alberto Passi. 2014. 'Metabolic control of hyaluronan synthases', *Matrix Biology*, 35: 8-13.

67. Waddington, RJ, R Moseley, and G Embery. 2000. 'Periodontal Disease Mechanisms: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases', *Oral diseases*, 6: 138-51.

68. Wang, Elizabeth A, Vicki Rosen, Josephine S D'Alessandro, Marc Bauduy, Paul Cordes, Tomoko Harada, David I Israel, Rodney M Hewick, Kelvin M Kerns, and Peter LaPan. 1990. 'Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87: 2220-24.

69. Xu, Yi, K Höfling, R Fimmers, Matthias Frentzen, and Pia-Merete Jervøe-Storm. 2004. 'Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis', *Journal of periodontology*, 75: 1114-18.

70. Yamalik, Nermin, Kamer Kilinç, Feriha Çağlayan, Kenan Eratalay, and Gürhan Çağlayan. 1998. 'Molecular size distribution analysis of human gingival proteoglycans and glycosaminoglycans in specific periodontal diseases', *Journal of clinical periodontology*, 25: 145-52.

71. Yeh, Y, Y Yang, and K Yuan. 2014. 'Importance of CD44 in the proliferation and mineralization of periodontal ligament cells', *J Periodontal Res*, 49: 827-35.

Periodontolojide Yara İyileşmesi ve Periodontal Patlar

Burak AK[1]

Feyza TÜLÜ[2]

CHAPTER 35

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

Periodontal cerrahi; diş etinin, alveolar mukozanın veya kemiğin anatomik, gelişimsel, travmatik veya hastalıklardan korumak ya da tedavi etmek amacı ile yapılan mukoperiosteal terapidir. Bu terim; dişeti ögmentasyonu, kök kapaması, mukoza defektlerinin tedavisi, implant cerrahisi, kron uzatması, frenilum uzaklaştırması, diş çekimi sonrası kemik kaybının önlenmesi gibi pek çok işlemi tarif etmektedir (Emilov & Deliverska, 2018). Bu işlemler periodontal cerrahi işlemleridir ve yara oluşumu ile sonlanmaktadır. İşlem sonrasında cerrahi prosedüre ve kullanılan ekipmana göre çeşitli yara alanı oluşmaktadır(Emilov & Deliverska, 2018; Forrest, 1974; Mr et al., 2013; Shanmugam, Kumar, Arun, Arun, & Karthik, 2010).

Yara hücre ölümü/yaralanması şeklinde oluşan anatomik devamlılığın bozulması şeklinde meydana gelen doku hasarı olarak tanımlanmaktadır. Yara iyileşmesi yaralanan dokuya ve yaralanılan yere bağlı olarak değişmektedir. Bu sebep ile cerrah yaranın oluştuğu anatomi ve hücrelerin özelliklerini iyi bilmelidir (Harrison, 1991).

Oral Mukoperiosteal Yara İyileşmesi

Benzer anatomik ve histolojik özellikleri olan doku yaralanmaları benzer şekilde iyileşmektedir. Ayrıca dokunun nasıl yaralandığı önemlidir. *Primer* iyileşme olarak tanımlanan ve dokunun yara ağızlarının yaklaştırılarak kapatılabildiği, küçük insizyon aralığı şeklinde oluşan yara iyileşmesi sağlanıldığı durumlar daha çok *rejeneratif* yara iyileşmesi olarak tanımlanır. Bu şekilde oluşan yaralanmalar sıklıkla eski anatomik şekline ve fonksiyonuna kavuşabilmektedir. Ancak *sekonder* yara iyileşmesi olarak tanımlanan durumlarda yara ağızları baş başa gelememektedir. Yara boşluğunun (*hiatus*) kapatılması daha çok granülasyon dokusu oluşumu şeklinde tamamlanır ve yara iyileşmesi mekanizması primer yara iyileşmesi gibi *rejeneratif* değil, *tamir* olarak tanımlanmaktadır. Tamir şeklinde iyileşen doku eski anatomisine ve fonksiyonuna tamamen kavuşamamaktadır ve *skar* dokusu oluşmaktadır (Harrison, 1991).

Yara İyileşmesi Mekanizmaları

Yara iyileşmesi karmaşık ve kompleks mekanizmalar şekline gerçekleşen ve rejenerasyon veya tamir şeklinde tamamlanan süreçtir. Vasküler, hücresel ve/veya biyokimyasal süreçlerin birlikte etkili olduğu karmaşık bir süreçtir.Bu süreçlerin bazısı aynı zaman esnasında oluşmakta iken bir kısmı da bir sürecin tamamlanmasını takiben oluşmaktadır. Yara iyileşmesi her bölgede aynı şekilde değildir ve her bölgede hücre tipi farklı olabilmektedir. Yara iyileşmesinin ilk günlerinde trombositler çoğunlukta iken son günlerde fibroblastlar ve lenfositler hakimdir. Bir yandan pıhtı oluşurken bir yandan fagositoz olabilir, bir yerde makrofaj inflamasyon yaparken diğer yerde fibroblast rejenerasyon yapıyor olabilmektedir. Bu süreçlerin kesin günleri olmamakla birlikte birbiri içine giren karmaşık ve kompleks mekanizmalar ile yara iyileşmesi tamamlanmaktadır (Harrison, 1991; Miron & Choukroun, 2017; Von den Hoff, Maltha, & Kuijpers-Jagtman, 2006).

İnsizyonel yara iyileşmesi primer kapatılması sebebi ile rejenerasyon şeklinde iyileşir ve 3 haftada tamamlanmaktadır. Örneğin palatal mukozadan bağ dokusu grefti almak amacı ile *tek insizyon (single incision*)(Hürzeler & Weng, 1999) tekniği kullanılarak yapılan prosedürde epitelizasyon 3 haftada tamamlanmaktadır. Ancak doku çıkarılarak alınan ve *serbest dişeti grefti prosedürü* olan ve damakta açık yara bırakılarak sekonder iyileşme ile sonuçlanan prosedür 4 haftada iyileşmektedir(Del Pizzo, Modica, Bethaz, Priotto, & Romagnoli, 2002; Farnoush, 1978; Harrison, 1991; Von den Hoff et al., 2006).

İnsizyonel Yaralanmalarda İyileşme

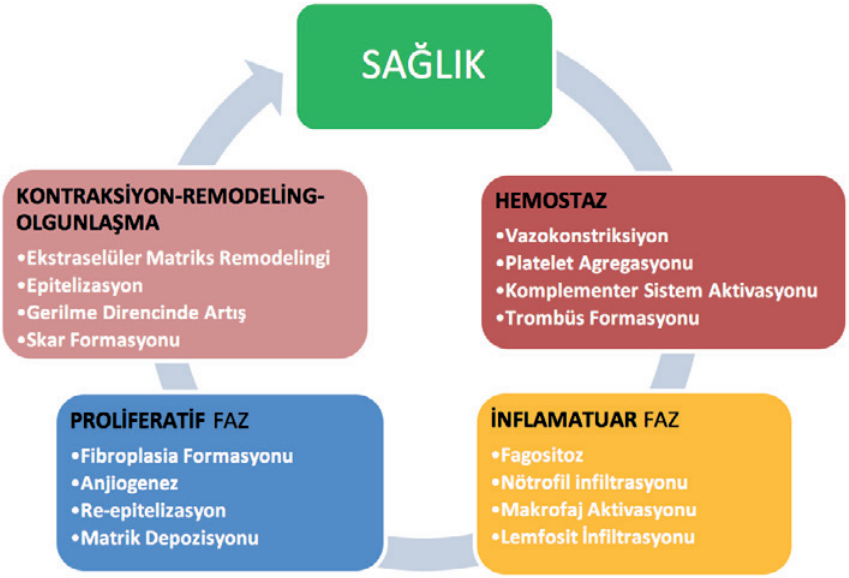
Bu yara iyileşmesinde aynı dokular birbirlerine tekrar yaklaştırılarak doku kapatılmaktadır. Örneğin epitel epitele, fibröz bağ dokusu fibröz bağ dokusuna şeklinde meyadana gelen yara iyileşmesi şeklidir. Bu şekilde yaralanmalarda insizyon hattı yara alanını

oluşturur.

Bu alan; yara kenarları, yaralanan ölü hücrelerin olduğu doku ve yaraya komşu sağlıklı dokulardan oluşmaktadır (Harrison, 1991).

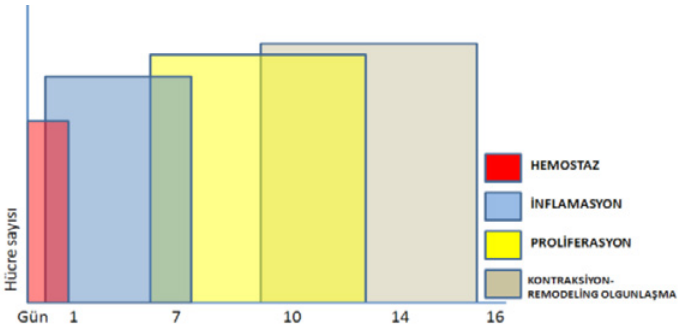
Yara İyileşmesi Fazları

1. Pıhtı oluşumu
2. İnflamasyon,
3. *Proliferasyon (Epitelyal iyileşme,Bağ dokusu iyileşmesi)*
4. *Kontraksiyon-Olgunlaşma ve Remodeling safhalarından oluşmaktadır*. (Şekil-1)

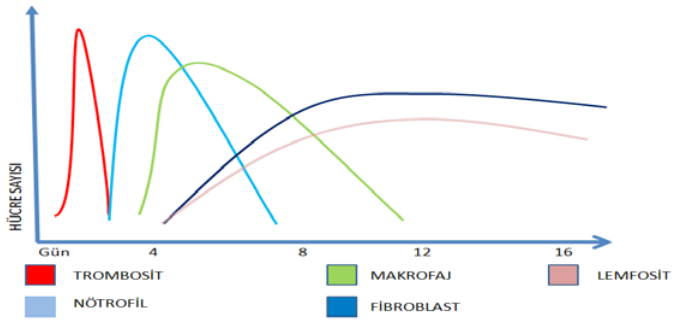


Şekil 1. Normal yara iyileşmesi fazları (Guo & DiPietro, 2010; Rajendran, Kumar, Houreld, & Abrahamse, 2018)

Bu süreçler sadece tanımlanmak için sıralanmıştır. Bu süreçler birbirleri ile iç içe olmakla beraber yaranın çeşitli yerlerinde (Şekil-2) farklı mekanizmalar aynı anda oluşabilmektedir (Guo & DiPietro, 2010; Harrison, 1991; Rajendran et al., 2018).



(a)



(b)

Şekil 2. Yara iyileşmesinin 4 fazı (a) ve bu fazlarda baskın hücreler (b) (Miron & Choukroun, 2017; Schwacha, 2009).

1. Pıhtı Oluşumu

Ekstrensek ve *intrensek* mekanizmalar devreye girerek çeşitli safhalardan sonra pıhtı oluşmaktadır. Pıhtı oluşumunda en önemli basamak fibrinojenden *fibrin* oluşumudur. Bu oluşum daha sonrasında ağ şeklini alarak serum içerisinden çeşitli fragmanları tutmaktadır. Bu oluşuma *fibrin pıhtı (fibrin clot)* denilmektedir. Bu fibrin dokusu damar dışında oluşmaktadır. Ancak damar içinde de kısmen oluşmakta ve damardan dışarıya kan çıkışını engellemek için set oluşturmaktadır (Harrison, 1991).

Fibrin dokusunun oluşumu yara iyileşmesinin en önemli kısmıdır. Bu şekilde yara alanı ağız ortamından uzaklaştırılır. Birkaç saat sonra fibrin doku organize olur ve yara ağızları arasında hücre geçişi ve migrasyonu için köprü görevi yapar (Harrison, 1991).

Pıhtı oluşumunun tamamlanamadığı durumlarda kan akışı devam etmekte ve yüksek miktarda kan komponentleri yara alanında bulunmaktadır. Bu şekilde fibrin ağ oluşamamakta, yara ağızları arasında hücre geçişi için ortam oluşturulamamakta ve *sekonder iyileşme* şeklinde, gecikmiş yara iyileşmesi meydana gelmektedir. Benzer dokuların baş başa gelememesi sonucunda *skar* formasyonu oluşmaktadır (Harrison, 1991).

2. İnflamasyon;

Tüm dokuların yaralanmaya verdiği cevap inflamasyondur. İnflamasyon vasküler, humoral ve hücresel reaksiyonlar ile oluşur ve yaralanan alanın iyileşmesi için gereklidir. İnflamasyon ile mikroorganizmalar, nekrotik veya hasara uğramış dokular ile istenmeyen çeşitli mikro-partiküller uzaklaştırılır. İnflamasyon tüm dokuların her çeşit yaralanmaya karşı verdiği non-spesifik cevaptır. Boyutu yaralanmanın şiddetine bağlıdır. inflamatuar cevap, plazmadan, dokudan, ya da çeşitli hücrelerde depolanmış şekilde bulunan prekür-

sör halinde bulunan ve aktive olması için çeşitli basamaklardan geçen inflamatuar mediatörler aracılığı ile oluşur (Harrison, 1991).

İnflamatuar cevap iki fazdan oluşmaktadır;

a. *Erken inflamatuar cevap ve b-)Geç inflamatuar cevap.*

a. Erken İnflamatuar Cevap;

Pıhtı oluşumunun son safhalarında başlar. Komplementer kaskadı ve moleküler mekanizmaları kullanarak bölgeye nötrofil infiltrasyonunu sağlar. Bu aşama yara sahasına nötrofillerin girişi ile karakterizedir. Nötrofiller enfeksiyonu önlemekte ve yabancı bakterileri ve nekrotik dokuyu fagosite etmektedir. Bakterilerin bulunduğu bir ortamda yara iyileşmesi gecikeceği için nötrofillerin fonksiyonu çok önemlidir (Velnar, Bailey, & Smrkolj, 2009).

Nötrofiller yara alanına 24-36 saati içerisinde *TGF-beta, c2a c5a* gibi k*omplementer* sistem *kemo-atraktanları* yardımı ile göç etmeye başlarlar. Yara post kapiller venül alanlarında nötrofiller marjinasyon yapmaya başlarlar. Sonrasında nötrofiller damar endotel hücreleri üzerinde *Rolling* yapmaya başlarlar. Kan akımı ile bir yandan ilerlerler. Bu adezyon ve *Rolling* mekanizmaları düşük çekim gücüne sahip *selektin* kaynaklı bağlanmalardır (Velnar et al., 2009).

Daha sonrasında *diapedes* olarak adlandırılan ve hücrelerin *Rolling* yapmayı durdurarak ve şekil değiştirerek venüllerden dışarı çıktığı gözlenir. Yara alanında nötrofiller yabancı oluşumlar ile bakterileri çeşitli proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikalleri üreterek fagosite ederler. Birkaç günde tüm kontamine yara alanını fagosite ettikten sonra nötrofiller ortamdan elimine edilmelidir. Bu eliminasyon ölü dokunun atılması şeklinde veya apoptoz mekanizmaları ile gerçekleşir. Hücre kalıntıları ve apoptotik hücreler makrofajlarca fagosite edilirler (Velnar et al., 2009) .

b. Geç İnflamatuar Cevap;

Yara oluşumunu takiben 48-72 saat sonra alanda makrofajlar sayıca artar ve fagositoz işlemine devam ederler. Makrofajlar monositlerin farklılaşması ile meydana gelmektedir. Makrofajlar yara alanına *pıhtılaşma faktörleri, komplementer sistem komponentleri, PDGF, TGF-beta, lökotrien B4 ve platelet faktör 4* gibi sitokinler veya *elastin ve kollajen yıkım ürünleri* vasıtası ile kemo-atrakte olurlar. Makrofajlar nötrofillerden daha uzun yaşam döngüsüne sahiptir ve daha düşük pH larda fonksiyon gösterirler. Ayrıca makrofajlar ileride epitelyum hücrelerini, keratinositleri ve endotelyal hücreleri aktive eden *TGF-alfa, heparin binding epidermal growth factor, fibroblast growth factor veya kollajenaz* gibi mediatörlerin deposudur. Monosit ve makrofajların yara alanından uzaklaşması zayıf yara debridmanı, gecikmiş fibroblast proliferasyonu ve maturasyonu, anjiyogenez de eksiklikler ve zayıf tamir olmuş doku oluşumu ile sonlanmaktadır. Yara alanına en son giren hücre lenfositlerdir. 72 saat sonrasında *IL-1, Ig- G ve çeşitli komplementer sistem komponentleri* ile çağırılırlar (Velnar et al., 2009).

3. Proliferasyon (Epitelyal ve Bağ Dokusu İyileşmesi)

Epitelyal iyileşme;

Epitel hücreleri yara oluşumundan saatler sonrasında değişime uğrarlar. Bazal ve suprabazal epitel hücreleri *dediferansiye* olurlar. Böylece fagositik özellikleri oluşur ve *amoeboid* yani yalancı ayaklar ile yürüyebilme kabiliyeti kazanırlar. Epitel hücreleri arasındaki bağlantı olan dezmozomlar kaybolur. Pıhtının fibrin tabakası üzerinde, diseksiyon yaparak karşı tarafa doğru hareket etmeye ve karşısına çıkan dokuyu fagosite etmeye başlarlar. Migrasyon yapan epitel hücrelerinin komşu hücreleri bu hücrelerin boşluğunu mitoz yolla bölünerek kapatırlar. Migrasyon yapan epitel hücreleri tek sıralı ve ince bir tabaka

şeklinde dizilmişlerdir ve karşı taraftan gelen epitel hücreleri ile temas oluşturmaya çalışırlar. Migrasyon karşı epitel hücreleri ile temas etmesi halinde biter. Bu migrasyona fibrin substratı rehberlik eder. Migrasyonun karşı epitel hücresi ile temas sonrası durması *kontakt inhibisyon* olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde epitel bariyeri oluşturulur. Bu oluşumun tamamlanması ile epitel hücreleri hızlıca çoğalmaya başlar ve epitel tabakaları oluşmaya başlar. Bu şekilde epitel altındaki bağ dokusu iyileşebilir ve ağız ortamından korunmuş olur (Harrison, 1991).

Bağ dokusu iyileşmesi;

En kompleks yara iyileşmesi sürecidir ve epitel bariyerinin oluşması ile hızlıca başlamaktadır. En baskın hücre fibroblastlardır. Fibroblastlar rejenerasyon veya tamir için gerekli olan *kollajen ve matris moleküllerini (ground substance)* sentezlerler. Lökositler ile başlayan ve makrofajlar ile devam eden fagositik olayların gözlendiği inflamatuar fazda kemo-atraktanlar yardımı ile alana fibroblastlar atrake olurlar. Fibroblastlar daha çok vasküler yapıların çevresinde *un-diferansiye ektomezenşimal kök hücrelerinden* gelirler. Fibroblastlar uygun şartlarda *glikozaminoglikan,glikoprotein ve fibröz protein* sentezlerler.

İlk etapta genç fibroblastlar ve un-diferensiye ektomezenşimal hücrelerce Tip- 3 Kollajen daha sonrasında Tip-1 Kollajen sentezlenir. Yara alanında damarlanma olmadığı için difüzyon yolu ile hücreler beslenir. Damarlar ilk etapta yaranın çevresinde oluşur ve yaranın merkezine doğru ilerlerler. Ancak bu yeni oluşan damarların yapıları ve kan akışı hala düzensidir. Bu düzensiz yapı ve kan akımı daha sonra fibroblastların sürekli kollajen ve matris üretimi ve epitel hücrelerinin anjiogenezi ile olgunlaşmaya başlayacak, düzenli hale gelecektir (Harrison, 1991).

4. Kontraksiyon-Olgunlaşma ve Remodeling

Proliferasyon fazından sonra konstraksiyon olgunlaşma ve remodeling safhaları gelmektedir. Daha önceden de bahsedildiği gibi bu aşamalar üst üste binmiş olarak ve granülasyon dokusu içerisinde farklı bölgelerde farklı zamanlarda olabilmektedir. Ancak remodeling fazında fibröz proteinler, kollajen, polisakkaritler, fibronektinler, glikozaminoglikanlar ve proteo-glikanlar gibi pek çok ekstrasellüler matris ürünleri sentezlenir. Kollajen sentezi ve depozisyonu dokuyu uyarana ve yaranın şekline bağlıdır. Beyaz kan hücreleri yaralanan sahaya göç ettiklerinde kollajen sentezi için gereken enzimlerin sekresyonunu artıran laktat seviyelerini arttırır. Fibroblastlar kollajen sentezinden sorumlu hücrelerdir. Kollajenler monomerize yapılardır ve polimerize olduklarında dokuya sağlamlık ve güç verirler. Kollajen sentezi ve polimerizasyonu çok çeşitli biyokimyasal aşamalar içermektedir. Ancak ilk olarak hücrelerin dışında jel kıvamında ve fibroblastlar ve lökositlerin ekstraselüler litik enzimleri ile parçalanmış olarak bulunurlar. Yara olgunlaştıkça bu yumuşak jel kollajenler güçlü kollajen fiberlerine remodele edilmektedir. Yara dokusunda bu mekanizma ile polimerize güçlü kollajen doku artmaya başlar. Sonunda yara kontraksiyonu gerçekleşmeye başlar. Bu şekilde sekonder yara iyileşmesi olan bölgelerde yara alanı küçülmeye başlar. Miyofibroblastlar kontraksiyondan sorumludur. Alfa düz kas aktin (αSMA- alpha smooth muscle actin) bulunan ortamda fibroblastlar miyofibroblasta dönüşür. Bu hücrelerin sitoplâzmasında aktin flamanları bulunur ve yara kontraksiyonunda görev almaktadırlar. Bir yara remodeling safhasında kontraksiyon yapar ancak bu kontraksiyon yaşam boyu devam eder (Rajendran et al., 2018).

Palatinal Dokularda Yara İyileşmesi

Ağız kavitesinde yara iyileşmesinin karakteristik özelliği yara gingivada ve palatinada yüzeyinin altında canlı kemik bulunması halinde skar dokusu oluşmadan iyileşme meydana gelmektedir. Bunun sebebi inflamasyon fazının hızlı başlaması, düşük immün mediatörlerin varlığı, daha az bulunan damarlar, kemik dokusundan gelen hücrelerin fazla olması ve hızlı fibroblast proliferasyonu ile tekrar epitelizasyon olması şeklinde açıklanmıştır. Fetal yara iyileşmesinde ise inflamasyon fazı bulunmamaktadır. Dudak damak yarıklarında lezyonun altında kemik dokusunun bulunmaması veya operasyon anında sinüse yada burun boşluğuna perforasyon yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Bu alanlarda farklı olarak skar dokusu oluşacaktır. Bu dokunun eğer birey büyüme çağında ise maksillanın büyümesine olumsuz etkisi olacaktır(Politis, Schoenaers, Jacobs, & Agbaje, 2016a; Von den Hoff et al., 2006).

Diş Çekimi Sonrası Yara İyileşmesi

Di**ş** çekimi sonrası yara iyileşmesi aynı mekanizmayı izlemektedir. İçerisine kemik iyileşmesi süreci de eklenmektedir. Diş çekimini takip eden dakikalarda çekim soketi pıhtı ile dolar, tekrar epitelizasyon işlemi 24 saat içerisinde başlar. 1 hafta sonra pıhtı granülasyon dokusuna dönüşür. 8 hafta sonrasında ise çekim soketi kemik ile dolmuştur. Kemik iyileşmesi bu süre sonrasında 6 ay daha devam eder. Çekim soketi iyileşirken hem dikey yönde hem de yatay yönde rezorpsiyon ve remodeling esnasında hacimsel olarak azalır (Politis et al., 2016a).

Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesi bölgenin anatomisini fizyolojini, iyileşme sürecinin bilinmesini ve iyileşmeyi engelleyen veya geciktiren faktörlerin bilinmesini gerektirir. İyileşmeyi etkileyen faktörler lokal ve yara ile ilişkili faktörler ile sistemik olarak ve yaranın nerede ve nasıl olduğu ile ilişkili olmayan faktörler şeklinde sınıflandırılabilmektedir (Thomas Hess, 2011).

Lokal Faktörler

1. Yara alanının kuruması (Desiccation)
2. Enfekiyon
3. Maserayon
4. Nekroz
5. Basınç
6. Travma ve ödem
7. Oksijenizasyon
8. Yabancı cisim (corpus alienum)

Yara alanının kuruması; ıslak veya nemli yara alanları hücre proliferasyonuna ve hareketine katkısı olacağı için epitelizasyon daha hızlı olacaktır.

Enfeksiyon; pürülan drenaj, eksuda varlığı, eritem, ateş gibi enfeksiyon bulguları var ise antibiyogram yapılmalıdır.

Maserasyon; öneğin üriner veya fekal inkontinens (idrar-dışkı tutamama) epitel dokusunun bütünlüğünü etkileyebilmektedir.

Nekroz; ölü-vitalitesini kaybeden doku varlığı yara iyileşmesini geciktirmektedir. Yara iyileşmesinin tamamlanması için çoğu durumda bu nekrotik dokunun alınması gereklidir.

Basınç; basınç fazla olduğu durumlarda kan akışı bozulur ve yara iyileşmesi gecikir.

Travma ve ödem; yara iyileşmesi sürekli tekrarlayan dış etkenler varlığında yavaşlar

veya iyileşemez. Aynı zamanda ödem varlığında kanlanma azalmaktadır (Thomas Hess, 2011). *Oksijenizasyon;* Yeterli oksijen seviyesi yara iyileşmesi için önemlidir. Hipoksi b**ü**y**ü**me faktörleri salınımı, anjiogenez stimulasyonu için gereklidir. Oksijen hücre metabolizması içinde önemlidir. Özellikle enerji metabolizması için anahtardır. *Oksijen*; Yaraları enfeksyondan korur, anjiogenezi indükler, keratinosit diferansiyonunu arttırır, migrasyon ve re-epitelizasyonu, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezi ile kontraksiyonu arttırır (Guo & DiPietro, 2010).

Yabancı cisim reaksiyonları (Corpus Alienum); Gutta perka veya kök kanal dolgu maddesine karşı, flep operasyonu esnasında diş taşı, diş parçaları veya gazlı bez parçalarına karşı yabancı cisim reaksiyonu gelişebilmektedir. Doku dolgu maddelerine karşıda yabancı cisim reaksiyonu gelişebilir ve bu etkiler yara iyileşme sürecini değiştirmektedir (Guo & DiPietro, 2010; Kim, Cho, Lee, & Kim, 2015; Kohler & Ramfjord, 1960).

Sistemik Faktörler

1. Yaş,
2. Vücut tipi,
3. Kronik hastalıklar,
4. İmmün sistemi baskılanan veya radyoterapi alan hastalar,
5. Biyokimyasal laboratuar parametreleri
6. Beslenme statüsü
7. Vasküler yetersizlik

Yaş; yaş arttıkça yara iyileşmesi yavaşlamaktadır. Yaş arttıkça beraberinde sistemik hastalıklar gelişmekte, beslenme bozulmakta, hormon sistemi değişmekte, zayıf su tüketilmekte ve solunum dolaşım ve immün sistem değişiklikleri yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir.

Vücut tipi; obez insanlar düşük kan akışı sebebi ile ve yüksek doku yağ oranı sebebi ile yara iyileşmesinde problem yaşayabilirler. Aynı zamanda obezlerde yetersiz protein beslenmesi görülebilmektedir. Zayıf kişilerde de oksijen yetersizliği ve besin yetersizliği yara iyileşmesini geciktirebilir.

Kronik hastalıklar; şeker, koroner arter hastalıkları, vasküler hastalıklar, kanser gibi kronik hastalıklar yara iyileşmesini geciktirebilir.

İmmünsüpresif ve radyasyon *terapisi alan hastalar;* yaşlanma, hastalık ya da ilaçlar sebebi ile immün sistem baskılanabilir ve bu yara iyileşmesini geciktirebilir. Radyoterapi epitelde değişilikler gösterir ve yara iyileşmesini geciktirebilir.

Laboratuar parametreleri; hemoglobin seviyesi, karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyon bozuklukları yara iyileşmesini geciktirebilir.

Beslenme statüsü; albümin prealbümin seviyeleri, total lenfosit miktarı, transferin seviyeleri malnutrisyon için biyobelirteç (marker)dır. Protein yetersiz beslenmesinde hücresel büyüme yetersiz olmaktadır.

Vasküler yetersizlik; vücutta arteryel, diyabetik, basınç veya venöz ülser olması halinde dolaşım etkilenmektedir (Thomas Hess, 2011).

Periodontal Patlar (Dressing)

Periodontal pat materyalleri periodontal cerrahi sonrasında yara yüzeyini korumak için kullanılan malzemelerdir (T. Kale, N. Dani, & T. Patange, 2014b; Linghorne & O'connell, 1949).

Periodontal Patların Tarihçesi

- **1918** *Zentler* iodoform sargı bezi şeklinde periodontal pat tarifini yapmıştır (Kathariya, Jain, & Jadhav, 2015).
- 1923 de *Dr. A.W.Ward* Wondrpack ilk periodontal patı kullanan kişidir. Yaptığı karışım ZnO Öjenol alkol, ananas yağı, asbest lifleri içermektedir,
- **1942**, *BOX* ve *HAM*, ZnO Öjenol pat ile nekrotizan ülseratif gingivitis (NUG) tedavisi yapmışlardır. ZnO Öjenol pat içerisine kemocerrahi amacı ile *Tannik asit* ve *Timol* ilave edilmiştir. Bu maddeler hemostaz ve astrenjan (büzücü) ajanı olarak kullanılmıştır.
- **1943**- *Orban*, ZnO Öjenol ve paraformaldehit kullanarak kemocerrahi ile gingivektomi yapmışlardır. Ancak kontrolsüz kemik ve yumuşak doku nekrozu ve apse oluşumuna sebep olması sebebi ile klinik kullanımı bulunmamaktadır.
- **1947** de *Bernier* ve *Kaplan* yara alanı koruması amacı ile kullanmışlardır.
- **1962** *Blanquie*, sement desensitizasyonu, mobil dişleri splint-lemek için, post operatif kanama kontrolü ve periodontal cepin tekrar düzenlenmesini amacı ile kullanmışlardır.
- **1964**- *Weinrab* ve *Shapiro* , ZnO Öjenol emdirilmiş ipliği cep içine yerleştirerek periodontal pat kullanmışlardır. Ancak gingivektomiden daha az etkili bulmuşlardır.
- **1964**- *Gold*, dişi splintlemek ve sement oluşumu için kullanmışlardır.
- **1969**- *Baer* ve *arkadaşları*, pat materyalinin temel kullanımının hasta konforunu arttırmak, yarayı oluşabilecek hasardan korumak, flebi pozisyonunda tutmak şeklinde olması gerektiğini bildirmişlerdir. Pat materyallerinin kanama kontrolü için ve diş splintlemek için kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir (Muthukumaraswamy & Mahabob).
- *E.P.Lesher* **1953** de ilk pat materyali patentini alan kişi olmuştur (US Patent 2632443) (Kathariya et al., 2015).

Periodontal Patların İdeal Özellikleri

1. Uygulanan dokuya adapte olabilmeli
2. Yeterli plastisite ve elastisiteye sahip olmalı,
3. Kabul edilebilir seviyede sertleşmeli,
4. Kırılmaya ve yer değiştirmeye dirençli olmalı ve yeterli sertlikte olmalı,
5. Çevre yumuşak dokuya irritasyon yapmayacak kadar pürüzsüz yüzeye sahip olmalı,
6. Plak oluşumunu azaltmak için bakterisidal özelliği olmalı,
7. Yara iyileştirmesini geciktirmemeli,
8. Tükürük sızıntısını önlemek için boyutsal stabiliteye sahip olmalı,
9. Alerjen olmamalı ,
10. Kabul edilebilir tadı olmalı,
11. Raf ömrü iyi olmalı,
12. Ekonomik olmalıdır (David, Shetty, & Pralhad, 2013).

Yara İyileşmesinde Flep Stabilitesi ve Cerrahi Tekniğin Önemi

Yara iyileşmesi kompleks ve dinamik bir süreçtir. Sonucunda hücresel yapılar ve doku tabakaları tekrar oluşmaktadır. Bu biyolojik süreç kabaca 3 aşamaya bölünebilmektedir.1-İnflama-tuar süreç, 2- Proliferatif süreç, 3-Remodeling fazı şeklindedir (Kathariya et al., 2015). Bu süreçlerin etkili çalışması yara iyileşmesi için önemlidir. Ancak yaranın

şekli, nasıl oluşturulduğu ve nasıl kapatıldığı da önemlidir (Cortellini & Tonetti, 2007; Politis, Schoenaers, Jacobs, & Agbaje, 2016b). 1995 yılında Harrel ve Ress minimal invaziv cerrahi olarak adlandırılan ve postoperatif ödem azaltılması, ağrı olmaması, yan etkilerin azaltılması, cerrahi travmanın azaltılması, açılan yaranın primer kapatılması, arttırılmış doku stabilitesi ve ameliyat süresinin kısaltılmasını amaçlayan cerrahi bir prosedür geliştirmiştir (Cortellini & Tonetti, 2007; Dannan, 2011; Harrel & Rees, 1995). Yara iyileşmesi için doku stabilitesi önemlidir (Cortellini & Tonetti, 2007). Bu amaç ile çeşitli sütür materyalleri ve sütür atma teknikleri geliştirilmiştir (Dannan, 2011; Kashif et al., 2016).Anterior bölgede vertikal matris sütür atılması, posterior bölgede ise modifiye matris sütür atılması tavsiye edilmektedir. Monoflaman olan sütürlerin poliflaman olan sütür materyallerine göre daha az inflamasyon yaptığı gösterilmiştir (Dannan, 2011; Politis et al., 2016b).

Periodontal Cerrahi İşlemleri Sonrası Pat Kullanımının Gerekliliği

Hiatt ve arkadaşlarının 1968 yılında yaptıkları bir çalışmada diş ile diş eti flebi arasında oluşan gerilme direnci ameliyat sonrasında çok düşük iken en yüksek seviyeye 2 hafta sonra ulaştığını göstermişlerdir. Bu çalışma yara bütünlüğünün ilk aşamalarda tam olmasının önemini vurgulamaktadır. Bu bütünlük yara ağızlarının stabilitesi ile sağlanabilmektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında heparin kullanılarak fibrin oluşumu incelenmiş ve fibrin pıhtı oluşumunun erken yara stabilitesindeki önemi ile bileşim epiteli oluşumundaki rolünü göstermişlerdir. Periodontal patlar çoğu periodontist tarafından periodontal cerrahi sonrasında postoperatif konforu arttırması, periodontal flep altında bulunan ölü boşluğu engellemesi, fiziksel koruma sağlaması ve immobilizasyon sağlaması sebebi ile tercih edilmektedir(Cortellini & Tonetti, 2007; Haney, Nilvéus, McMillan, & Wikesjö, 1993; Hiatt, Stallard, Butler, & Badgett, 1968; Kakar, Lamba, Tandon, Faraz, & Ahad, 2018; Wikesj & Nilvéus, 1990).

Periodontal Pat Kullanımının Gerekçesi

1. Yara alanını koruma,
2. Hasta konforunun sağlanması,
3. Debrissiz alan sağlanması,
4. Postoperatif travmaya bağlı kanama oluşumunun önlenmesi,
5. Sütür pozisyonlarını koruma, açığa çıkan kök yüzeylerini termal etkenlerden uzaklaştırma,
6. Cerrahi alanı baharatlı yiyeceklerden ve buna benzer dış irritan etkenlerden koruma şeklindedir (Kakar et al., 2018; Kathariya et al., 2015; Sachs, Famoush, Checchi, & Joseph, 1984).

Periodontal Pat Avantajları

Mekanik etkilere karşı koruma sağlar, stabilite sağlayarak iyileşmeye olanak sağlar, hasta konforunu arttırır, ilk oluşan pıhtıyı koruyarak kanama kontrolü sağlar, yara alanını debrislerden uzak tutar, mobil dişlere destek olur, yeni oluşan dokuya rehberlik eder, ameliyat alanını eksternal irritasyonlara karşı korur(Kakar et al., 2018; Muthukumaraswamy & Mahabob).

Periodontal Pat Sınıflandırması

1. Öjenol bazlı patlar
2. Öjenol bazlı olmayanlar patlar
3. Diğer (çinko oksit ve öjenol içermeyen) patlar

- Perioputty
- Kollajen materyalleri,
- Metakrilat jeller
- Işıkla sertleşen patlar,
- Siyanoakrilatlar
- Ağız bandajları
- Waxpack (Kale et al., 2014b; Kathariya et al., 2015)

1. Çinko Oksit-Öjenol Bazlı Pat Materyalleri;

Bu malzemeler toz ve likit olarak karıştırılarak hazırlanan formu ve direkt hazır olan pasta formunda piyasaya sürülmüştür (Kale et al., 2014b; Kathariya et al., 2015). Toz likit karıştırılanlara **örnek** *ward wondrpak, kirkland-kaiser pak, boxpaktır*. Pasta formuna örnek olarak *peridress* ya da *PPC* vs verilebilir (Kale et al., 2014b). Wondrpak öjenol içeren ilk periodontal pattır (Kathariya et al., 2015).

-Toz ve Likit Formu

Bu form patlar toz ve likit formunun karıştırılması ile hazırlanır. Toz içeriğinde çinko oksit, tannik asit, reçine, kaolin, çinkostreat, asbest içermektedir. Çinko oksit, antiseptik ve astrenjandır. Tannik asit hemostatik olarak kullanılmaktadır. Ancak karaciğere toksiktir. Rozin dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Dayanma gücünü arttırır. Aynı zamanda reaksiyon zamanını düzenler ve homojen yapı oluşumunu sağlar. Sıvı ise öjenol, yer fıstığı yağı ve reçineden oluşur. Öjenol, anestezik, antiseptik olarak kullanılmaktadır. Yer fıstığı yağı reaksiyon zamanını kontrol eder. Toz ve sıvı formlar karıştırıldığında reaksiyon sonucunda sertleşme gerçekleşir. Reaksiyon çinko oksit ile öjenol arasında olur ve tepkime sonunda çinko öjenolat meydana gelir (Kale et al., 2014b).

Öjenol bazlı pat malzemelerinin zaman içerisinde formülü geliştirilmiştir. Kostik etkisi olan asbest ve tannik asit, şiddetli sistemik yan etkileri sebebi ile formülden çıkarılmıştır. Asbest, akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestosiz etkeni olması sebebi ile formülden çıkarılmıştır. Tannik asit ise karaciğer hasarına sebep olması sebebi ile formülden çıkarılmıştır (Kathariya et al., 2015).

-Pasta Formu

Bu formda patlar iki pasta halinde sunulmaktadır. 1.tüpte baz; %87 çinko oksit,%13 mineral yağları bulunur 2.tüpte akseleratör; %12 öjenol yağı, %50 polimerize reçine,%20 silika benzeri dolgu malzemesi,%3 lanolin bulunmaktadır (Kale et al., 2014b).

Toz ve likit formu ya da pasta formu olsun karışım spatula ya da tahta kaşık yardımı ile mumlu kağıt üzerinde hamur kıvamına gelinceye kadar karıştırılır. Genellikle toz ya da pasta sıvı içerisine ilave edilerek hazırlanır. Hazırlanan karışım hemen kullanılabilir veya alüminyum folyo içerisinde sonra kullanılmak üzere buzdolabında saklanabilir. Buzdolabında saklanma süresi 1 haftaya kadardır (Kathariya et al., 2015).

Çinko Oksit Öjenol Patların Dezavantajları

- Memnuniyetsizlik,
- Acı tat,
- Yanma hissi,
- Sement benzeri sertlik,
- Pürüzlü olması sebebi ile ülserasyon ve adaptasyon güçlüğü
- Sertlik sebebi ile çatlak ve kırıkların oluşması (Kale et al., 2014b).

Öjenolün Pat İçindeki Rolü

Öjenol bazlı patlar eskiden ağrıyı azaltmaları ve antibakteriyel olmaları sebebi ile popülerdiler. Özellikle gingivektomilerden sonra kullanılmaktaydı. Ancak öjenolün nekroz ve alerjik reaksiyon yaptığı, oral mukoza irritasyonları yaptığı ve yara iyileşmesini geciktirdiği gözlenmiştir. Sertleşme sonrası pürüzlü yapısı ve manipülasyon zorluğu da bulunmaktadır (Kale et al., 2014b; Kathariya et al., 2015).

2. Çinko Oksit-Öjenol Bazlı Olmayan Pat Materyalleri

Piyasada *coe-pak, peripac, vocopac, perio care, septopack, perioputty, periogenix* şeklinde çok formu bulunmaktadır(Kale et al., 2014b; Kathariya et al., 2015).

Coe-pak, en sık ve yaygın kullanılan Çinko oksit - Öjenol bazlı olmayan pat materyali firmasıdır. Baz tüpü; reçine, selüloz, kıvam arttırıcı, yağ asidi, bal mumu, klorotimol, çinko asetat, alkol bulunur. Klorotimol bakteriostatik görevi vardır (Kale et al., 2014b). Akseleratör tüpünde ise, çinko oksit, bitkisel yağ, klorotimol, magnezyum oksit, silika, sentetik rezin, kumarin lorotidol bulunmaktadır. Kumarin lorotidol fungisit olarak kullanılmaktadır (Kale et al., 2014b).

3. Diğer (Çinko-Oksit ve Öjenol İçermeyen) Patlar

- Perioputty
- Kollajen materyalleri
- Met akrilat jeller
- Işıkla sertleşen patlar,
- Siyanoakrilatlar
- Ağız bandajları
- Waxpack

Perioputty; Öjenol içermeyen içeriğinde bakterisidal ve fungisit özelliği nedeni ile metil ve propil paraben içeren ve aynı zamanda topikal anestezik olarak benzokain ilave edilmiş formülü bulunmaktadır (Dr. Bhusari, Vijay, Jayesh, & Raosaheb, 2015; Muthukumaraswamy & Mahabob).

Işıkla sertleşen patlar; Barricaid, şırınga formundadır. Polieter üretan dimetakrilat resin silanlanan silika, akseleratör, stabilizör, renklendirici ve ışıkla sertleşen foto aktivatör ihtiva eder. Kolay kırılmaması ve elastik olması, karıştırılmadan direkt kullanılabilmesi, ışıkla sertleşmesi, direkt ağızda hazırlanması, şeffaf pembe ve estetik olması, tadı olmaması gibi avantajları bulunmaktadır (Dr. Bhusari et al., 2015; T. Kale, N. Dani, & D. T. Patange, 2014a; Muthukumaraswamy & Mahabob).

Kollajen materyalleri; Kollajen süngerlerdir. *Collacote*(helitrex), *Collacone*(botiss dental) piyasa örnekleridir. Sığır kaynaklıdır. Palatinada greft sahasına ya da kan sulandırıcı kullanan kişilerde çekim soketine dikilerek kullanılmıştır(Kale et al., 2014a; Zirk et al., 2016).

Metakrilat jeller; Esasen diş hekimliğinde parsiyel protez besleme materyali ve doku düzenleyici olarak kullanılmaktadır. 3 gün süren sıkı adaptasyonu bulunur. Metakrilat jel içine adezyon ve rijiditeyi arttırıcılar ilave edilmiştir. Yara alanına mükemmel uyum sağlar (Aktaş et al., 2009; Kale et al., 2014a; Muthukumaraswamy & Mahabob).

Siyanoakrilat;1966 da diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Bhaskar ve arkadaşları sıçan dillerinde açtıkları yaraları takip ederek incelemişler, bütil ve propil formlarının fagosite edildiğini bildirmişlerdir. Damla ve sprey şeklinde kullanılabilmektedir. Katalizör bulunmaması avantajlarındandır (Kale et al., 2014a).

Ağız bandajları; poliizobütilen, sodyum karboksimetilselüloz, pektin, jelâtin ve polietilen iskelet şeklinde üretilmektedirler. İnce ve kalın formları bulunmaktadır. İyi tolere edilebilirler. Dokuları irrite etmezler. Mekanik travmadan korurlar ve ağız içinde kullanılmaları güvenlidir (Kale et al., 2014a; Muthukumaraswamy & Mahabob).

Wax pack; *Coca* bitkisi yağı ve parafinin eşit karışımından elde edilir. İnce strip şeklinde bulunur. Kesilerek istenilen yere uygulanır (Kale et al., 2014a).

Bakteri ve Yara İyileşmesi

Açık yaralar derinin koruyucu özelliklerinden mahrumdur. Bu gibi durumlarda mikroorganizmalar kolonize olurlar. Kontaminasyon; ortamda olmaması gereken mikro-organizmaların replikasyon yapmaz durumda bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Kolonizasyon; kontamine durumun replikasyon haline dönmesi ile oluşan durum olarak tanımlanmıştır. Kolonizasyon tek başına yara iyileşmesini etkilememektedir. Daha öncesinde lokal enfeksiyon veya kritik kolonizasyon olarak tanımlanan safha bulunmaktadır. Her açık yarada bakteri kolonizasyonu bulunmaktadır. Ancak bakterilere karşı granülasyon dokusunda savunma sistemleri de çalışmaktadır. Tek başına granülasyon dokusuna bakılarak karar verilemeye bilmektedir. Hatta çoğu zaman enfeksiyonun klinik belirtileri gözlenemezken tek belirti gecikmiş yara iyileşmesi olabilmektedir. Gecikmiş yara iyileşmesinde bakterilerin varlığının yanında bakterilerin gram başına miktarı, virulansı ve patojenitesi, vücudun savunma sisteminin kabiliyetleri rol almaktadır. Deride 10^5 mikroorganizma bulunması normal sayılırken bu miktar granülasyon dokusunda enfekte olarak görülmektedir. Deri yaralanmalarında örneğin basınç ülseri veya yanıklarda hatta flep prosedürleri ile greft sağ kalımında 10^5 in altında bulunan bakteri miktarı ile yara iyileşmesi olmaktadır. *B-Hemolitik streptokokların* varlığında bu sayı önemini yitirmektedir. Bu bakteri varlığında bakteri kolonizasyonunda var olan bakteri miktarına bakılmaksızın direkt gecikmiş yara enfeksiyonundan bahsedilebilmektedir. Aynı zamanda bir yarada 4 ve üzerinde bakteri çeşitliliğinin olması tek başına bir bakterinin sayıca fazla olmasından daha fazla yara iyileşmesini etkilediği gösterilmiştir (Edwards & Harding, 2004).

Periodontal Patlar ve Antibakteriyel Özellikleri

Birçok periodontal pat içerisine antibakteriyel özellikleri bulunan kimyasallar eklenmiştir (Kale et al., 2014a). Bunların amacı yara iyileşmesi esnasında bakteri kolonizasyonunu ve buna bağlı olarak yara iyileşmesi gecikmesini önlemektir (Edwards & Harding, 2004). O'Neil ve arkadaşları 1975 yılında yaptıkları çalışmada Coe-pak, wondrpack, Coe-Cross Pack, Çinko-oksit Öjenol, Septopack ve Peripac'ın antimikrobiyal özelliklerini test etmişlerdir. Elde ettikleri bulgularda Coe-pak'ın içinde hem antibakteriyel hem de antifungal ajan olmasına rağmen in-vitro çalışmalarında bu etkiyi görememişlerdir. Peripac ve Septopack'ta ise antibakteriyel ajan olmamasına rağmen daha çok antibakteriyel özellik olduğunu bildirmişlerdir. İçeriklerinde bulunan *glikolün* antibakteriyel özelliğinin olduğunu düşünmüşlerdir. Araştırmacılar Coe-pak'ın tek başına ya da Cross Pack ile beraber kullanılmasının yara iyileşmesinde etkili olduğunu ancak antibakteriyel özelliklerinin olmadığını göstermişlerdir. Coe-pak'ın dokuya tutulumunun ve fiziksel özelliklerinin çok iyi olması bu patın yara alanını tükürük ile bakterilerden koruması şeklinde olduğunu ve başarısının bu sebeple olduğunu bildirmişlerdir. Patların içerisinde yoğun antimikrobiyal olmasının gereksiz olduğunu ancak üzerilerinde bakteri tutulumunu önleyecek kadar antibakteriyel özelliklerinin olması gerektiğini bildirmişlerdir (Haugen & Gjermo, 1989; Haugen, Gjermo, & ØRstavik, 1977; O'Neil, 1975).

Pat ve Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavi

Çitosan, 2% turmerik jel, hyaluronan jel ve ksantan-bazlı klorheksidin jel gibi ajanlar cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulamaları sonrasında cep içerisine enjekte edildik-

ten sonra mekanik olarak uzaklaşmamaları amacı ile Coe-pak gibi patlar yardımı ile uygulama alanında tutulmaya çalışılmıştır (Akıncıbay, Şenel, & Yetkin Ay, 2007; Behal, Mali, Gilda, & Paradkar, 2011; Chauhan, Bains, Gupta, Singh, & Patil, 2013).

SONUÇ

Periodontal cerrahi sonrasında yara iyileşmesi mekanizmalarının iyi bilinmesi, yara iyileşmesinde etkili faktörlerin değerlendirilmesi başarı için önemlidir. Günümüzde pek çok araştırmacının bu patların yara iyileştirmesine ve hastanın konfor düzeyini arttırmaya yönelik çalışması bulunmaktadır. Dış etkenlerden koruması, yara stabilitesini arttırması ve flep adaptasyonunu sağlaması gibi avantajları bulunan periodontal patların klinik faydaları hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Akıncıbay, H., Şenel, S., & Yetkin Ay, Z. (2007). Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 80B*(2), 290-296. doi:doi:10.1002/jbm.b.30596
2. Aktaş, B., Ceylan, G., Mumcu, E., MUMCU, E., Aksüzek, Ö., AKSÜZEK, Ö., & Ünalan, F. (2009). DOKU DÜZENLEYİCİLERİN FONKSİYONEL ÖLÇÜ MADDESİ OLARAK KULLANIMI. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 43*(3-4), 107-112.
3. Behal, R., Mali, A. M., Gilda, S. S., & Paradkar, A. R. (2011). Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Journal of Indian Society of Periodontology, 15*(1), 35-38. doi:10.4103/0972-124X.82264
4. Chauhan, A. S., Bains, V. K., Gupta, V., Singh, G. P., & Patil, S. S. (2013). Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemporary clinical dentistry, 4*(1), 54-61. doi:10.4103/0976-237X.111619
5. Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2007). A minimally invasive surgical technique with an enamel matrix derivative in the regenerative treatment of intra-bony defects: a novel approach to limit morbidity. *Journal of Clinical Periodontology, 34*(1), 87-93. doi:doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01020.x
6. Dannan, A. (2011). *Minimally invasive periodontal therapy* (Vol. 15).
7. David, K., Shetty, N., & Pralhad, S. (2013). Periodontal dressings: An informed view. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 26*(26), 269-272.
8. Del Pizzo, M., Modica, F., Bethaz, N., Priotto, P., & Romagnoli, R. (2002). The connective tissue graft: a comparative clinical evaluation of wound healing at the palatal donor site. *Journal of Clinical Periodontology, 29*(9), 848-854. doi:doi:10.1034/j.1600-051X.2002.290910.x
9. Dr. Bhusari, B. M., Vijay, D. M. R., Jayesh, D. S. N., & Raosaheb, D. R. S. (2015). Periodontal dressing. *International Journal of Current Res, 7*(07), pp.18578-18581.
10. Edwards, R., & Harding, K. G. (2004). Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis, 17*(2), 91-96.
11. Emilov, D., & Deliverska, E. (2018). *SURGICAL TREATMENT OF GINGIVAL RECESSION WITH SOFT TISSUE GRAFT PROCEDURE* (Vol. 24).
12. Farnoush, A. (1978). Techniques for the protection and coverage of the donor sites in free soft tissue grafts. *Journal of periodontology, 49*(8), 403-405.

13. Forrest, J. (1974). The use of cyanoacrylates in periodontal surgery. *Journal of periodontology, 45*(4), 225-229.
14. Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research, 89*(3), 219-229. doi:10.1177/0022034509359125
15. Haney, J. M., Nilvéus, R. E., McMillan, P. J., & Wikesjö, U. M. E. (1993). Periodontal repair in dogs: expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes support wound stabilization and enhance bone regeneration. *Journal of periodontology, 64*(9), 883-890.
16. Harrel, S. K., & Rees, T. D. (1995). Granulation tissue removal in routine and minimally invasive procedures. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995), 16*(9), 960, 962, 964 passim.
17. Harrison, J. W. (1991). Healing of surgical wounds in oral mucoperiosteal tissues. *Journal of endodontics, 17*(8), 401-408.
18. Haugen, E., & Gjermo, P. (1989). The effect of chlorhexidine supplementation in a periodontal dressing AU - Othman, Salah. *Acta Odontologica Scandinavica, 47*(6), 361-366. doi:10.3109/00016358909004804
19. Haugen, E., Gjermo, P., & ØRstavik, D. (1977). Some antibacterial properties of periodontal dressings. *Journal of Clinical Periodontology, 4*(1), 62-68.
20. Hiatt, W. H., Stallard, R. E., Butler, E. D., & Badgett, B. (1968). Repair Following Mucoperiosteal Flap Surgery With Full Gingival Retention. *The Journal of Periodontology, 39*(1), 11-16. doi:doi:10.1902/jop.1968.39.1.11
21. Hürzeler, M. B., & Weng, D. (1999). A single-incision technique to harvest subepithelial connective tissue grafts from the palate. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry, 19*(3).
22. Kakar, A., Lamba, A. K., Tandon, S., Faraz, F., & Ahad, A. (2018). Gingival tissue response following placement of a light cure dressing and a non-eugenol dressing after periodontal flap procedure: A comparative clinical study. *Journal of natural science, biology, and medicine, 9*(1), 65.
23. Kale, T., Dani, N., & Patange, D. T. (2014a). *Periodontal Dressing* (Vol. 13).
24. Kale, T., Dani, N., & Patange, T. (2014b). Periodontal Dressing. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), 13*, 94-98. doi:10.9790/0853-13349498
25. Kashif, S., Iqbal, K., Ullah, I., Ullah, S., Anwar, W., Rahman, N., . . . Khan, B. A. (2016). WOUND HEALING WITH INTERRUPTED AS COMPARED TO CONTINUOUS SKIN SUTURES IN CLUBFEET UNDERGOING POSTEROMEDIAL RELEASE. *KJMS, 9*(3), 312.
26. Kathariya, R., Jain, H., & Jadhav, T. (2015). To pack or not to pack: the current status of periodontal dressings. *Journal of applied biomaterials & functional materials, 13*(2), 73-86.
27. Kim, S. M., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2015). Adverse reactions to injectable soft tissue fillers: Memorable cases and their clinico-pathological overview AU - Lee, Soo-Keun. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 17*(2), 102-108. doi:10.3109/14764172.2014.968584
28. Kohler, C. A., & Ramfjord, S. P. (1960). Healing of gingival mucoperiosteal flaps. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 13*(1), 89-103. doi:10.1016/0030-4220(60)90400-X
29. Linghorne, W., & O'connell, D. (1949). The therapeutic properties of periodontal cement packs. *Journal of the Canadian dental association, 15*(4), 199-205.
30. Miron, R. J., & Choukroun, J. (2017). *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry: Biological Background and Clinical Indications*: Wiley.

31. Mr, S., Harrel, S., Rossmann, J., Kerns, D., Rivera-Hidalgo, F., Ca, A., . . . Dj, C. (2013). *Minimally invasive and conventional flap surgery For the regeneration of periodontal intrabony defects* (Vol. 3).
32. Muthukumaraswamy, M., & Mahabob, N. PERIODONTAL DRESSING. *Journal of Integrated Dentistry, 1*(1).
33. O'Neil, T. C. A. (1975). Antibacterial Properties of Periodontal Dressings. *Journal of periodontology, 46*(8), 469-474. doi:doi:10.1902/jop.1975.46.8.469
34. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., & Agbaje, J. O. (2016a). Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers in physiology, 7*(507). doi:10.3389/fphys.2016.00507
35. Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., & Agbaje, J. O. (2016b). Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers in physiology, 7*, 507-507. doi:10.3389/fphys.2016.00507
36. Rajendran, N. K., Kumar, S. S. D., Houreld, N. N., & Abrahamse, H. (2018). A review on nanoparticle based treatment for wound healing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology, 44*, 421-430.
37. Sachs, H., Famoush, A., Checchi, L., & Joseph, C. (1984). Current status of periodontal dressings. *Journal of periodontology, 55*(12), 689-696.
38. Schwacha, M. G. (2009). Gammadelta T-cells: potential regulators of the post-burn inflammatory response. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries, 35*(3), 318-326. doi:10.1016/j.burns.2008.08.002
39. Shanmugam, M., Kumar, T. S. S., Arun, K. V., Arun, R., & Karthik, S. J. (2010). Clinical and histological evaluation of two dressing materials in the healing of palatal wounds. *Journal of Indian Society of Periodontology, 14*(4), 241.
40. Thomas Hess, C. (2011). Checklist for Factors Affecting Wound Healing. *Advances in Skin & Wound Care, 24*(4), 192. doi:10.1097/01.ASW.0000396300.04173.ec
41. Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research, 37*(5), 1528-1542.
42. Von den Hoff, J. W., Maltha, J. C., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2006). Palatal wound healing: the effects of scarring on growth *Cleft Lip and Palate* (pp. 301-313): Springer.
43. Wikesj, U. M. E., & Nilvéus, R. (1990). Periodontal repair in dogs: effect of wound stabilization on healing. *Journal of periodontology, 61*(12), 719-724.
44. Zirk, M., Fienitz, T., Edel, R., Kreppel, M., Dreiseidler, T., & Rothamel, D. (2016). Prevention of post-operative bleeding in hemostatic compromised patients using native porcine collagen fleeces—retrospective study of a consecutive case series. *Oral and Maxillofacial Surgery, 20*(3), 249-254. doi:10.1007/s10006-016-0560-7

Kedi Ve Köpek Beslemenin Deri Sağlığı ile İlişkisi[1]

Hasan Hüseyin GÜÇ[2]

Dilek AKSU ELMALI[3]

CHAPTER 36

[1] Bu çalışma, Hasan Hüseyin Güç'ün Yüksek Lisans Semineri'nden derlenmiştir.

[2] Veteriner Hekim

[3] Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Antakya/Hatay.

1. GİRİŞ

Türkiye'de son yıllarda kedi ve köpek beslemeye olan ilginin artmasıyla birlikte, beslemenin de kedi ve köpeklerin sağlığındaki önemini açığa çıkartmıştır. Kedi ve köpek diyetlerinde sahiplerin tercihlerini, ekonomik ve kültürel gibi birçok neden etkilemektedir. Kimi zaman kalite ölçütlerine dikkat edilmemesi kedi ve köpeklerin sağlığında olumsuzluklara neden olabilmektedir.

Çoğunlukla ev yapımı diyetlerle karşımıza çıkabilecek besin madde eksiklikleri ya da fazlalıklarının ortaya çıkarabileceği problemlerin, ticari mamalarla azalabildiği düşünülse de hayvan sahipleri farklı nedenlerle ticari mamaları tercih etmeyebilirler.

Kedi ve köpekler sahipleriyle aynı evi paylaştıklarından, dış görünüşlerine verilen önem elbette daha fazla olabilmektedir. Özellikle beslenme kaynaklı deri problemleri, tüy dökülmeleri ve benzeri bozukluklar karşımıza çıkabilmektedir.

Bu nedenlerle, mevcut çalışmada kedi ve köpeklerin besin madde eksikliği, fazlalığı, dengesizlikleri gibi durumlar incelenmiş, deri problemlerine etki edebilecek beslenme-besleme hataları derlenmiştir.

2. DERİ SAĞLIĞI

Deri; vücudu saran, koruyan, vücut ısısını sağlayan, bazı besin maddeleri için depo görevi yapan aktif en büyük duyu organıdır. Yeni doğan köpeklerde deri, deri altı doku ve kıllar vücut ağırlığının yaklaşık %24 ünü oluşturmaktadır. Bu değer yetişkin bir köpekte %12'dir (Ergün ve ark. 2013).

Sağlıklı bir deri için diyet faktörleri önemli bir role sahiptir (Watson 1998). Nitekim, birçok besin maddesi arasında kompleks bir ilişki bulunmaktadır (Harvey 1994). Kedi ve köpeklerde ticari olarak hazırlanan dengeli diyetlerle beslemede herhangi bir bileşenin eksikliği ve/veya fazlalığı nadir olarak görülebilmektedir (Harvey 1994, Watson 1998). Ticari kaliteli diyetlere bağlı besin madde yetersizlikleri ve toksikozlar nadir olmasına rağmen, yanlış depolama, yetersiz bakım ve çevresel problemler çinko, A vitamini, C vitamini, yağ asitleri ya da bakır yetersizliği gibi durumlarla sonuçlanabilir. Bazı hayvanlarda ise, örneğin Nordic cins köpeklerde, kalıtımsal olarak gastrointestinal sistemden anormal çinko emilimine bağlı yetersizlikler görülebilmektedir (Hensel 2010).

Kedi ve köpeklerde beslemenin deri sağlığı üzerine etkisinde dört önemli faktörden söz etmek mümkündür.

Bunlar;

a. Besin madde fazlalığı-eksikliği ve/veya dengesizliğinden kaynaklanan deri problemleri
b. Gıda alerjisi ve aşırı duyarlılığa bağlı olarak ortaya çıkan deri problemleri
c. Sekunder besin madde yetersizliğine yol açan metabolik veya fonksiyonel hastalıklar
d. Bazı deri hastalıklarında spesifik besin maddelerinin terapotik kullanımı (Ergün ve ark. 2013).

2. 1. Besin Madde Fazlalığı-Eksikliği ve/veya Dengesizliğinden Kaynaklanan Deri Problemleri

Hayvanlarda bazı besin maddelerinin dengesizlikleri, eksiklik veya fazlalıkları deri problemlerine neden olabilmektedir. Diyet, beslenme ve genetik gibi birçok durumda çoklu doymamış yağ asitleri, çinko ve bazı vitamin eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir (Watson 1998).

2. 1. 1. Proteinler ve Deri

Diyet ham protein düzeyi, yetişkin köpeklerde %18-25 (KM), büyümekte olan kedilerde %33 (KM), yetişkin kedilerde ise en az %21(KM) olarak hesaplanmıştır (Jurgens 1982).

Kedi köpek beslemede proteinlerin kalitesi önemli bir yer tutmaktadır (Jurgens 1982). Düşük kaliteli proteinler hayvanlar tarafından sindirilemez ve kullanılamaz. Örneğin aşırı pişmiş gıdalarda sindirilemeyen besin maddeleri şekillenir (Gross ve ark. 2010). Proteinlerin sindirilebilirliği protein kaynağına ve ürünlerin hazırlanma aşamalarında gördüğü işlemlere göre değişiklik göstermektedir (Jurgens 1982). Kediler asparajin ve arjinin yetersizliğine daha duyarlıdır. Ayrıca, taurin kediler için esansiyel bir aminoasit olup, kolesterol düzeyinin dengelenmesinde rol oynar (Ergün ve ark. 2014).

Hayvanlarda kılların yaklaşık %65-95'i protein olup, yüksek düzeyde kükürtlü aminoasitleri içermektedir. Geri kalan %35-5 kısmı ise su, lipit, pigment ve iz elementlerden oluşmaktadır (Ergün ve ark. 2013). Deri ve kıl gelişimi için pet yemlerinde protein kalite, miktar ve sindirilebilirliğini sağlamak çok önemlidir (Roudebush ve Schoenherr 2010).

Bir köpeğin, deri ve kıllarının devamlılığı için, günlük protein ihtiyacının yaklaşık %30'u gereklidir (Harvey 1994). Protein yetersizliğinde, tüylerde büyümede yavaşlama veya durma, kolaylıkla kopma ve dökülme, anormal keratinizasyon, kıllar da renk değişiklikleri, sebum ve epidermal lipitlerde değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Epidermisin lipit tabakası anormalleşir. Deri, yağlı, kalın ve enfeksiyonlara karşı hassas bir hal alır. Protein hipersensitivite bakımından da deri sağlığını etkileyebilir. Deride elastikiyet kaybı ve hiperpigmentasyon meydana gelebilmektedir (Ergün ve ark. 2013). Bunların yanısıra protein yetersizliğinde alopesi, zayıf kıl-tüy gelişimi gibi problemler şekillenmektedir (Gross ve ark. 2010).

Protein eksikliği klinik pratikte nadir olarak görülebilmektedir. Ancak bazen açlıktan, hastalıklara bağlı yetersizlikten veya zayıf formüle edilmiş uygunsuz bir diyetle uzun süre beslemeden sonra karşılaşılabilmektedir. Birincil protein eksikliklerinin, genç, büyümekte olanlarda, gebe ve emzirenlerde olduğu gibi gereksinimler arttığında ortaya çıkması daha olasıdır (Watson 1998).

Tüy renginin esas belirleyicisi melanin pigmenti genetik olarak kontrol edilmekte ise de beslenmeden etkilenmektedir. Örneğin, siyah tüylü kedi ve köpeklerde tirozin yetersizliğinde tüy rengi siyahtan kırmızı-kahverengiye dönüşmektedir. Fenilalanin metabolizması sonucu tirozin sentezlenebilmektedir. Bu nedenle tirozin esansiyel amino asit olarak düşünülebilir. Kedi ve köpeklerde fenilalanin+tirozin düzeyi diyetlerde % 2'nin üzerinde olduğunda veya L-tirozin ilavesi yapıldığında melanin sentezi maximum olmaktadır (Ergün ve ark. 2013).

2.1.2. Yağlar ve Deri

Yağlar diyeter enerjinin en konsantre kaynağıdır (Roudebush ve Schoenherr 2010). Yağların diyetteki lezzet üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Kedi ve köpeklerin diyetlerinde az miktarları bile diyetin hayvan tarafından kabul edilebilirliğini artırabilmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin, yağda eriyen vitaminlerin kaynağıdırlar. A, D, E ve K vitaminlerinin emilimi yağların emilimi ile ilişkilidir. Aşırı acılaşmış yağ tüketimi kedi ve köpeklerde tüy-kıl kaybı ve diyare gibi problemlerle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle ticari yemlerde antioksidanlar kullanılmaktadır (Jurgens 1982).

Kediler köpekler gibi linoleik asidi araşidonik asite kolaylıkla çeviremezler bu nedenle kedi diyetlerinde araşidonik asit miktarına özen gösterilmelidir. Bunun yanısıra genç kedilerde, travma ve stres durumuna maruz kalmış olanların diyetlerinde araşidonik ve linoleik asit miktarının yeterli ve dengeli olmasına özen gösterilmelidir. Araşidonik asit

kediler için esansiyel yağ asidi olup (Ergün ve ark. 2013), hayvansal kökenli yem maddelerinde bulunmaktadır (Ergün ve ark. 2014). Diyette fazla yağ miktarı obesite gibi problemlere neden olur. Köpek yemlerinde %4-12 (KM), kedilerde ise %10-30 (KM) içerebilir (Jurgens 1982).

Kedi ve köpek diyetlerinde yağlar, enerji, esansiyel yağ asitleri kaynağı ve yağda eriyen vitaminlerin taşıyıcısı olarak bulunmaktadır (Gross ve ark. 2010). Esansiyel yağ asitlerinin, hücre membranlarında akışkanlığı sağlamak gibi birçok rolleri bulunmaktadır. Hücre akışkanlığı önemlidir. Çünkü, akışkanlık reseptörler ve membran geçişleri üzerine etkilidir. Epidermisde esansiyel yağ asitleri, stratum korneumda su bağlayıcı ve epidermal geçirgenliğin devamlılığında görev alır. Aynı zamanda esansiyel yağ asitleri antioksidanlar ve eikosanoidlerin prekursoru olarak rol almaktadır (Harvey 1994).

Yağ asit miktarı ve yağ asit tipi deri ve tüy sağlığını etkilemektedir. Uzun zincirli yağ asitleri olan eikosapentanoik asit ve dokosaheksaenoik asit hücre membran akışkanlığını sağlamaktadır. Bu yağ asitleri immunostimülatör ve antiinflamatuar etkilere sahiptir (Ergün ve ark. 2013). Diyetteki n6/n3 yağ oranlarının diyet yönetiminde faydalı olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı deri hastalıklarının tedavisinde n3 yağ asitlerinin belirgin olarak yararlı olduğu belirtilmektedir (Watson 1998). Yangısel deri hastalıklarına kedi ve köpekler duyarlıdır. Kedi ve köpeklerde n-6/n-3 oranı 5/1 ve 10/1 aralığındaki oranlar antiinflamatuar faydalar sağlamaktadır. Omega-3 yağ asitleri bazı balık yağlarında bulunmaktadır. Mamalarda omega-3 kaynaklarından bir diğeri ise yağlı keten tohumudur. Keten tohumu yağında α-linoleik asit yüksek düzeyde bulunmaktadır. Omega-6 yağı oranı ise kara hayvanlarının dokularında yüksektir. Mamalarda omega-6 kaynakları olarak ise pamuk tohumu, ayçiçeği tohumu, mısır ve aspir yağlarıdır (Ergün ve ark. 2013).

Diğer yağlarla karşılaştırıldığında mısır yağı sindirim sisteminden emilirken daha az pankreatik lipaz enzimine gerek duymaktadır. Bu nedenle pankreatik problemli köpek diyetlerinde mısır yağı önerilmektedir. Bunun yanı sıra mısır yağı gösteri amaçlı köpeklere tüy ve kıllara parlaklık vermesi amacıyla kullanılmaktadır (Jurgens 1982).

Esansiyel yağ asitleri, epidermal bariyer fonksiyonunun korunmasında, hücre membranlarının bileşenleri ve prostaglandinlerin, lökotrienlerin, tromboksanların öncüleri olarak önemli yer tutmaktadır. Bazı esansiyel yağ asitleriyle, özellikle gama - linolenik asitle ve eikosapentanoik asitle diyet takviyesi, anti-enflamatuar etkilere sahip olabilmektedir. Köpekler üzerine yapılan çalışmalarda, hem eikosapentanoik asitin hem de eikosapentanoik asit içeren soğuk su deniz balıkları yağının alerjik cilt hastalığını iyileştirebileceği bildirilmektedir. Ayrıca esansiyel yağ asitleri desteğinin kedilerde sebore ve diğer problemlerin tedavisinde faydalı olacağı belirtilmektedir (Lloyd 1989).

Yağlar, konsantre enerji kaynağı olup, enerji bakımından yetersiz mamalar, keratinizasyon anormallikleri ve depigmentasyona neden olabilmektedir. Kedi ve köpeklerde deri elastikiyeti kaybı, alopesi, eritroderma, hiperkeratozis gibi kutanöz anormallikler yağ asit yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (Roudebush ve Schoenherr 2010). Normal şartlarda ticari mamalarla beslenenlerde esansiyel yağ asitleri eksikliğinden kaynaklanan problemler nadirdir. Fakat düşük kaliteli mamalar, düşük yağ içeriğine sahip diyetler, ev yapımı diyetler, mamalar yüksek sıcaklıkta depolandıklarında veya yetersiz antioksidan bulundurdukları durumlarda meydana gelen oksidatif hasarlar sonucu esansiyel yağ asitleri kayıpları riski oluşmaktadır. Bu nedenlerle mamaların depolama ve tüketim tarihleri dikkate alınmalıdır (Watson 1998).

2. 1. 3. Vitaminler ve Deri

2. 1. 3. 1. Vitamin A ve Deri

Retinol, retinal ve retinoik asit A vitamini aktivitesine sahip, üç doğal unsurdur (Gross ve ark. 2010). Vitamin A retinaldehidin geridönüşümlü reaksiyonu ile midede şekillenir. Vitamin A bağlayıcı bir proteinle transfer edilerek, karaciğerde depolanır (Harvey 1994). A vitamininin genel fonksiyonları arasında normal epitelyum hücre farklılaşması, hücre bütünlüğünün sürdürülmesi, keratinizasyon sağlanması ve kılların büyümesi yer almaktadır (Ergün ve ark. 2013).

Çoğu memelide olduğu gibi köpeklerde de karoten bir retinaldehit kaynağıdır. Kedilerde ise karotenler kullanılamadığından diyetlerinde vitamin A'ya ihtiyaç bulunmaktadır (Harvey 1994). Bu nedenle, kediler vitamin A ihtiyaçlarını hayvansal kökenli yemlerden karşılayabilmektedir (Gross ve ark. 2010).

Pet hayvanlarında A vitamini yetersizliği ve toksisitesi nadiren görülmektedir. Yalnız tamamı karaciğerden oluşan diyetlerle veya aşırı miktarda morina balık yağı ile beslenen kedilerde A vitamini toksisitesi sıklıkla görülmektedir. Kedi ve köpeklerde A vitamininin eksikliği de fazlalığı da deri lezyonlarına neden olmaktadır. Bu durumda kötü tüylenme, tüylerin dökülmesi, epidermis ve kıl köklerinde hiperkeratinizasyon, deri kalınlaşması ve sekunder bakteriyel enfeksiyonlara karşı duyarlılık görülebilmektedir (Ergün ve ark. 2013).

2. 1. 3. 2. Vitamin E ve Deri

Tokoferoller ve tokotrienoller olarak tanımlanan unsurlar, genel olarak vitamin E olarak adlandırılır. Vitamin E antioksidan olup, dokuların peroksidasyonu kontrol eder (Harvey 1994). Selenyum ile birlikte hücre membranlarının stabilitesini sürdürmesinde etkilidir. Diyette çoklu doymamış yağ asitleri miktarının artması, E vitamininin yetersizliğine neden olabilmektedir. E vitamini düşük ve yüksek doymamış yağ asit içeriği fazla diyetlerle beslenen kedilerde, yağ dokunun katı, sarıdan turuncu-kahverengiye kadar değişen bir renk alması ile karakterize 'pansteatitis' şekillenmektedir (Ergün ve ark. 2013). Köpeklerde doğal olarak meydana gelen E vitamini eksikliği bildirilmemiştir. Bazı deri hastalıklarında E vitamininin fazla dozlarının faydalı olduğu belirtilmektedir (Harvey 1994).

Köpek diyetlerinde en az 400IU/kg KM, kedi diyetlerinde ise 500 IU/kg KM vitamin E kullanılabilmektedir (Ergün ve ark. 2013).

2. 1. 3. 3. B Grubu Vitaminler ve Deri

B grubu vitaminler birçok metabolik reaksiyonlarda koenzim ve katalizör olarak rol almaktadır. Biotin, yağ asitlerinin metabolizmasında intramitokondriyal kofaktör olarak yer almaktadır. Kedi ve köpeklerde doğal olarak B vitamini eksikliğine nadir olarak rastlanmaktadır (Harvey 1994). Fakat deneysel olarak yapılan çalışmalarda riboflavin ve biyotin yetersizliği deri lezyonlarına yol açmıştır. Uzun süreli oral antibiyotik kullanımı, anoreksi sonrası veya vücutta su kaybı artışları olan durumlarda eksiklik görülebilmektedir. Fazla miktarda çiğ yumurta ile beslenen hayvanlarda, çiğ yumurtada biyotini bağlayan avidin bulunduğundan, biyotin eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Eksikliğinde kıllarda dökülme, deride kalınlaşma ve kaşıntı gözlenmektedir. Kediler hariç tüm hayvanlarda niasin, triptofan aminoasitinden sentezlenir. Düşük hayvansal proteinli ve triptofan bakımından yetersiz tahıl kaynaklı yem maddelerinin fazla kullanıldığı diyetlerle beslenen hayvanlarda niasin eksikliği görülebilmektedir (Ergün ve ark. 2013). Niasinin köpeklerde otoimmun deri hastalıklarının tedavisinde faydalı olduğu belirtilmektedir (Harvey 1994).

2.1.4. Mineral Elementler ve Deri

2.1.4.1. Bakır ve Deri

Bakır birçok oksidasyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerin unsurudur (NRC 2006). Bakır içeren enzimler, karotenin retinole dönüşümünü, prekeratinden keratin oluşumunu ve L-tirozinden melaninin biyosentezini katalizler (Roudebush ve Schoenherr 2010). Bakır, proteinlerin depolanması, transportu ve bazı enzimlerin yapısında görev almaktadır. Bu enzimler, karotenin retinole dönüşümünde ve L-tirozinden melanin biyosentezinde görev almaktadır. Melanin biyosentezinde görevlidir. Bu nedenle bakır yetersizliğinde kıllarda depigmentasyon ortaya çıkabilmektedir. Bakır eksikliği en çok yavrularda görülmektedir (Ergün ve ark. 2013). Kedi ve köpeklerde, diyetlerde yetersiz bakır bulunması, bakırın homeostazisini ters etkileyen çinko gibi bakır antagonisti minerallerin fazla olması ve bakırın değerlendirilebilirliğinin düşük olması gibi nedenlere bağlı olarak bakır yetersizliği gelişebilmektedir (Roudebush ve Schoenherr 2010).

2.1.4.2. Çinko ve Deri

Çinko lipit, protein ve nükleik asit sentezi ve metabolizmasını düzenleyen, birçok metalloenzimin unsurudur (Harvey 1994). Çinko hızlı hücre bölünmesinde önemli role sahip olan RNA ve DNA polimerazların kofaktörüdür (Ergün ve ark. 2013). Genom ile vitamin A'nın ilişkisinde temeldir (Harvey 1994). Çinko sağlıklı deri ve tüylerin yapısının devamlılığında kritik rol oynamaktadır. Bunların yanısıra yağ asitlerinin biyosentezi için esansiyeldir (Ergün ve ark. 2013). Yağ asitleri metabolizmasındaki sapmalar, çinko eksikliği ile ilişkilidir (Harvey, 1994). Çinko yetersizliği, esansiyel yağ asitleri yetersizliğine benzer klinik bulgulara neden olabilmektedir (Roudebush ve Schoenherr 2010). Nitekim, çinko eksikliğinden kaynaklanan deri lezyonlarının esansiyel yağ asiti uygulamalarıyla düzeltilebildiği bildirilmektedir (Harvey 1994).

Çinko yetersizliğine deri ve tüylerde problemler ortaya çıkmaktadır. Deride pullanmalar, ülserasyonlar ve tüylerde yavaş büyüme ve incelme gibi problemler şekillenebilmektedir (Kane ve ark. 1981).

Çinko yetersizliğine birçok faktör neden olabilmektedir. Demir, bakır, kalsiyum ve fitatlar çinkonun değerlendirilebilirliğini olumsuz etkilemektedir (Harvey 1994).

2.1.4.3. İyot, Manganez, Selenyum ve Deri

İyot tiroksin ve triiyodotiroksin hormonlarının sentezinde görevlidir. İyot yetersizliğinde kötü kıl gelişimi ve deri lezyonları görülmektedir (Ergün ve ark. 2013). Nitekim köpeklerde hipotiroidizmde çok çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. En sık görülen klinik bulgular ise metabolizma hızında azalma ve dermatolojik bulgulardır (Scott-Moncrieff 2007). Yine hipertiroidizmli köpeklerde lenfosit fonksiyonu sistemik olarak baskılanır ve bu durum süperfisiyal piyoderma ile sonuçlanabilir (Vitale 2004).

Manganez yetersizliğinde, lipit metabolizması ve hücresel büyüme etkilenir. Deri lipitlerinin üretimi için magnezyum gereklidir (Ergün ve ark. 2013).

2. 2. Gıda Alerjisine Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Deri Problemleri

Gıda alerjisi, gıda intoleransının aksine, "gıda alımından sonra alınan gıdaya karşı ortaya çıkan tüm immünolojik aracılı reaksiyonlar" olarak tanımlanmaktadır. Gıda aşırı duyarlılığı ile eş anlamlıdır (Hill 1999, Verlinden ve ark. 2006). Mukoza bariyerinin bozulması ve oral tolerans kaybı, gıda alerjisi gelişimi için risk faktörleridir. Tip I, III ve IV aşırı duyarlılık reaksiyonları en olası immünolojik mekanizmalardır. Gıda alerjenleri, moleküler ağırlığı 10-70 kDa olan (gliko) proteinlerdir ve ısı, asit ve proteazlarla tedaviye dirençlidirler. Köpek ve kedilerde gıda alerjisinin tam olarak prevalansı bilinmemektedir. Gıda

alerjisinin tedavisinde, diyetteki rahatsız edici gıda bileşenlerinin uzaklaştırılmasından oluşmaktadır (Verlinden ve ark. 2006).

Alerji ve/veya aşırı duyarlılığa bağlı olarak yangısel deri hastalıkları ortaya çıkabilir. Kedi ve köpek diyetlerinde bir veya daha fazla bileşiğe karşı bir reaksiyon gelişmesi sonucu yangısel dermatozlar ortaya çıkabilmektedir (Ergün ve ark. 2013). Köpeklerde negatif gıda reaksiyonları gösterenlerin oranı %12 olduğu, bunlarında %26 sında gıda allerjisi tespit edildiği bildirilmektedir (Proverbio ve ark. 2010). Gıda alerjisi problemlerinde, alerjeni tespit edip diyetlerden çıkarılması gerekmektedir (Bexley ve ark. 2017).

Köpeklerde gıda alerjileri ile ilgili ikincil sorunlar arasında stafilokokal pyoderma, Malassezia dermatit ve sebore, kedilerde de milier dermatit, simetrik alopesi, eozinofilik granülom kompleksi lezyonları ya da pruritus olarak ortaya çıkabilmektedir. Köpeklerin derisini etkileyen gıda alerjileri genellikle mevsimsel olmayan pruritus olarak mevcuttur (Hill 1999). Gıda alerjik dermatiti, diyette bulunan bir maddenin vücuda alınmasıyla ilişkilidir bir dermatittir. Kaşıntı ve/veya nüks eden enfeksiyonlar, ve/veya gastrointestinal işaretler olarak kendini gösterebilir (Liska 2014).

2.3. Sekunder Besin Madde Yetersizliğine Yol Açan Metabolik veya Fonksiyonel Hastalıklar

Hayvanlarda besin maddelerinin kullanımını etkileyen herhangi bir hastalık ikincil olarak besin madde yetersizliğine yol açabilir. Bazı deri problemleri alternatif olarak, protein yetersiz beslenmesi, pankreas hastalığı veya protein kaybeden nefro veya enteropatiler gibi bazı kronik hastalıklarda meydana gelebilecek aşırı protein kaybı ile ilişkilendirilebilir (Watson 1998).

Malabsorbsiyon ve viral enteritislerde, çinkonun bağırsaklarda absorbsiyon bozukluğuna bağlı olarak eksikliği görülebilmektedir (Ergün ve ark. 2013).

2.4. Bazı Deri Hastalıklarında Spesifik Besin Maddelerinin Terapotik Kullanımı

Kedi ve köpeklerde terapötik diyetsel yağ asidi takviyesi için birincil endikasyonlar pruritik deri hastalıklarıdır. Bu hastalıklar da atopik dermatit, belirli gıdalara aşırı duyarlılık ve idiyopatik pruritus ile ilişkilidir (Watson 1998).

3. SONUÇ

Kedi ve köpek beslerken, hayvan sahiplerinin kedi ve köpeklerinin besin madde ihtiyaçlarını göz önüne almaları dikkat etmeleri gereken en önemli hususlardandır. Kedi ve köpeklerin besin madde ihtiyaçları belirlenirken birçok faktör dikkate alınmaktadır. Dengeli olarak hazırlanan ticari mamalarla beslenen hayvanlarda, besin madde eksiklikleri veya fazlalıkları nadir olarak görülmektedir. Bazı besin maddeleri de direk ya da dolaylı olarak, kedi ve köpeklerde deri problemlerine yol açabilmektedir.

4. KAYNAKLAR

1. Bexley J., Nuttall T.J., Hammerberg B., Halliwell R.E.: Co-sensitization and cross-reactivity between related and unrelated food allergens in dogs - a serological study. Veterinary Dermatology, 28(1):31-e7, 2017.
2. Ergün A., Muğlalı Ö. H., Saçaklı P.: Köpek ve Kedi Besleme Beslenme Hastalıkları ve Klinik Besleme. Gezegen Basım San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 2013.
3. Ergün A., Tuncer Ş.D., Çolpan İ., Yalçın S., Yıldız G., Küçükersan M.K., Küçükersan S., Şehu A., Saçaklı P.: Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları. 6. Baskı, Pozitif, Ankara, 2014.

4. Gross K. L., Yamka R. M., Khoo C., Friesen K. G., Jewell D. E., Schoenherr W. D., Debraekeleer J., Zicker S. C.: Macronutrients. Chapter 5. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J., 5th Edition Hardcover – 2010.
5. Harvey R. G.: Skin Disease. Chapter 23. The Waltham Book of Clinical Nutrition of The Dog&Cat. Eds: Wills J.M., Simpson K.W.,Butler&Tanner Ltd, Frome, First edition, 1994.
6. Hensel P.: Nutrition and Skin Diseases in Veterinary Medicine. Clinics in Dermatology, 28 (6): 686-693, 2010.
7. Hill P.: Diagnosing cutaneous food allergies in dogs and cats - some practical considerations. In Practice, 21: 287-294, 1999.
8. Jurgens M.H.: Animal Feeding and Nutrition. Kendall/Hunt Publishing Company, 1982.
9. Kane E., Morris J.G., Rogers Q. R., Ihrke P.J., Cupps P. T.: Zinc Deficiency in the Cat. Journal of Nutrition, 111(3):488-95, 1981.
10. Liska D.: Dermatology. Chicago Veterinary Medical Association – March 12, 2014.
11. Lloyd D.H.: Essential fatty acids and skin disease. Journal of Small Animal Practice, 30(4): 207-212, 1989.
12. NRC.: Nutrient Requirements of Dogs and Cats. National Research Council, National Academy of Sciences, 2006.
13. Proverbio D., Perego R., Spada E., Ferro E.: Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. Journal of Small Animal Practice, 51, 370–374, 2010.
14. Roudebush P., Schoenherr W. D.: Skin and Hair Disorders. Chapter 32. Small Animal Clinical Nutrition, Eds.: Hand M. S., Thatcher C. D., Remillard R. L., Roudebush P., Novotny B. J., 5th Edition Hardcover – 2010.
15. Scott-Moncrieff J. C.: Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 37 (4): 709-722, 2007.
16. Watson T. D. G.: Diet and Skin Disease in Dogs and Cats. Nutr., 128: 2783–2789, 1998.
17. Verlinden A., Hesta M., Millet S., Janssens G.P.: Food allergy in dogs and cats: a review. Crit Rev Food Sci Nutr., 46(3):259-73, 2006.
18. Vitale C.: Canine superficial pyoderma: the good, the bad and the ugly. DVM360 Magazine, May 2004.

Sağlık Teknolojisi Değerlendirme: Nitel Bir Araştırma

Büşra YILMAZSOY[1]

Mehmet YORULMAZ[2]

CHAPTER 37

[1] Master Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi

[2] Dr. Öğretim Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

1. GİRİŞ

Günümüzde varlığını sürdürmeyi başarmış işletmeler mevcut kaynaklarını etkili ve verimli şekilde kullanarak, rakiplerine karşı üstünlük kurmuş ve piyasada sürekliliklerini korumuşlardır. İşletmeler kıt olan işletme kaynaklarını en iyi şekilde yöneterek başarıya ulaşabilmektedirler. İşletme kaynaklarının en önemlilerinden birisi de kullandığı teknolojidir. Teknoloji bilginin somut bir hal alma şeklidir. İşletmelerde hangi teknolojisinin daha etkili, verimli ve optimal olduğu kararını vermek işletme yöneticilerinin işidir. Teknolojinin en yoğun kullanıldığı alanlardan birisi de sağlık sektörüdür. Sağlık alanında kullanılan teknoloji high-tech denilen yüksek teknolojidir. Sağlık sektöründe kullanılan teknoloji diğer sektörlere nazaran daha fazla maliyet içermektedir. Bu yüzden sağlık politikası yapma ve geliştirmede; karar alma ve öncelik belirleme süreçleri gün geçtikçe daha önemli bir hal almaktadır. Dünya genelinde ülkeler, sağlık hizmetlerinden elde edilen çıktıyı gözden geçirerek birçok kaynağın maliyet etkili bir şekilde kullanılmasını hedeflemektedirler. Dünya genelinde sağlık harcamalarına aktarılan ekonomik pay gittikçe artmaktadır. Bu artışın en temel sebeplerinden birisi sağlık hizmetlerinde kullanılan yüksek teknolojidir. Teknoloji "technologia", "techne" (zanaat) ve "logia" (bilim) sözcüklerinin birleşiminden meydana gelen Yunan kökenli bir terimdir (Banta, 2009). Belirli bir amaca ulaşmak için uygulanan bilim veya bilgi olarak da tanımlanabilir. Başka bir ifadeyle teknoloji, teknik bir araçtır ve insan etkinliğidir. Bu tanımda teknik anlamı, insan tarafından ve insanın ihtiyaçlarının karşılanması için üretilmesi anlamını taşımaktadır. Teknoloji insanın yetersiz kaldığı becerilerinin devamı niteliğindedir ve bir şeyleri yapabilme kabiliyetini attırmada yardımcı olmaktadır. Örneğin insan vücudunun iç yapısı çıplak gözle görülebilseydi görüntüleme cihazları (Ultrasyon, Dijital Röntgen, Bilgisayarlı Tomografi (BT) üretilmeye ihtiyaç duyulmazdı (Günay, 2017).

Sağlık sektöründe yoğun teknoloji kullanılması, teknolojinin çok hızlı gelişim göstermesi sebebiyle sağlıkta teknoloji önemli ve dikkat çeken bir konu olmuştur. Bilim ve teknoloji sayesinde kat edilen yollar; bireylerin yaşam sürelerini, yaşamlarının niteliğini, toplumsal refahıyla verimliliği etkilemesinden dolayı ekonomi ve sosyal politikalar ile bütünlük kurmaktadır. Teknoloji, sağlık teknolojisi üretimi, bilim ve sağlık hizmetleriyle iç içe geçmiş, birbirleriyle aralarında kuvvetli bağlar bulunmaktadır. Teknolojiye göre daha spesifik bir konu olan sağlık teknolojilerine değinmek gerekirse, sağlık teknolojisi en geniş tanımıyla, koruyucu veya teşhis-tedavi edici sağlık hizmet veya ürünü imal etmek ve arz etmek maksadıyla başvurulan;sağlık ile alakalı her türlü felsefe, sistem, düşünce, yöntem, uygulama vb. teknik yönlendiriciler,herhangi bir makine, cihaz vb. kullanmaksızın yalnızca konuşma ya da el becerisi ile uygulama gibi sadece kişisel bilgi ve yeteneğe dayalı teknikler,teknoloji sayesinde geliştirilen ilaç ve sağlık teçhizatları aracılığıyla uygulanan teknikler ve bu teknikleri birlikte kullanarak uygulayan kavramdır (Sargutan, 2009). Dünya Sağlık Örgütü ise, bir sağlık sorununu çözmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için geliştirilen cihazlar, ilaçlar, aşılar, prosedürler ve sistemler şeklinde organize edilmiş bilgi ve beceri uygulamaları olarak tanımlamıştır (WHO2011a, 2011b). Sağlık teknolojileri halk arasında ve hatta hastane çalışanları arasında genellikle yalnızca tıbbi cihaz olarak algılanmaktadır. Oysa tekerlekli sandalyeler, kalp pilleri, ortopedik ayakkabılar, gözlükler ve lensler, insülin kalemleri, kalça protezleri, oksijen maskeleri, diş fırçaları, Manyetik Rezonans tarayıcıları, hamilelik testleri, cerrahi aletler, bandajlar, enjektörler, ömrü destekleyen makineler gibi 500.000'den fazla sağlık teknolojisi ürünü mevcuttur (EUnetHTA, 2013). Sağlık teknolojileri tanı ve tedavideki başarıyı ve verimliliği artırma noktasında sağlık personeline büyük katkı sağladığı söylenebilir (Ünal, 2016). Önem derecesi bu kadar yüksek olan bir sektörü elinde bulundurmak ülkeler açısından da önem taşımaktadır. İşte bu oranda önemli olan bir kaynağın mutlaka sistematik ve etkin kullanılması gerekmektedir. Sağlık alanında bu durum Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (STD) kavramını akla getirmektedir. Sağlık Tek-

nolojisi Değerlendirme (STD) / Health Technology Assesment (HTA), sağlık hizmetlerinde kullanılan teknolojilerin çeşitli yönleri ile incelenmesi ve yorumlanmasıdır. Bu değerlendirme öncelikle karar alma mekanizmalarına yön vermek amacıyla yapılsa da aslında söz konusu teknoloji ile ilgili tüm tarafların bilgilendirilmesi amacını taşır (http://www.hta.gov.tr). Sağlık teknolojisi değerlendirme; sağlık sistemi içerisindeki gereksinimlerin karşılanma durumu, hangi sağlık faydalarının sunulduğu, sunulan sağlık hizmetlerinin mali yükünü, alternatif teknolojiler ile karşılaştırırken hangi yöntemlerin kullanılacağı, analizi yapan teknolojinin kim tarafından ve nasıl kullanılacağı gibi sorulara cevap vermelidir. Sağlık teknolojisi değerlendirme, sağlık sisteminde yer alan karar verici mekanizmaların kanıta dayalı ve bilimsel bir şekilde karar vermelerine yardım eden önemli bir süreçtir (Öztürk ve Şahin, Akt: http://tusside.tubitak.gov.tr, 2019). Türkiye' de sağlık teknolojileri değerlendirmesi yeni bir kavram olup sağlık sektöründeki özellikle sağlık teknolojisi kullanım maliyetlerini azaltmak açısından ciddi anlamda ihtiyaç duyulan bir alandır. Avrupa Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi Ağı (EUnetHTA); STD' yi '*bir sağlık teknolojisinin kullanımında; güvenlik, klinik etkililik, maliyet, maliyet etkililik, sosyal, yasal ve etik yönleri ile ilgili bilgileri sistematik, şeffaf, tarafsız, etkili bir şekilde özetleyen multidisipliner bir işlem'* olarak tarif edilmektedir (EUnetHTA, 2013). Sağlık hizmetlerinde kanıta dayalı bilgilerin, maliyet etki analizlerinin, sağlık politikalarının belirlenmesi ve bunların politikaya uyarlanmasında kullanılmakta olan araçlardan birisi de sağlık teknoloji değerlendirmedir (Kahveci ve Tokaç, 2010). Sağlık Teknolojileri Değerlendirme (STD) metodu karar vericilere ve politika yapılara kanıta dayalı olarak bilgi sunan en önemli araçlardan birisidir (Kahveci ve Dilmaç, 2013). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre; sağlık teknolojisi değerlendirmesi, sağlık teknolojisinin özelliklerini ve etkilerini sistematik olarak değerlendirmektir. STD, bir sağlık müdahalesinin veya sağlık teknolojisinin sosyal, ekonomik, örgütsel ve etik konularını değerlendiren çok disiplinli bir süreçtir. INAHTA' ya göre STD, bir sağlık teknolojisinin özelliklerinin ve etkilerinin sistematik olarak değerlendirilmesiyle, bu teknolojinin doğrudan ve amaçlanan etkilerinin yanı sıra dolaylı ve istenmeyen sonuçlarını da ele alıyor ve esas olarak sağlık teknolojileri ile ilgili karar vericilere bilgi vermeyi amaçlayan bir uygulamadır (Öztürk ve ark, 2016). Sağlık sektöründe kaynakların etkili ve verimli kullanılması klinik etkililik için yeterli gelmemektedir (Kahveci ve Dilmaç 2013). Bu sebeple daima kanıta dayalı bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır (Kanavos ve ark, 2005).

Bu sebeple, bu araştırmada Sağlık Bakanlığında görev yapan üst düzey sağlık yöneticilerinin sağlık teknolojileri değerlendirmesi hakkındaki fikirlerini ve bakış açılarını değerlendirmek amaçlanmıştır. Araştırmada nitel araştırma yöntemi kullanılmış olup çalışmanın amacına uygun olarak olgu bilim deseni kullanılmıştır. Araştırmanın evrenini kamuda ve karar verme mercilerinde rol alan üst düzey sağlık yöneticileri (Daire Başkanları, Başkan yardımcısı, Başhekim, Başhekim yardımcıları) oluşturmaktadır. Araştırma kapsamında etik açıdan katılımcıların kimliklerinin ortaya çıkmaması bakımından gerçek isimleri yerine katılımcı kod adları kullanılması tercih edilmiştir

2. YÖNTEM

Bu kısımda araştırmaya ait amaç ve önem, model ve desen, örneklem ve katılımcıları, veril toplanma aracı ve verilerin analizi, verilerin değerlendirilmesi, sınırlılıkları, geçerlik ve güvenirliliğine ilişkin bilgilere yer verilmiştir.

2.1. Araştırmanın Amacı ve Önemi

Her ne kadar dünya çapında STD' nin geçmişi daha eskilere dayansa ve daha etkili kullanımları olsa da Türkiye'de sağlık teknolojileri değerlendirmesi oldukça yeni bir kavramdır. Sağlık sektöründeki özellikle sağlık teknolojisi kullanım maliyetlerini hafifletebilmek açısından ciddi anlamda ihtiyaç duyulan bir konudur. Bu noktadan hareketle, araştırma; kamuda görev yapan üst düzey sağlık yöneticilerinin ülkemizdeki sağlık teknoloji üreti-

mi ve kullanımı, sağlık teknolojileri değerlendirmesi ve uygulamaları, teknoloji sağlayıcı firmalar ve bu firmalarla yapılan işbirlikleri hakkındaki düşüncelerini ve bakış açılarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Araştırma STD çalışmaları ve uygulamaları içinde olan üst düzey yöneticilerin Ülkemizde ki STD uygulamalarını büyük ölçekte nasıl gördüklerini konu hakkındaki düşünceleri ve sistem hakkındaki görüşleri sorularak maliyet etkililik analizleri sonucunda elde edilen kanıtların kullanılarak hareket edip etmedikleri, inovatif düşüncelere açık olup olmadıkları ve Türkiye' yi sağlık teknoloji konusunda nerede gördükleri, teknoloji üretimi ve yapılabilecek iş birliklere dair çalışmaların olup olmadığına ilişkin bilgiler içermesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Araştırma sonucunda;

1. Sağlık teknolojilerinin üretimi konusunda Türkiye'nin durumu ve bu konuda neler yapılabileceği,
2. Sağlık teknolojileri değerlendirmesi hakkındaki sağlık yöneticilerinin düşüncelerinin ne yönde olduğu,
3. Türkiye'deki sağlık teknolojileri değerlendirmesi uygulamaları hakkında katılımcıların düşüncelerinin ne olduğu,
4. Sağlık teknolojisi değerlendirmesi adına kurumlarında uygulamaların olup olmadığı ve ihtiyaç duyulan alanların neler olduğu,
5. Sağlık teknoloji kullanımının yeterli- etkili olup olmadığı ve ilgili kurumların nasıl destek olduğu,
6. Sağlık teknolojisi geliştirilmesi adına girişimci şirketlerden nasıl yararlanıldığı ve ne tür iş birlikleri geliştirildiği,

gibi bilgilere ulaşılması hedeflenmiştir.

2.2. Araştırmanın Modeli ve Deseni

Araştırmada nitel araştırma yöntemleri kullanılmıştır. Nitel araştırmada, araştırmacılar olguları doğal ortamlarında ele alırlar ve bu sayede olguları daha iyi anlayabilirler veya araştırma dahilindeki kişilerin o olgulara ne gibi anlamlar yüklediğini yorumlayabilirler (Büyüköztürk vd., 2014; Merriam, 2013). Genel anlamda nitel araştırmadan; "araştırmacının, kendiliğinden meydana gelen olguları tüm karmaşıklığı içinde incelemesi ve irdelemesi" şeklinde söz etmek mümkündür. Tüm bunların yanı sıra nitel araştırmalarda, nesnel genellemelere ulaşma gibi bir amaç yoktur. Olaylar arasında nedensellik bağlantıları kurulmuş olsa da bu nedenselliklerin genelleme yapılabilir bir yanının olduğu iddia edilmez (Kıncal, 2010). Araştırma deseni olarak olgubilim tercih edilmiştir. Olgubilim farkında olduğumuz fakat ayrıntılı bir anlayışa sahip olmadığımız olgulara odaklanır (Büyüköztürk vd., 2014). Olgubilim araştırmaları net ve genelleme yapılabilir sonuçlar ortaya koymamakla birlikte, olgunun daha iyi anlaşılmasını sağlayabilmek adına sonuçlar, örnekler, açıklamalar sunabilmektedir (Yıldırım ve Şimşek, 2013).

2.3. Araştırmanın Örneklemi ve Katılımcıları

Amaca yönelik örneklem belirlenmiş olup olasılıklı olmayan örnekleme modeli kullanılmıştır. Bu araştırmada STD ile ilgili detaylı bilgiler edinileceği düşünülen kamu üst düzey sağlık yöneticileri oluşturmaktadır. Örneklem kapsamına Daire Başkanları, Başkan Yardımcıları, Başhekim, Başhekim Yardımcıları dahil edilmiştir. Araştırma kapsamında gerçek isimler yerine kod adlar tercih edilmiştir.

Katılımcı Kod Adı	Lisans Eğitimi Aldığı Üniversite	Lisansüstü Eğitim Alma Durumu	Sektörde Çalışma Yılı	Yöneticilik Yapma Yılı	STD İle İlgili Eğitim Alma Durumu
K1	Ankara Üniversitesi	Hayır	13	4	Evet
K2	Karadeniz Teknik Üniversitesi	Karadeniz Teknik Üniversitesi/ Kamu Yönetimi	23	17	Evet
K3	Orta Doğu Teknik Üniversitesi	Gazi Üniversitesi/ Element ve Tele fizik	12	7	Evet
K4	Ankara Üniversitesi	Gazi Üniversitesi/ Hastane İşletmeciliği	25	14	Evet
K5	Gazi Üniversitesi	Hacettepe Üniversitesi/ Sağlık Yönetimi	30	4	Evet
K6	Karadeniz Teknik Üniversitesi	Hacettepe Üniversitesi/ Sağlık Yönetimi	30	6	Evet
K7	Atatürk Üniversitesi	Selçuk Üniversitesi/ Sağlık Yönetimi	18	10	Evet
K8	19 Mayıs Üniversitesi	Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlığı	12	3	Evet
K9	9 Eylül Üniversitesi	Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlığı	10	2	Hayır
K10	Gazi Üniversitesi	Radyoloji Uzmanlığı	10	4	Evet

Tablo 1. Katılımcıların Kod İsimleri ve Kısa Özgeçmiş Bilgileri

2.4. Veri Toplama Aracı ve Verilerin Analizi

Verilerin toplanmasında yüz yüze görüşme tekniği kullanılmıştır. Katılımcılardan aynı konu üzerinde bilgiler alınması için görüşme formu düzenlenmiştir. Görüşmede sorulan sorular şu şekildedir;

- Sağlık Teknolojisi üretimi konusunda Türkiye'nin durumunu nasıl görüyorsunuz? Bu konuda neler yapılabilir?
- Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi hakkında ne düşünüyorsunuz? Ülkemizdeki Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi uygulamaları hakkında neler söyleyebilirsiniz?
- Kurumunuzda Sağlık Teknolojileri Değerlendirmesi adına yapılan uygulamalar var mı? Hangi alanlarda buna ihtiyaç duyulmaktadır?
- Sağlık sektöründe Teknoloji kullanımını etkin ve yeterli buluyor musunuz? Sağlık teknoloji kullanımı ile ilgili kurumların destekliliği hakkında ne düşünüyorsunuz?

- Türkiye'de sağlık teknolojisi geliştirilmesi alanında girişimci şirketlerden yararlanılması konusunda ne düşünürsünüz? Teknoloji sağlayıcı firmalarla sizce ne tür iş birlikleri geliştirilebilir?

Katılımcılar görüşme öncesinde belirlenmiş uygun oldukları zaman diliminde görüşmeler yapılmıştır. Görüşmeler esnasında katılımcıların bilgisi dahilinde ve onayları alındıktan sonra ses kaydı alınmıştır.

Katılımcı Kod Adı	Görüşmenin Yapıldığı Yer	Görüşme Sayısı	Görüşme Süresi (dakika)
K1	Katılımcıların kendi ofisi	Her katılımcı ile "1" görüşme gerçekleştirildi.	42
K2			27
K3			14
K4			18
K5			29
K6			12
K7			15
K8			19
K9			22
K10			20

Görüşmelerin en uzunu 42 dakika ve en kısası 12 dakika olmak üzere ortalama 21,8 dakika sürmüştür.

Tablo 2. Katılımcılarla Görüşülen Yer, Görüşme Sayısı ve Görüşme Süreleri İle İlgili Bilgiler

2.5. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi

Görüşmelerde elde edilen ses kayıtları yazıya dönüştürülüp anlamlı bir şekilde ayrıştırılmak için kodlanarak temalar oluşturulmuştur. Yapılan analizler sonucunda kodlar ve temalar belirlenmiştir. Elde edilen temalar Nvivo 10 programından yararlanılarak şekillerle sunulmuş ve örnek alıntılarla desteklenerek yorumlanmıştır.

2.6. Araştırmanın Geçerlilik ve Güvenirliliği

Araştırmanın geçerlik ve güvenirlik değerlendirmesi de literatürdeki kavramlar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda inandırıcılık kapsamında, araştırmanın veri kaynakları (katılımcılar ve dokümanlar) ile etkileşim içerisinde bulunulmuştur. Bunun yanı sıra, katılımcıların farklı algıları, deneyimleri ve bakış açıları ortak bir noktaya bağlanmaya çalışılmamış olup olabildiğince bütün zenginliği ile sunulmaya çalışılarak çeşitleme yapılmıştır. Ayrıca elde edilen veriler birbirleri ile karşılaştırılarak ve bu sayede yorumlanarak ve kavramsallaştırılarak çalışma derinlik odaklı olarak gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Aktarılabilirlik kapsamında ise, elde edilen veriler kodlama ve temalara göre düzenlenerek verinin doğasına mümkün olduğunca sadık kalınarak okuyucuya sunulmuş olup bu sayede ayrıntılı betimleme yapılmıştır. Literatürde amaç odaklı örnekleme yöntemi tavsiye edilmesi üzerine araştırmada örnekleme seçimi bu doğrultuda yapılmıştır.

2.6. Araştırmanın Sınırlılıkları

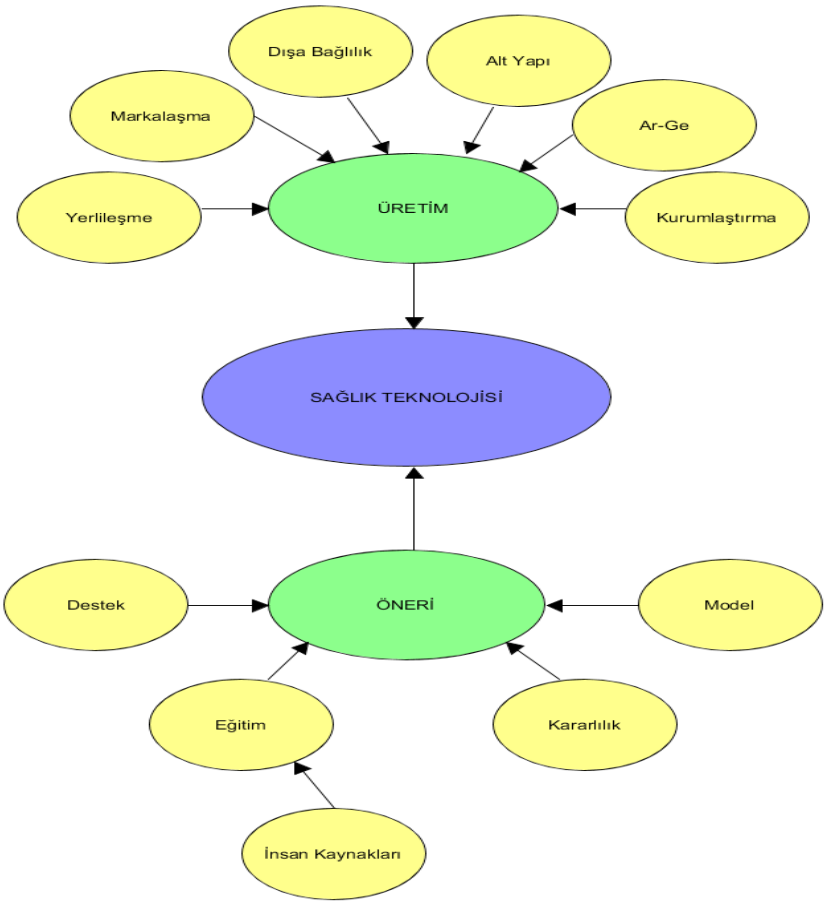
Araştırmadan elde edilen veriler, katılımcıların görüşmeler sırasında kendi ifade ettikleri fikir ve bakış açılarıyla sınırlıdır. Bunun yanı sıra araştırma, görüşmelerin gerçek-

leştirilmiş olduğu tarihlerle kamuda bulunan üst düzey yönetici konumunda çalışan ve konu hakkında görüşmeyi kabul eden katılımcılarla sınırlıdır. Araştırmanın ayrıca, nitel araştırma yöntemleri ve olgubilim desenine uygun olarak kullanılan verilerle ve verilerin tematik analiziyle sınırlı olduğu söylenebilir.

3. BULGULAR

Bulgular kısmında, katılımcılarla yapılan görüşmelerden elde edilmiş olan verilerin analizi gerçekleştirilerek tema ve alt temalar oluşturulmuş ve bunlara ilişkin verilere yer verilmiştir.

3.1. Türkiye' deki Sağlık Teknolojileri Üretimine İlişkin Bulgular



Şekil 3.1. Türkiye' deki Sağlık Teknolojilerine İlişkin Bulgular

Şekil 3.1. de görüldüğü üzere sağlık teknolojisine yönelik üretim ve öneri olmak üzere iki tema bulunmaktadır. Buna ek olarak; üretim teması altında yerlileşme, markalaşma, dışa bağlılık, alt yapı, Ar-Ge ve kurumsallaştırma alt temaları yer alırken, öneri teması altında ise destek, eğitim, kararlılık, model alt temaları bulunmaktadır.

3.1.1. Türkiye'de Sağlık Teknolojilerinin Üretimi

Türkiye'de sağlık teknolojisi üretimi teması ile ilgili yerlileşme, markalaşma, dışa bağlılık, alt yapı, Ar-Ge ve kurumsallaştırma olmak üzere 6 alt temalar belirlenmiştir. Katılımcıların bu alt temalarla ilgili ifadeleri bu bölümde incelenmiş olup genel anlamda katılımcılar yerlileşmenin yüksek teknolojiler konusunda yetersiz olduğuna ve bu anlamda dışa bağımlılığın daha fazla olduğuna vurgu yapmışlardır.

Yerlileşme

Türkiye yerli sağlık teknolojisi üretimi konusunda önceki yıllara göre ilerleme gösterse de sağlık teknolojisinde özellikle yerli üretimde yine yetersiz boyutlardadır. Katılımcıların tamamı bu konuda fikir beyan etmiş olup katılımcıların geneli yerlileşmede daha çok ileri teknoloji gerektirmeyen basit teknolojiler üzerine olduğuna ve yüksek teknolojilerin üretimi noktasında Türkiye'nin yetersiz kaldığını ifade etmişlerdir. Belirtilen ifadeler şöyledir; *'Türkiye'de sağlık teknoloji üretimi genelde düşük ve orta seviyeli teknolojilerdir. Bunlar; ortopedik implant grupları, hastane donanımları, ameliyat masası, ameliyat lambaları gibi ürünler de dahil bunun dışında belirli bazı laboratuvar cihazları üretimlerimiz var fakat çok yüksek sağlık teknoloji ürünler ürettiğimiz söylenemez...*(K1)', *'Yerlileşme adına Ostim ve Samsun'da merdiven altı diyebileceğimiz çalışmalar oldu ama yetersiz kaldı...(*K4)', '*Yerli üretim teknolojilerinin üretimi arttırılarak kullanımını yaygınlaştırılmalıdır...*(K5)'.

Dışa Bağlılık

Katılımcıların tamamı bu konuda fikir beyan etmiş olup katılımcıların geneli %85 oranında teknolojik ürünleri ithal ettiğimizi ve bu konuda dışa bağlı olduğumuzu vurgulamışlardır. Belirtilen ifadeler şöyledir; '*Sağlık teknolojisinde kastımız tıbbı cihazlar ve malzemelerdir. Maalesef %85 oranında dışa bağımlıyız...*(K5)', '*Cihazlar hep yurt dışından gelmekte ve Türkiye de üretilenlerin ise çoğu yurtdışından gelen parçaların ülkemizde birleştirilerek yerli diye satıldığı da görülebilmektedir...*(K7)', '*Yeterli devlet yatırımların olmaması sebebiyle bu alanda çoğunlukla dışarıya bağımlılığımız kaçınılmaz hale gelmiştir...*(K8)'.

Markalaşma

Katılımcılardan biri markalaşma üzerine fikirde beyan etmiş olup gelecek 10 yıl içerisinde %15 olan ihraç oranımızı %60 ve üzerine taşımanın hedeflendiğini vurgulamıştır. Belirtilen ifade ise; '*Üretici firmalardan istenen kendi üretmiş oldukları cihazlarının bantlarını Türkiye'ye taşımaları, burada üretime geçmeleri, ilk aşamada kendi cihazlarını üretecekler ama ikinci aşamada üretecekleri cihaz artık Türkiye' de üretilmiş Türk malı bir cihaz olacak yani başka bir marka olacak örneğin; GE değil de GE-Türkiye gibi üretime geçilerek en azından gelecek 10 yıl içinde teknolojisi %60-70 oranında Türk olan cihaz üretilmesini hedeflemekteyiz. %100 Türk olma ihtimali zaten yok... (K2)'*.

Alt Yapı

Katılımcıların çoğu alt yapı ile ilgili fikirlerini belirtmişlerdir ve geneli alt yapı çalışmalarının devam ettiği ülkemizde geliştirilmeye önem verilen fakat uygulama zorluklarından dolayı alt yapılanmasında sıkıntılar yaşandığını vurgulamışlardır. Belirtilen ifadeler şöyledir; '*Katma değeri yüksek ürünlerle ilgili sağlık teknolojilerini gruplara ayırarak, Türkiye envanterinin çıkarılması ve güçlü bir organizasyon alt yapısına ihtiyaç vardır...* (K3)', '*Sağlıkta alt yapı kurulmaya çalışıyor bunun içinde Sağlık Enstitülerini Yönlendirme Kurulu kurulmuştur. Bu kurulda alt yapı için yoğun tartışmalar yaşanmaktadır...* (K2)'.

Araştırma ve Geliştirme (Ar-Ge)

Türkiye'de sağlık teknolojilerinin üretimi konusunda iki katılımcı Ar-Ge faaliyetlerinin önemine vurgu yapmaktadır. Bu anlamda Ar-Ge faaliyetlerine kaynak ayrılması konusuna vurgu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler; '*Öncelikle Ar-Ge konusunda gerekli maddi kaynakların arttırılmalıdır...*(K10)', '*Yerli üretim arttırılmak isteniyorsa ve yurtdışında da rekabet piyasasında da yer edinmek istiyorsa kamu Ar-Ge yatırım paylarını arttırmalıdır...*(K5)'.

Kurumsallaşma

Katılımcılardan iki kişi kurumsallaşma konusuna değinmiştir. Henüz bir kurumsal yapının olmadığını bu konuda bir model belirlenmeye çalışıldığına ve bağımsız bir kuruluş tarafından gerçekleştirilmesine vurgu yapmışlardır. (K2)' nın ifadesi şu şekildedir; '*Ülkemizde teknoloji üretiminde kurumsal bir düzen bulunmamaktadır fakat kurullar oluşturularak özellikle maliye yapıya yön vermek için çeşitli bakanlıklar (maliye, kalkınma, ekonomi ve sağlık bakanları) bir araya gelerek karar verilmeye çalışıyorlar…*', (K4)' ün ifadesi ise; '*Enstitü kurulmasına ilişkin çalışmalar var fakat daha adım atılmadı ve bağımsız bir kuruluş tarafından yapılmasını daha faydalı olabileceğini ve daha da doğru sonuçlar vereceğine inanıyorum…*'.

3.1.2. Türkiye'deki Sağlık Teknolojilerine İlişkin Öneriler

Bu kısımda, katılımcılar tarafından Türkiye'deki sağlık teknolojilerinin durumuna yönelik getirilen çeşitli önerilere yer verilmiştir. Öneri teması altında ise destek, eğitim, kararlılık, model alt temaları bulunmaktadır.

Destek

Türkiye'de sağlık teknolojilerinin gelişiminin sağlanabilmesi açısından getirilen önerilerde yerli üretim için destek verilmesi gerektiğini ifade eden (K5)' in ifadesi şu şekildedir; '*Kamuya büyük görev düşmekte, Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı daha aktif rol alabilirler, medikal kümeleri destekleyebilirler ve medikal kümelere nitelik ve nicelik geliştirmeleri açısından destek olabilir, üniversite ile sanayi işbirliğini bio-medikal anlamda arttırabilirler diye düşünmekteyim*'. (K9) ise Ar-Ge yatırımlarına destek verilmesi gerektiğini belirtmiştir. Belirtilen ifadesinde; '*Ar-Ge çalışmalarına büyük önem verip, ilk başlarda kar beklentisi olmaksızın destek vermek gerekmekte...*' olduğunu beyan etmiştir.

Model

Katılımcılardan iki kişi Türkiye' de sağlık teknolojisi konusunda modelleme çalışmaları yapıldığını vurgu yapmıştır. Belirtilen ifade şu şekildedir; '*Tıbbi cihaz açısından ciddi problemlerimiz mevcut değiştirilmeye ve geliştirilmeye çalışılıyor aslında fikir tamam anlaşma modeli üzerinde tartışmalar bulunmakta nasıl yapacağız? birleşme işini nasıl bir partnerlikle gerçekleştireceğiz? nasıl anlaşıp nasıl ödemeler yapacağız? Bunun üzerine de rekabet piyasasında en doğru firmayla en doğru modelle ilerlemeye çalışmalarını sürdürmekteyiz...* (K2)', '*Yatırım modelleri Daire Başkanlığı yıllık toplam maliyeti en çok tutan beş cihaz belirliyor, (bu cihazların maliyeti çok yüksek) cihazları biz üretirsek şu şekilde karımız olur cari açığa da katkımız olur katma değerimiz olur diyorlar ve model geliştirilme çalışmaları yapılıyor...* (K3)'.

Eğitim

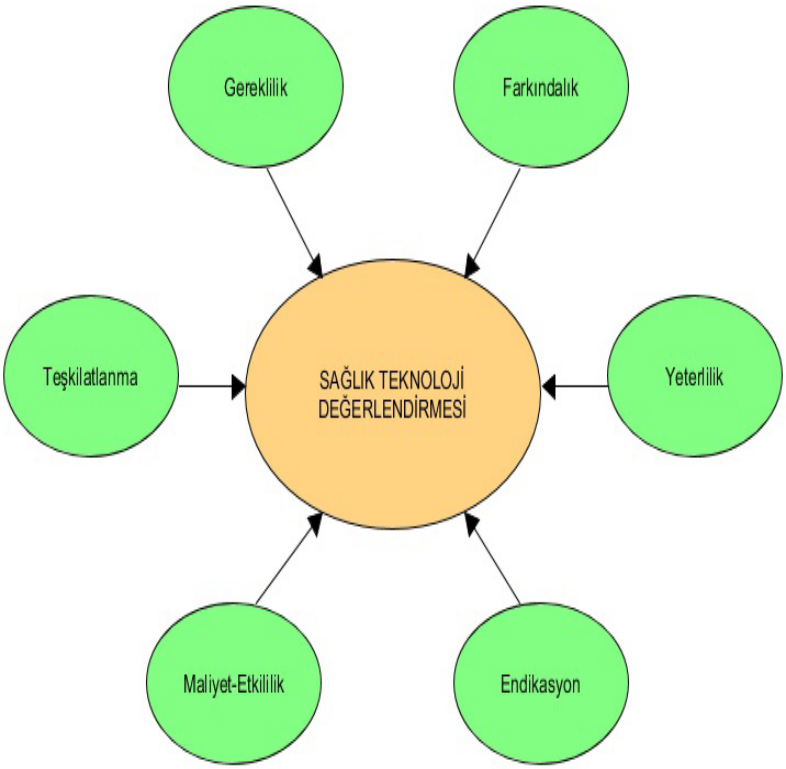
Katılımcıların geneli sağlık teknolojisinde eğitim eksikliklerine ve insan kaynaklarındaki yetersizliklere vurgu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; '*Eğitime odaklanarak üniversiteler de gerekli bölümlerden mezun olmuş özellikli yetenekli biyomedikal mezunlarının istihdamının sağlanması gerekliliğine inanıyorum.* (K10)', '*Teknoloji ile ilgili fakültelerin devlet tarafından desteklenmesi gerekiyor ve ülkemizde ki beyin göçlerinin*

önüne geçilmesi için insan kaynaklarına önem verilmesi gerektiğini düşünüyorum... (K7)'. '*Güçlü bir organizasyonel yapı için öncelikle eğitime yönelerek kalifiyeli insan kaynağı oluşturulması gerektiğini düşünmekteyim...* (K3)'.

Kararlılık

Katılımcılardan biri yerli teknoloji sağlanması için en azından kararlılık olduğunu ve modeller geliştirilmeye çalışıldığını beyan etmiştir. Bertilen ifade ise şöyle; '*Yerli teknoloji sürekli olarak gündemde, sürekli çalışmalar ve toplantılar gerçekleştirmekte, en azından yerli mal üretmede, politika geliştirmede net bir şekilde kararlılık olduğunu söyleyebilirim...* (K2)'.

3.2. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesine İlişkin Bulgular



Şekil 3.2. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesine İlişkin Bulgular

Şekil 3.2.' de görüldüğü üzere sağlık teknoloji değerlendirmesi ilişkin bulgular; teşkilatlanma, gereklilik, farkındalık, yeterlilik, endikasyon ve maliyet-etkililik olarak 6 alt temada ele alınmıştır.

3.2.1. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Teşkilatlanması

Katılımcıların geneli STD ile ilgili teşkilat yapısında ki eksikliklere ve yapısal karmaşıklıklarına değinerek yalnızca SB merkez teşkilatında STD daire başkanlığı biriminin olduğunu vurgulamışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; '*Türkiye'de STD adına çok parçalı yapı bulunmakta, buna rağmen işi resmi olarak yapan kurum SB' na bağlı STD daire başkanlığıdır. Ülkede STD nasıl yapılandırılacak? Nerede bağımsız devam edecek? İş akış*

süreçleri nasıl olacağına dair şuanda strateji dokümanı hazırlandığını söyleyebilirim…(K6)', '*Ülkemizde bu görev Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne bağlı Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Dairesi Başkanlığında yürütülmekte olduğunu biliyorum…* (K8)', *'Merkez teşkilatının dışında İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda bir STD birimi mevcut birde SGK da alt şubesi bulunmaktadır ancak kurumsal ve mevzuata göre kılavuzlar oluşturarak bir gaytlan tarzı sağlık teknoloji değerlendirmesi yönergesi yanlızca sağlık bakanlığında ki STD Daire Başkanlığı'nda mevcuttur.* (K5)'.

3.2.2. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Gereklilik Boyutu

Bu kısımda sağlık teknolojileri değerlendirmesinin sağlık sektörü açısından gerekliliğine ilişkin bulgular incelenmiştir. Katılımcılar STD için gereklilik vurgusu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; '*Karar vermeyi ve politika oluşturmayı isterler halbuki biz onlara bir kanıt sunuyoruz. Raporlarda ülkedeki sosyal yönler, etik yönler, yasal yönler, hasta ilişkin yönler mutlaka oluyor ama ne olursa olsun bir formal sınır çiziyoruz. Karar vermede STD önemli bir donedir ve gün geçtikçe de kıymeti artmaktadır diyebilirim…*(K5)', '*Teknoloji değerlendirme bir tek ürüne bağlı kalmamak gerekiyor aynı sonuca götüren başka ürünlerde olabilir bu ürünler içerisinde en etkin ve düşük maliyetli olanlar da tercih edilebilir. Etki ve sonucuna göre de değerlendirilebilir dolayısıyla STD sağlık sektörü için olmazsa olmaz diyebilirim…* (K4)'.

3.2.3. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Farkındalık Boyutu

Katılımcılardan üç kişi STD için ülkede farkındalık gelişmediğini beyan etmişlerdir. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; '*STD yaygınlaştırılarak ve ekosisteme üniversite, kamu, endüstrinin de katkı sağlaması ile sonuç odaklı çalışılabileceğini yönelik farkındalık oluşturulması gerektiğini düşünüyorum…* (K3)', '*STD ülkemizde mevcut fakat buna yönelik farkındalık yoktur…* (K6)', '*Türkiye'de STD adına desteğin ve çalışmaların az olmasından kaynak farkındalık oluşmadığını söyleyebilirim…* (K1)'.

3.2.4. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Maliyet- Etkililik Boyutu

Katılımcıların geneli STD maliyet etkililik boyutuna deyinmişlerdir. Sağlık teknolojisi değerlendirilirken maliyet- etki analizinin gerçekleştirildiğini, kısa vadede değil etkililiğin uzun vadede daha az maliyetli olabildiğine vurgu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; *'…ilk an, ilk seferde ödemiş olduğunuz ücretlendirme yüksek gibi gelse de uzun vadede o ödenen ücretin aslında diğer düşük olan ücretten daha çok maliyet etkin olduğu çıkarılabiliyor.* (K1)', '*Sağlık hizmetlerinde finansal sürdürülebilirlik kavramını göz önüne alırsak bir maliyet- etkililik değerlendirmesi yapıyoruz, örnek çalışmalarımız mevcuttur ve daha maliyet- etkili sonuçlara erişildi buda karar vericilere ve politika yapıcıların gün geçtikçe dikkatlerini çeken hal aldığını söyleyebilirim…* (K5)'.

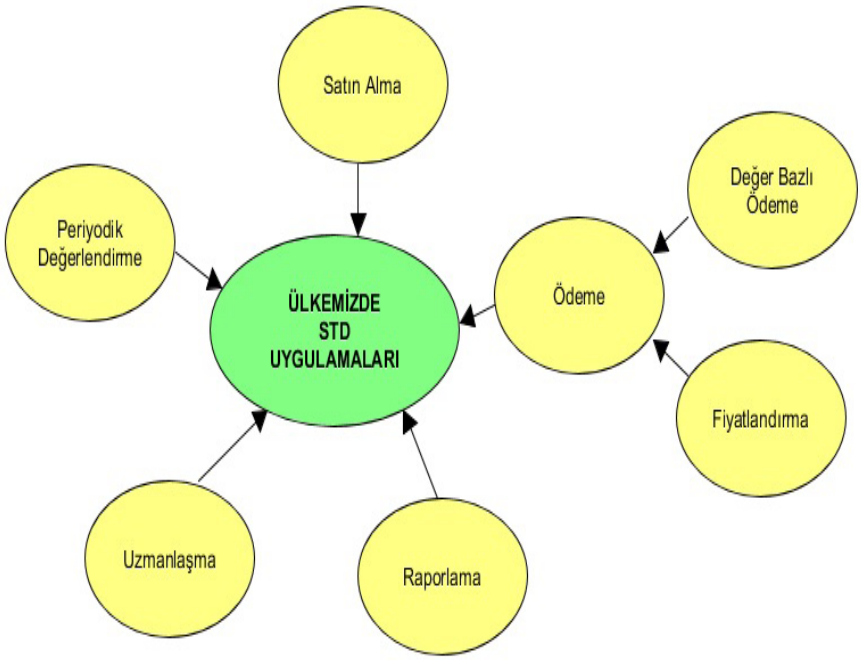
3.2.5. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Yeterlilik Boyutu

Katılımcıların büyük çoğunluğu STD çalışmalarının yetersiz kaldığını beyan etmişlerdir. Yetersizliğin sebeplerini ise destek alamadığını, karmaşık yapıya sahip olduğunu, raporlamada ki güçlülükler ve farkındalığın oluşmamış olmasına bağlamaktadırlar. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; '*STD ile sunulan kanıtlar karar vericilere ve politika yapıcılara bir sınır oluşturduğu için STD yapanlarla karar vericiler ve politika yapıcıların arası pek iyi değildir fakat STD önemli bir donedir yeterli seviyeye ulaşılamamıştır ama her geçen gün daha çok dikkat edilir konuma geleceğine inanmaktayım…* (K5)', '*2008 yılında HTAİ diye bir kuruluş tarafından sınıflama yapıldı dünyadaki ülkelerde sağlık sistemlerindeki sınıflandırmalarını bu kuruluş ışığında açıkladılar o zamanlar Türkiye'de çalışmalar yapmış olsaydı STD var denebilecekti ülkemizde şuanda evet STD bence var ama yeterli değil diye düşünüyorum…* (K6)', '*Türkiye'de STD mevcut ama yetersiz ülke politikası haline getirilmeye çalışılmaktadır…* (K2)'.

3.2.6. Sağlık Teknoloji Değerlendirmesinin Endikasyon Boyutu

Katılımcılardan bir kişi STD ile ilgili endikasyon boyutuna değinmiştir. Teknolojik ürün kullanımında iddia edilen endikasyonlar ile ürünün kullanılması sonucunda bu endikasyonlarda fayda saylayıp sağlamadığına vurgu yapmıştır. Belirtilen ifade ise; '*Endikasyon boyutunun incelenmesinde yapılması gereken iş iptal edilen endikasyonlar ile tıbbi cihazın iddia edilen endikasyonları ve ürünün kullanılması sonucunda kazanılan endikasyonlardan fayda sağlayıp sağlamadığına ilişkin incelemeler yapması açısından sağlık teknoloji değerlendirmenin önemli boyutu olduğunu düşünmekteyim…* (K1)'.

3.3. Türkiye'deki Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi Uygulamalarına İlişkin Bulgular



Şekil 3.3. Türkiye'deki Sağlık Teknoloji Değerlendirmesi Uygulamalarına İlişkin Bulgular

Şekil 3.3. İncelendiğinde Türkiye'deki sağlık teknoloji değerlendirmesi uygulamalarıyla ilgili bulgular görülmektedir. STD uygulamalarına ilişkin 5 alt tema oluşturulmuştur. Bunlar; satın alma, ödeme, raporlama, periyodik değerlendirme ve uzmanlaşma olarak temalaştırılmıştır.

3.3.1. Türkiye'deki STD Uygulamalarında Satın Alma

Katılımcılarda biri STD uygulamalarına ilişkin özellikle yerelleşme adına ihale süreçlerinde olduğunu kararlı bir şekilde çalışmaların devam ederek global firmalarla görüşmeler olduğunu belirtmiştir. Belirtilen ifade şu şekildedir; '*Dünyada üç test firma var biz diyoruz ki Türkiye'de dahil olsun dünyada dört test firma olsun* şuan *ki teknik dokümanımız bu yönde ve böyle işlemekte. İtirazlar olabiliyor firmalar bunu yapabiliriz, şunu yapamayız diyebiliyor teknik şartnamesi çok kalabalık bunların düzenlemeleri yapılmakta fakat kararlılık bu doğrultuda ilerliyor. Cumhurbaşkanlığı tarafından tekrar revize edildi SEİK çalışıyor. Tıbbi cihaz ve ilaç Kurumu tarafından kordine ediliyor birtakım kararlar Başkanlık tara-*

fından alınarak genel müdürlüklere gönderiliyor ihalesi yapılıp yöntem belirlenip alınmaya çalışılıyor henüz ihale süresinde olduğumuzu belirtmek isterim… (K2)'.

3.3.2. Türkiye'deki STD Uygulamalarında Raporlama

Katılımcılardan iki kişi STD raporlamalarına ilişkin fikir beyan etmişlerdir. Katılımcılar STD adına raporlama yaptıklarını bir kanıt sunduklarını kıymetlerinin tam olarak bilinememesine vurgu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; *'… Formal anlamda ister hızlı etkililik raporlama olsun ister tam raporlama olsun isterse kısa raporlama olsun merkezdeki STD daire başkanlığı tarafından hazırlanmıştır ve web' de yayınlanmıştır.* (K5)', *'… ister strateji dokümanı olsun isterse raporlamalar olsun STD bir şekilde uygulamalarına devam ediyor fakat bu raporların henüz değer görmediğini düşünüyorum.* (K6)'.

3.3.3. Türkiye'deki STD Uygulamalarında Uzmanlaşma

Katılımcılar STD uygulamaların da yeterli uzaman kadronun bulunmadığını ve bu konuda geliştirilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Belirtilen ifadeler ise; '*Disipline olmuş bir alt yapının olgunlaşmamış olmasından dolayı uzman kadrosunun da yetersiz kaldığını düşünmekteyim…* (K3)', '*2012'den bu yana Numune Eğitim Araştırma Hastanesinde uzman bir ekip oluşturuldu, şuanda Şehir Hastanesine taşınan numune hastanesinin bu birimi kapatıldı fakat ekip halen uygulamalarına devam etmektedir lakin alt yapı eksikliklerinin giderilerek uzmanlaşmaya gerekli önemin verilmesi gerektiğini düşünüyorum…* (K4)'.

3.3.4. Türkiye'deki STD Uygulamalarında Ödemeler

Katılımcılardan biri STD uygulamarın da ödeme sistemleri üzerine beyanda bulunuştur. Ödeme sistemlerinde maliyet etkinlik, değer bazlı ödeme ve fiyatlandırmalar üzerinde vurgulamalarda bulunmuştur.*'…ürüne ilişkin biçilen değerin fiyatı uluslararası yapılan araştırmalarda gerçekten bu ekonomik değeri hak edip etmediği veya hak ediyorsa bile ülkemiz konjektörü ele alınıp Gayri Safi Yurt İçi Hasılasında kıyaslama yapıldığı zaman ülkemizin bir ürüne bu kadar para ödemesinin maliyet etkin olup olmadığına yönelik araştırmanın yapılması ülkemizde ödeme boyutunda özellikle değerlendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyim ve ayrıca ürün fazlı geri ödeme sistemimiz var bizim ürün bazlı geri ödeme sisteminde de sisteme giren her yeni ürüne yeni bir bütçe yükü olarak değerlendirme yapılıyor. Ülkemizde insanlar erişebildiği sağlık hizmeti ve sağlık teknolojisi bir çok ülkeye göre önde olmasına rağmen malesef ülkemizde ki yeni teknolojiler geri ödeme sistemimize dahil olamıyor bunun mevzuatı yok değil var kurallar açık ama bu kuralların hepsinin sonunda dayandığı bir SGK da toplanmakta olan sağlık sistemi fiyatlandırma kurumu (SFK) var Strateji Bütçe Bakanlığı var artık bu bakanlıkların bakış açısı yeni teknolojinin getireceği sağlayacağı faydanın mutlak suretle bir bütçe yükü oluşturacağı gözü ile bir değerlendirme yapılmakta bunun için ne kadar siz onun kural süresi oluştursanız da bu sistemlerin sağlık hizmetinde kullanılmaya başlanılması maalesef SFK' da tıkanmakta bunu gördüm. SGK tarafında çalıştığım dönemde orda ki edindiğim tecrübe ile bunu söyleyebilirim yani ülkemizde engeli yok ülkemize girebilir piyasaya arz edilebilir ama bu geri ödeme sistemine girmesi ile alakalı sıkıntılar maalesef var diyebilirim…* (K1)'.

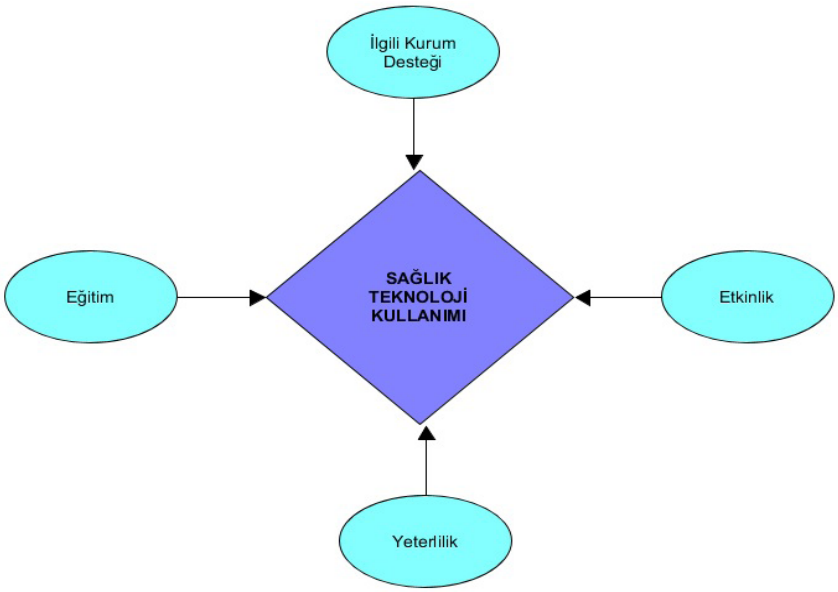
3.3.5. Türkiye'deki STD Uygulamalarında Periyodik Değerlendirme

Katılımcılardan iki kişi periyodik değerlendirme üzerine fikir beyan etmişlerdir. Hem cihazların işleyişinin düzenli aralıklarla değerlendirmesi, hem de bu cihazların kullanımı ile yapılan işlemlerin belirli periyotlarda değerlendirilmesi olarak ifade etmişlerdir. Belirtilen ifadeler ise; *'…teknoloji önce gelişmekte olan ülkeler de deneniyor daha sonra yapılan deneysel çalışmalar sonucunda başarılı olursa, dünyaya yayılmaktadır. Bu sebeple yeni bir teknolojinin kullanıma açılmadan önce sağlık teknolojisine değerlendirilmesine tabi tutulması bunu da belli başlı periyotlarla uygulanması gerekmektedir.* (K4)', '*Ülkemizde bence*

hastane tabanlı STD uygulamalar var fakat yasal prosedürler içerisinde değil. Hastane yönetiminde ki karar vericiler özellikle tıbbi cihazlara yönelik olarak değerlendirmeler yaparak satın alma işlemi gerçekleştirmektedir ve öylede olması gerektiğini düşünüyorum… (K6)'.

3.4. Türkiye'de Sağlık Teknolojilerinin Kullanımına İlişkin Bulgular

Türkiye'de sağlık teknolojilerinin kullanımına ilişkin katılımcıların verdikleri cevaplardan elde edilen bulgulara yer verilmiştir. Ayrıca bu temanın altında dört alt tema bulunmaktadır. Şekil 3.4. görüldüğü üzere sağlık teknolojisi kullanımına ilişkin alt temalar; ilgili kurum desteği, etkinlik, eğitim ve yeterlilikten oluşmaktadır.



Şekil 3.4. Sağlık Teknoloji Kullanımına İlişkin Bulgular

3.4.1. Sağlık Teknoloji Kullanımında İlgili Kurum Desteği

Katılımcıların tamamı ilgili kurumların desteği üzerine fikir beyan etmişlerdir. İlgili kurumların desteğinin mevcut olduğu ama uygulamadaki zorluklara vurgu yapmışlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; 'İlgili kurumlarda destek var ama yerlileşemediğimiz için teknolojide dışa bağımlıyız %85 oranındadır ithal teknoloji ve ileri teknoloji kullanılan ürünler geri ödeme kapsamında olamamasından dolayı çokta ulaşılabilir olduğunu ne yazık ki söyleyemeyeceğim fakat gelişmekte olan ülkeler arasında teknoloji erişim ve kullanım iyi durumda olduğumuzu belirtmek isterim… (K1)', '*İlgili kurum en başta sanayi bakanlığı partner, sağlık bakanlığı sadece teknik ve cihaz kısmını takip ederken sanayi bakanlığı işin teknoloji transferi kısmını takip ediyor. Modelleme çalışmaları devam etmekte destek olunmadığını söyleyemem en iyi modeli seçmek ve desteğini arttırmak adına çalışmalar devam etmekte diyebileceğim…* (K2)', '*İlgili kurumlar öncü Sanayi Bakanlığı ve ASELSAN' da partner olmak için çalışmalara başlamıştır. Destek var fakat yeterli değildir diyebilirim…* (K4)', '*… Evet destek var. Türkiye' de teknolojiye kullanımı konusunda zorluk var mı? finansal zorluklar dışında fazla zorluk olduğunu düşünmüyorum.* (K5)', '*İlgili kurum desteği var fakat uygulamada zorluklar olduğunu belirtmek isterim…* (K6)', '*… yeterli desteğin olmadığını düşünüyorum. Bu teknolojilerin desteklenebileceği güçlü teşvik sistemlerinin*

kurulması gerekmektedir hatta destek sisteminin de proje sistemi gibi yönetim sistemi ile takip edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. (K3)'.

3.4.2. Sağlık Teknoloji Kullanımında Etkinlik

Katılımcıların çoğunluğu STK etkinlik konusunda düşüncelerini belirtmiştir. Sağlıkta teknoloji kullanımı konusunda etkinliği anlayabilmek adına STD güçlendirilmesi gerekliliğini vurguda bulunmuşlardır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; *'... teknoloji kullanımını etkin bulmuyorum çünkü profesyonel bir değerlendirme olmadığını düşünüyorum.* (K6)', *'... eğer ki mali açıdan daha uygun cihazları güncelleyebilirsek ve üretebilirsek kullanımın hızla artacağını ülkeye de bir ivme kazandıracaktır fakat üretme yerli ürün kullanma konusunda çalışmaların arttırılarak STD çalışmalarına gerekli önem verilerek ilerleme sağlayabileceğimizi düşünmekteyim* (K7)', '*Son yıllarda hastane Bilişim sisteminde ve bölümlerde lokal olarak teknoloji kullanımı ve bilgilendirme toplantıları artmış olmakla beraber bu konun çok yüzeysel kaldığını düşünmekteyim ...* (K10)', *'... etkin mi tartışılır, bazı yerlerde haddinden fazla bazı yerde haddin az kullanılmakta ama etkin olarak kullanılmadığını düşünmekteyim.* (K5)'.

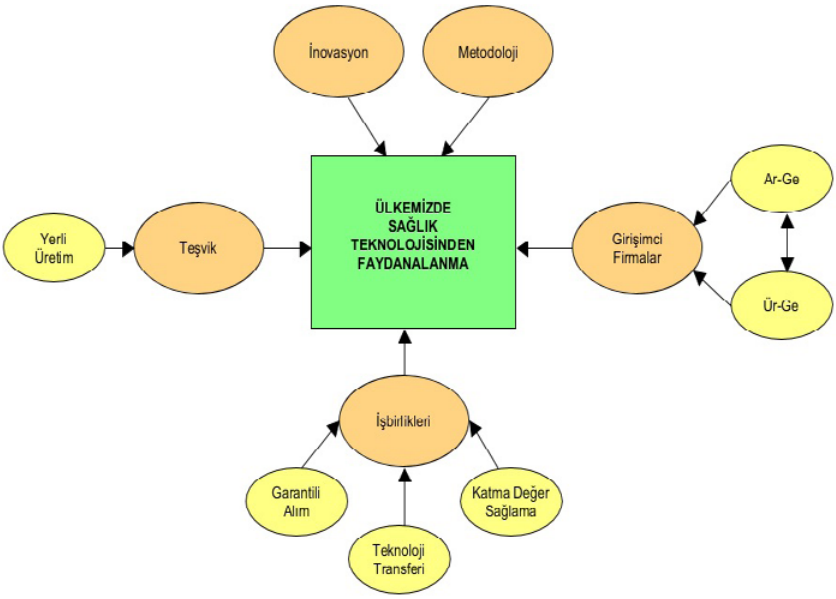
3.4.3. Sağlık Teknoloji Kullanımında Yeterlilik

Katılımcıların çoğunluğu STK yeterlilik boyutu üzerine fikir beyan etmişlerdir. Sağlıkta teknoloji kullanımı konusunda sağlık hizmetlerin de teknoloji bağımlısı olunduğunu yeterliliği geçtiğini kullanımın çok fazla olduğuna vurgu yapılmıştır. Belirtilen ifadeler şu şekildedir; *'... Yeterliyiz teknoloji kullanımı konusunda hatta fazla kullandığımızı bile idda edebilirim*. (K5)', '*Sağlık teknolojisine gerçekten bu kadar ihtiyaç duyuyor muyuz? bence bu soruya yönelmeliyiz, birebir hasta muayenesi ve fiziksel muayenesi yerine daha çok teknolojiye bağımlı bir muayeneye dönmüştür. Bunun iş yoğunluğundan birebir muayeneye zaman ayıramadığını gösteriyor. Hastayı hemen MR ve ultrasyona* yönlendirilip ona göre değerlendirme yapılıyor bence teknolojiyi bu kadar fazla kullanmamalıyız bu kadar bağımlıda olmamalıyız çünkü her şekilde buraya aktarılan kaynak ülkenin başka yerlerinden kısarak ayırdığı kaynaktır diye düşünüyorum… (K4)'.

3.4.4. Sağlık Teknoloji Kullanımında Eğitimin Rolü

Katılımcılardan birisi STK da eğitimin rolünden söz etmiştir. Teknoloji kullanımında sağlık insan gücüne yapılacak eğitimlerin önemine vurgu yapmıştır. İfadesi şöyledir; '*Teknolojilerin kullanım konusu bir eko sistem aslında yani girişimci firmaların sağlık personellerine yapmış oldukları tanıtımlar gerek yurt dışındaki kongreler aracıyla gerekse de bu firmaların uluslararası yapmış olduğu organizasyonlara götürüp katılım sağlayarak eğitimlere dahil etmesi ile birlikte profesyonelleşmeye çalışılmaktadır ve böylece teknoloji kullanımı ve talebi daha etkinleştirebilir diye düşünmekteyim…* (K1)'.

3.5. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasına İlişkin Bulgular



Şekil 3.5. Türkiye' de Sağlık Teknolojisinden Faydalanmaya İlişkin Bulgular

Şekil 3.5. incelendiğinde ülkemizde ST faydalanılmasına ilişkin beş tema belirlenmiştir. Sırasıyla girişimci firmalar, iş birlikleri, teşvik, inovasyon ve metodoloji temaları oluşturulmuştur. Bu temaların iş birlikleri altında garantili alım, teknoloji transferi ve katma değer sağlama olmak üzere üç tema, girişimci firmalar temasının altında Ar-Ge ve Ür-Ge olmak üzere iki tane alt tema ve teşvik temasının altında yerli üretim alt teması oluşturulmuştur.

3.5.1. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasında Girişimci Firmaların Rolü

Katılımcıların hepsi bu konuda fikir beyan etmiş olup geneli girişimci firmalarla anlaşmalara çalışıldığını platform aracılığıyla yeni fikirlerden ve yeni ürünlerden faydalanılmaya çalışıldığına vurgu yapmışlardır ve bir kişide girişimci şirketlerle kamu arasında güçlü şekilde çalışılamayacağını belirtmiştir.

Katılımcıların ifadeler şunlardır; '*Yeni ürün ve fikirlere erişebilmek adına; ürünleri ve fikirleri profillerine dönüştürecek yatırımcılara veya bu sisteme kaydetmek üzere, tüm girişimcilere ve yatırımcılara fayda sağlayacakları gerek kamu gerek paylaşımları bu sisteme dahil ettik. Sağlık teknolojisi alanına yönelik spesifik girişimci fayda sağlayıcı ve yatırımcı oluşmasını bu portal ile sağlamaya çalışıyoruz. Böylece teknoloji yerlileştirme yapılabilir ve üretim teknolojisinden yoksun olduğumuz alanlarda fikir geliştirme çabasındayız...* (K1)', '*Türkiye de tıbbi cihazda rol alan tüm firmalar özellikle büyük cihaz üreticilerinin tamamı şuan ihalede, görüşmekte olduğumuz taraflarla fayda sağlama üzerinde çalışmalar devam etmekte...* (K2)', '*İnovatif teknolojiler zaten girişimci firmalar aracılığıyla ülkemize gelmekte bu firmalar bu teknolojileri kullanıcılara uygulayıcılara tanıtacak ki bunlardan yararlanacağız. Bu teknolojilerden yararlanmamak mümkün değil zaten yararlanmayacaksak piyasa girmeleri de manasız olacaktır...* (K5)', '*Girişimci şirketlerle kamu kurumları arasında bir ekosistemin güçlü bir şekilde çalışabildiğine inanmıyorum. Çünkü bilgiye sahip olan, üreten*

ile ihtiyaç makamının güncel verileri ile kimin neye ihtiyacı var? kimin hangi teknolojiye ihtiyacı var? net olarak bilinmemektedir... (K3)'.

Araştırma Geliştirme (Ar-Ge) ve Ürün Geliştirme (Ür-Ge)

Katılımcılardan bir kişi girişimci firmaların özellikle global firmaların Ar-Ge ve Ür-Ge faaliyetlerine daha fazla yönelmesi gerekliliğini vurgulamıştır. İfadesi ise şu şekildedir; '*Sağlık teknolojisi ithal eden firmaların insan kaynaklarında, Ar-Ge ve* Ür-*Ge de biraz daha fazla odaklanması önemli olabilir. Ar-Ge ve* Ür-*Ge konusunda destekleri arttırmak değil de firmaları bu alanlara daha çok yönelmesi gerekliliğine yönlendirilme diye düşünmekteyim. Yerli üretim arttırılmak isteniyorsa ve yurtdışında da rekabet piyasında da yer edinmek istiyorsa kamu Ar-Ge yatırım paylarını arttırmalıdır...* (K5)'.

3.5.2. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasında Geliştirilen İş Birlikleri

Katılımcıların çoğunluğu fikir beyan etmişlerdir. Teknoloji sağlayıcı firmalarla oldukça fazla iş birliklerinin olduğunu bunun içinde birçok desteklerin olduğu vurgulanmıştır. Katılımcıların belirttiği ifadeler; '*Cumhurbaşkanlığı tarafından komite oluşturuldu. Bundan sonra ki süreçlerde ortak iş birliği profili geliştirilerek hayata geçecek ve devam edileceğini söyleyebiliriz...* (K1)', '*... Oldukça fazla işbirliği imkanları mevcut aslında iyi kullanılsa işte kalkınma ajansı desteklerinden tutun, KOSGEB destekleri, Sanayi Bakanlığındaki SANTEZ destekleri, KÜSİB den, Stratejik ürün belirme işbirliklerine kadar, fuar desteklerinden, araştırmacı desteklerine kadar çok farklı alanlarda çok farklı branşlarda destekler bulunmaktadır ve bu destekler sayesinde çok fazla işbirlikleri de kurulabilmektedir...* (K5)', '*Bizim belirlediğimiz formatlar da rapor verebilirler, bilim insanlarıyla bize rapor üretme konusunda işbirlikleri kurmaya çalışıyoruz...* (K6)'.

Katma Değer Sağlama

Katılımcılardan iki kişi katma değer sağlamak için fikir beyan etmişlerdir. Katma değer sağlama konusunda ileri teknoloji üreten firmalar aracılığıyla yerlileşerek ivme kazanmamız gerektiği vurgulanmıştır. Katılımcıların ifadeleri şu şekildedir; '*Sağlık teknolojisi açısından katma değeri yüksek (100 bin $ üzeri) nano teknoloji ürünler ve teknolojiyi ihraç edebileceğimiz tıbbi görüntüleme ve biyo teknoloji(aşılar) alanında uygulamalara ihtiyacımız bulunmaktadır bu konuda iş birlikleri geliştirilerek yerli üretimi arttırıp ülkeye katma değerli teknoloji sağlayabiliriz...* (K3)', '*10 yıllık hedef doğrultusunda 3 yıl teknoloji üretimini yaptıktan sonra yerelleştirip Türk malı oranını arttırarak daha fazla ülkeye ihraç yapıp piyasada bulunmak istiyoruz ve ülkeye katma değer sağlayacağını düşünüyoruz...* (K2)'.

Teknoloji Transferi

Katılımcılarda iki kişi teknoloji transferine değinmiştir. Yüksek teknolojiler yani katma değeri yüksek olan teknolojilerden teknoloji transferi gerçekleştirilerek iş birliklerinin bulunulduğunun altını çizmiştir. Katılımcıların ifadeleri şu şekilde; '*Yüksek teknolojilerde katma değer yüksek olan ürünlerde teknolojisi transferleri yapıldı bir ortak iş birliği profili geliştirilerek hayata geçirildi özellikle ilaçlar konusunda önemli iyileştirmeler yapıldı...* (K1)', '*Bakanlık olarak bizim istediğimizde Türkiye'nin herhangi bir yerinde bir fabrika kurulsun 2-3 yıl sonra Türkiye de fikir gelişmeye başlasın ülkemizde yoğun kullanılan 5 teknoloji cihazı (MR, BT, ultrasyon, hasta başı monitör, dijital röntgen) üretilebilsin. Peki bunu nasıl yapacağız? yani Siemens, GE gibi global firmalar bir fikir üretiyor o ürettiği fikri gönderiyor sen bu fikre uygun bir magnet yapıp daha sonra parçalar birleştiriyor ama ürünün dizaynını gene fikir sahibi üretici yapıyor. Böylece marka hakkı olmuş oluyor ve bunu yayınlayarak piyasaya sürebiliyor teknoloji transferini bu şekilde modellemeye çalışmaktayız...* (K2)'.

Garantili Alım

Katılımcıların ikisi garantili alım hakkında fikir beyan etmişlerdir. Katılımcılardan biri garantili alımla iş birliklerinin kurulacağına diğerinin ise garantili alım ile değil devlet eliyle kaliteli ürün üretilmesi adına iş birlikler kurulması gerektiğine vurgu yapmışlardır. Katılımcıların ifadeleri şu şekildedir; '*Firmaların yetkinliğinin belirlenmesi, hangi alanlarda kapasite ve kabiliyetleri varsa alım garantisi yöntemiyle iş birlikleri kurulabileceğine inanıyorum…* (K3)', '*… Devletin rolü ben alım garantisi vermekten çok kaliteli ürünün üretimine yönelik olması gerekliliğini savunuyorum.* (K4)'.

3.5.3. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasında Teşvikler

Katılımcılardan iki kişi teknolojiden faydalanabilmek adına teşvikler verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Belirtilen ifadeler ise; '*Şirketlerin teşvikler yoluyla yararlanması sağlanmalıdır, yeterli girişimci olmadığı için özel şirketler buraya yönelebilir boş ve bakir bir alan kurumsal bir yapıyla destek verilmelidir diye düşünüyorum...* (K4)', '*Türkiye' de olup yerel ürün çıkaran az da olsa firmalar mevcut bu firmalarda talep ediyor ki şu kadar ürün ürettik bize teşvik verirseniz yerelliğimiz %50-60 çıkarabiliriz. Onlara devlet eliyle teşvikler verilip yerelleşmeye hız katabiliriz düşüncesindeyim…* (K2)'.

Yerli Üretim

Katılımcıların geneli yerli üretim için fikir beyan etmiştir. '*… Türkiye de üretilen bir ürünü mutlaka pazar payıyla düşünülmesi örn; Kafkaslar, Ortadoğu hatta Bakanları düşünün gibi yani ihraç üzerine kurulu bir mantıkla iş birliği yürütmek istenmekte, teknoloji transferiyle de Türk malı üretimine başlanılması planlanmakta ve dünyaya ihraç edeceğiz böylelikle yerli üretimi arttırmış olacağız diye düşünüyorum.* (K2)', '*İlaç tarafından yerli üretimin kapasitesi, ithal ilaç getiren firmalara verilen belirli süreler zaafın da üretimi yap, geri ödeme kapsamında ol ve üretim sisteminde kal yoksa geri ödeme sisteminde pasifleneceksin denildi bu süre zaafın da o firmalar Türkiye'de ki mevcut ürün üreticileriyle işbirlikçilik yapılarak ilaçlarını Türkiye de üretme yollarını aradılar bu şekilde bir yerlileşme süreci başlatıldı bu başlayan sürece biz tıbbi malzemelere de sarf malzemeleri de yansımasını devam ettirmek istiyoruz ve bu yönde çalışmalar devam etmekte…* (K1)'.

3.5.4. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasında İnovasyon

Katılımcılardan biri inovasyon üzerine ifadeler beyan etmiştir. İnovatif teknolojiyi girişimci firmalarla ve şirketlerle sağlanacak iş birlikleri sayesinde ülkemize girebileceğini vurgu yapmıştır. Katılımcının ifadesi şu şekildedir; '*İnovatif teknolojiyi kamu eliyle özellikle ilaçlarda kamu niteliğindeki meslek kuruluşlarıyla sivil toplum kuruluşları aracılığıyla ülkemize girebilmesine imkan sağlamakta yurtdışı ilaç temini bunun en güzel örneğidir. Bunların dışında da zaten girişimci firmalar olacak ki yeni ürünler ülkemize gelebilsin diye düşünmekteyim…* (K5)'.

3.5.5. Türkiye'de Sağlık Teknolojisinden Faydalanılmasında Metodoloji

Katılımcılardan biri ST faydalanma konusunda belirli metodolojinin olmadığını yetersizliklere ve yerlileşememeye vurgu yapmıştır. Katılımcıların ifadeleri şu şekildedir; '*Firmaların yetkinliğinin belirlenmesi, hangi alanlarda kapasite ve kabiliyetleri varsa alım garantisi yöntemiyle bu alanlardaki inovasyonları takip edilerek kazandırılması hem bakanlığımıza ve ülkemize ihtiyacımızın sağlanması hem de bu üretilebilen ürünlerin ihracatının da değerlendirilmesi önem arz etmekte çünkü belli bir metot çerçevesinde faaliyetlerini sürdürmesi gerektiğini düşünüyorum…* (K3)'.

4. TARTIŞMA SONUÇ VE ÖNERİ

Çalışma sonucunda ulaşılan verilere göre katılımcılar genel anlamda sağlık teknolojilerinin kullanımı konusunda Türkiye'yi iyi bir düzeyde görmekteler ayrıca Türkiye'nin diğer gelişmekte olan ülkelerin çoğundan önde olduğuna da dikkat çekmişlerdir. Bunun yanı sıra sağlık teknolojilerinin üretimi konusunda da çoğu üretimin küçük sarf malzemeler ve basit- orta düzey teknolojiler üzerine olduğunu yüksek ve inovatif teknolojilerinse ithal edilerek dışa bağımlı olunduğuna vurgu yapmışlardır. Türkiye'nin teknoloji alanındaki gelişimi için ise üniversite, sanayi, enstitüler kuruluşlarla devlet eliyle destek sağlaması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Literatür incelendiğinde Türkiye'de oldukça az sayıda tıbbi cihaz üretimi yapılmaktadır. Bunun nedeni ise yerli üretim yapan üreticiler genel anlamda üst düzey teknolojilerden ziyade bandaj, enjektör, anestezi cihazları gibi orta ve düşük teknoloji gerektiren ürünlerin üretimine odaklanmış olmalarıdır (Sargutan, 2009). Katılımcıların genel anlamda Türkiye'nin sağlık teknolojilerinin üretimi ve kullanımı konusundaki genel durumuna hakim oldukları ve sağlık teknolojileri anlamında literatürle paralel yönde fikir beyan ettikleri söylenebilir.

Türkiye' de gerçekleştirilmiş olan ve gerçekleştirilmeye devam eden STD uygulamaları ile ilgili olarak genel anlamda satın alma, rapor oluşturma, uzmanlaşma, ödeme sistemleri ve periyodik değerlendirme aşamalarını örnek veren katılımcılar devletin teknolojilerle ilgili yerlileşme konusu üzerinde sıkça durduğunu ve STD uygulamalarının bu ışıkta değer kazanacağını vurgulamışlardır. Ayrıca katılımcılar STD' nin yapısal bir karmaşıklık içinde olduğunu eskiden hastane tabanlı STD biriminin var olduğunu fakat son dönemde bu birimin kapatıldığını STD' nin merkezden yürütüldüğüne değinmişlerdir. "Türkiye'deki Resmi STD kuruluşları" incelendiğinde; Türkiye'de STD' nin, 2012 ve 2018 yıllarında kurulan üç ulusal STD yapısı ve bir adet Hastane Tabanlı STD birimi ile resmileştirildiği görülecektir ve resmi olarak 15 projeye ait STD raporu yayımlanmış ve beş proje ise ulusal düzeyde devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı bünyesindeki STD daire başkanlığı, dört adet tamamlanmış ve beş adet devam eden ulusal STD projesine sahipken, TİTCK beş adet tamamlanmış ulusal STD projesine sahiptir. ANHTA ise, dört hastane tabanlı STD raporu yayınlamasının yanında, iki adet devam eden projesi bulunmaktadır (Kahveci vd., 2017).

Katılımcılar genellikle STD' nin ülkemiz adına yeni bir kavram olduğuna ve pozitif yönde ilerleme sağlanacağına yönelik bakış açılarına sahiplerdir. Kahveci ve arkadaşları (2017) bu konuyla ilgili, STD' nin günümüz için nispeten yeni bir konu olduğuna ancak buna rağmen STD' nin olumlu bir etkisinin olduğuna vurgu yapmıştır. Bunun yanı sıra gelecekte STD' nin politika belirleyicilere, yatırımların değerini artırmak için yol gösterici bir rol oynamasının beklendiğine dikkat çekmişlerdir.

Sağlık teknolojilerinin %85 oranında ithal olduğu tüm katılımcılar tarafından vurgulanmıştır. Bu noktadan hareketle ülkede üniversite, sanayi ve enstitülerle iş birlikler arttırılarak; teknoloji üretimi konusunda global ve girişimci firmalarla anlaşmalara gidilip kaliteli ürün üretimi için, Ar-Ge ve Ür-Ge yatırım payları artırılıp teşvikler sağlanmalıdır. 10 yıllık Türkiye hedefleri arasında olan sağlık teknolojisinde yerlileşme ve %60 üzerinde Türk mali üretmek için fabrikalaşma yoluna gidilmeli STD bağlamında ise profesyonel insan kaynağı yetiştirilerek politika yapıcılara daha sık raporlama yapıp maliyet etkililik analizlerinde daha fazla çalışmalar yapılıp kanıt sunarak hangi maliyet etkin teknolojiler kullanılması gerekliliği adına önerilerin çoğaltılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Banta D, 2009. What is technology assessment? International journal of technology assessment in health care, 25(1), 7-9. doi:10.1017/S0266462309090333

2. Büyüköztürk Ş, Çakmak, E.K., Akgün, Ö.E., Karadeniz, Ş. ve Demirel, F. (2014). Bilimsel araştırma yöntemleri. Pegem Akademi. Ankara, 13. Baskı, 18-22. doi:10.14527/9789944919289
3. EUnetHTA, 2013. The European medical technology industry in figures. Brussels: MedTech Europe.
4. Günay D, 2017. Teknoloji Nedir? Felsefi Bir Yaklaşım. Journal of Higher Education and Science/Yükseköğretim ve Bilim Dergisi, 7(1), 163-166. doi:10.5961/jhes.2017.194
5. Kahveci R, Dilmaç E, 2013. Hastane Tabanlı Sağlık Teknolojileri Değerlendirme Rehberi, Ankara, ANHTA, p. 6-7.
6. Kahveci R, Koç EM ve Küçük EÖ, 2017. Health technology assessment in Turkey. International journal of technology assessment in health care, 33(3), 402-408. doi:10.1017/S0266462317000289
7. Kahveci R, ve Tokaç M, 2010. Kanıta Dayalı Sağlık Politikası ve Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 30(6), 2020-2024. doi:10.5336/medsci.2009-14686
8. Kanavos P, Üstel İ ve Costa-i-Font J, 2005. Türkiye'de ilaç geri ödeme politikası. In (pp. 163): Sağlıkta Umut Vakfı (SUVAK). Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/48909650.
9. Kıncal RY, 2010. Bilimsel araştırma yöntemleri: Nobel Yayın Dağıtım.
10. Merriam SB, 2013. Nitel araştırma: Desen ve uygulama için bir rehber: Nobel Yayıncılık.
11. Öztürk, K, Şahin, GM. (2018). Sağlıkta Bilimsel Karar Verme Aracı Olarak Sağlık Teknolojisi Değerlendirme (Health Technology Assesment). TÜBİTAK-TÜSSİDE Sağlık Ekonomisi ve Yönetimi Ar-Ge.
12. Öztürk N, Tozan ve Vayvay Ö, 2016. Comprehensive Needs Analysis For Health Technology Assessment Studies and Improvement Proposal. Eurasian Journal of Health Technology Assessment, 1(1), 69-76.
13. Sargutan AE, 2009. Türkiye'de Tıbbi Cihaz ve Malzeme Üretimi, İstanbul, İstanbul Ticaret Odası, p.31-220.
14. Ünal M, 2016. Tıbbi Cihaz Sektör Raporu (Ar-ge Bülten 2016 Mayıs-Haziran-Sektörel). İzmir, İzmir Ticaret Odası. Erişim Tarihi; 02.01.2019, Erişim Adresi; http://izto.org.tr/demo_betanix/uploads/cms/yonetim.ieu.edu.tr/6427_1480061130
15. WHO, 2017. Health Technology Assessment in WHO, Erişim tarihi 15.11.2018. Erişim adresi, http://www.who.int/medical_devices/assessment/history.pdf?ua=1 .
16. WHO, 2011a. Health Technology Assessment of Medical Devices. WHO Medical Device Technical Series. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
17. WHO, 2011b. Needs Assessment for Medical Devices. Who Medical Device Technical Series. Geneva, Switzerland, World Health Organization
18. Yıldırım A ve Şimşek H, 2013. Sosyal bilimlerde nitel arastirma yöntemleri (10. Bs.). Ankara: Seçkin Yayıncılık.

Akut İskemik İnme Hastalarında Acil Servis Yönetimi

Utku Murat KALAFAT[1]

CHAPTER 38

[1] Uzman Dr., SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

İnme; Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, genellikle bir kan damarının yırtılması ya da pıhtı ile tıkanması sonucunda beyin dokusuna kan akımının kesilmesi ya da azalmasıdır. İnmelerin genellikle %85'i iskemik, %15'i hemorajik olarak sınıflandırılır. İnme oluşumunda etkili risk faktörleri değiştirilemez ve değiştirilebilir olarak iki gruba ayrılabilir. Değiştirilemez risk faktörleri arasında; 55 üzeri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk ve genetik faktörler sayılabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında ise; hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, sigara kullanımı ve alkol vardır (1,2).

İnme vakalarının tanı ve yönetiminde en önemli kısımlardan birisi de anamnezdir. "Hastanın şikayetlerinin saat kaçta başladığı, en son ne zaman normal görüldüğü ya da ne zaman uyuduğu" gibi sorulara yanıt aranması gerekir. Fizik muayenede; öncelikle hastanın havayolu, solunum ve dolaşımı değerlendirilir. Yatak başı kan şekeri ölçümü ve kısa bir nörolojik muayene sonrası inmeden şüphelenilen hastanın hızlıca görüntülemeye gönderilmesi gerekir. Hastaya 20 dakikadan kısa sürede bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi ve 45 dakika içinde yorumlanması önerilmektedir. İnme hastalarının bir saat içinde trombolitik tedavi başlanması 3 saat içinde inme ünitelerine yatışları gerekmektedir (1,3-6).

İnme değerlendirmesinde hastaların başvurusunda kullanılan en önemli skorlamalardan birisi modifiye Rankin skalasıdır. Bu sınıflamaya göre, hastanın tamamen normal olması sıfır puan iken, semptomlar olmasına rağmen iş görmezlik olmaması 1 puan, hafif iş görmezlik olması (tüm aktiviteleri yerine getiremez ancak yardımsız yaşayabilir) 2 puan, orta derecede iş görmezlik olması (desteksiz yürüyebilir ancak diğer aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır) 3 puan, orta-ağır derecede iş görmezlik (desteksiz yürüyemez ve diğer aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır) 4 puan ve ağır iş görmezlik yani yatağa bağımlılık ve sürekli bakıma ihtiyacı olma durumu 5 puan ile puanlandırılmıştır. Modifiye Rankin skalası hem tedavi kararı öncesi hem de tedavinin etkinliğinde kullanılmaktadır. İnme ciddiyet sklalarından birinin kullanılması akut iskemik inme kılavuzunda önerilmektedir (özellikle NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)) (1,7,8).

İnme vakalarının görüntülemesinde; kontrastsız beyin BT, nöro BT anjio, difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), perfüzyon MRG ve dijital substraksiyon anjiografi (DSA) kullanılabilir. Kontrastsız beyin BT; hemorajik inme için %100 sensitiviteye sahiptir, iskemik-hemorajik inme ayrımında kullanılır ve trombolitik tedavi kararı için fizik muayene ile birlikte yeterli görüntüleme yöntemidir. Nöro BT anjiografi %95'e yakın sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Difüzyon MRG ise, iskemik inme tanımada %90-100 sensitiviteye sahiptir. DSA; damar görüntüleme de altın standarttır ve hem tanı hem de tedavide kullanılabilir. Eğer hastanın tedavisini difüzyon ve perfüzyon MRG, nöro BT anjio gibi tetkikler geciktiriyorsa hasta için zararlı kabul edilerek çekilmesi önerilmez (1,9,10).

İskemik inme vakalarının yönetimi ile ilgili 2018 yılının başlarında yeni bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuzda; inme ve geçici iskemik atak vakalarının erken tanınması ve erken müdahale üzerinde durulmuştur. Ambulansın erken yönlendirilmesi ve hastanelerin önceden bilgilendirilmesi gereklidir. Hastaların gerekli medikal destek tedavisi, intravenöz trombolitik tedavi, endovasküler revaskülarizasyon, antitrombotik tedavi, inme merkezleri ve rehabilitasyon tedavilerinin planlanması önerilmektedir (1,11).

İskemik inme vakalarında intravenöz trombolitik kararı için; hastanın yaşının 18'den büyük olması, nörolojik defisitin saptandığı klinik tanı, semptomların başlangıcından trombolitik tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin 4,5 saatten az olması ve bilgisayarlı beyin tomografide kesinlikle kanama saptanmamış olması gereklidir. Trombolitik tedavisi için belirlenen kontrendikasyonlar ise; son 3 ayda inme ya da ciddi kafa travma, intraserebral hematom öyküsü, arteriyovenöz malformasyon ve anevrizma ya da subaraknoid kanama (SAK) öyküsü olması, tedaviye rağmen sistolik kan basıncının 185 mmHg veya diyastolik kan basıncının 110 mmHg'dan yüksek seyretmesi, kan basıncının gereken sınıra çekilmesi için agresif tedavi ihtiyacı, hızlı düzelen nörolojik defisit, minör defisit, koma

hali olması, son 3 ayda geçirilmiş ST yükselmeli myokard enfarktüsü, SAK düşündüren bulgular, son 14 günde majör cerrahi, son 21 günde gastrointestinal veya genitoüriner kanama, inme başlangıcında nöbet, son 7 günde baskı uygulanmaz yerde arteriyel girişim, aPTT yüksekliği (1.5x normal), PT değerinin 15 sn'den uzun, INR'nin 1.7'den yüksek olması, trombosit sayısının 100.000/mm^3'den yüksek olması, kan şekerinin 400 mg/dl'den yüksek veya 50 mg/dl'den düşük olması, bilgisayarlı tomografide orta serebral arter sulama alanının üçte birinden fazlasının etkileyen enfarkt bulguları olması ve hastanın yaşının 80 üzerinde olmasıdır. İntravenöz trombolitik ajan olarak rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) alteplazdır. Hastaya uygulanacak doz; hastanın kilogram ağırlığı ve 0.9 katsayısının çarpımı ile elde edilir. Verilecek dozun %10'u bolus olarak, kalan ilaç 1 saatte infüzyon olarak verilir. Hastalara asetil salisilik asit (ASA) 160-300 mg oral yoldan verilmesi önerilir. Antikoagülan tedavinin akut iskemik inme tedavisinde yeri yoktur (1,12-14).

İnme hastalarına medikal destek tedavisi verilmesi önerilmektedir. Bu destek tedavinin içinde, hastaların hipoksisi mevcut ise (oksijen saturasyonu %94'ten düşük ise) oksijen tedavisi verilmesi, hiperglisemi mevcut ise gerekli insülin tedavisi, hipertermi var ise ateş odağı ve gerekli tedavilerin verilmesi önerilmektedir (1,15,16). Hipertansif hastalarda eğer trombektomi veya trombolitik tedavi uygulanmayacak ise; kan basıncı 220/120 mmHg'dan düşük olan akut iskemik inme hastalarında 48-72 saat içinde kan basıncının düşürülmesinin faydası olmadığı belirtilmiştir. Kan basıncı 220/120 mmHg veya daha yüksek ise, ilk 48-72 saat için kan basıncını %15 düşürmek uygun olabilir. Trombolitik tedavi verilecek inme hastalarında ise, kan basıncı ilaç verilmeden önce 185/110 mmHg, ilaç verilirken ve verildikten sonraki 24 saat içerisinde 180/105 mmHg ve altında tutulmalıdır. Mekanik trombektomiye giden hastalarda prosedür süresince ve 24 saat kan basıncını 180/105 mmHg'nın altında tutmak uygundur. Reperfüzyon tedavisi için uygun hipertansif hastalarda (kan basıncı 185/110 mmHg'dan yüksek), labetalol 10-20 mg intravenöz (1-2 dakikada) uygulanabilir ve bir kez daha tekrarlanabilir veya nicardipine 5 mg/saat intravenöz verilebilir ve doz her 5-15 dakikada bir 2.5 mg/saat arttırılabilir (maksimum doz: 15 mg/saat) veya clevidipine 1-2 mg/saat intravenöz başlanabilir ve doz her 2-5 dakikada bir iki katına çıkarılabilir (maksimum doz: 21 mg/saat). Bu antihipertansif tedaviler dışında hidralazin ve enalaprilde tedavide düşünülebilir. Eğer tedaviye rağmen kan basıncı 185/110 mmHg'dan aşağıya düşürülemez ise alteplaz tedavisi verilmez. Eğer hastanın kan basıncı reperfüzyon tedavileri için uygun ise alteplaz başlangıcından itibaren 2 saat boyunca her 15 dakikada bir, 6 saat için her 30 dakikada bir ve 16 saat boyunca her saat kontrol edilir (1,13,17,18).

Bu kılavuzda özellike trombektomi üzerinde durulmaktadır. İnme başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar için trombektomi düşünülmelidir:

- İnme öncesi modifiye Rankin Skalası (mRS) skoru 0 ila 1,
- Neden olan tıkanıklığın internal karotid arter veya orta serebral arter segment 1'de (M1) olması,
- Yaşın 18'den büyük olması,
- NIHSS skorunun 6 veya daha yüksek olması ve
- Alberta İnme Programı Erken BT Skorunun 6 veya daha yüksek olması.

Bu kriterlere ek olarak, internal ya da orta serebral arter proksimal tıkanıklığı, klinik ile infarkt volümünün uyumsuzluğu ya da perfüzyon/difüzyon uyumsuzuğu olan hastalarda 24 saate kadar trombektomi önerilmektedir. Ayrıca hastaların en hızlı şekilde inme ünitelerine yatırılması ve inme rehabilitasyonunda multidisipliner yaklaşım önerilmektedir (1,3,4).

REFERANSLAR

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2018;49(3):e46-e110.
2. Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines–Stroke. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6:262–269.
3. Jovin TG, Saver JL, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A, Baxter B, Gupta R, Lopes D, Jansen O, Smith W, Gress D, Hetts S, Lewis RJ, Shields R, Berry SM, Graves TL, Malisch T, Rai A, Sheth KN, Liebeskind DS, Nogueira RG. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. Int J Stroke. 2017;12(6):641-652.
4. lbers GW, Lansberg MG, Kemp S, Tsai JP, Lavori P, Christensen S, Mlynash M, Kim S, Hamilton S, Yeatts SD, Palesch Y, Bammer R, Broderick J, Marks MP. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3). Int J Stroke. 2017;12(8):896-905.
5. Target Stroke Phase II website http://www.strokeassociation.org/ STROKEORG/Professionals/TargetStroke/Target-Stroke-Phase-II_ UCM_469859_Article.jsp#. Wk1CBd-nF3g. Accessed January 3, 2018.
6. Aghaebrahim A, Streib C, Rangaraju S, Kenmuir CL, Giurgiutiu DV, Horev A, Saeed Y, Callaway CW, Guyette FX, Martin-Gill C, Pacella C, Ducruet AF, Jankowitz BT, Jovin TG, Jadhav AP. Streamlining door to recanalization processes in endovascular stroke therapy. J Neurointerv Surg. 2017;9:340–345.
7. Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. Cerebrovasc Dis. 2006;22:389– 395.
8. Lyden P, Raman R, Liu L, Emr M, Warren M, Marler J. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues. Stroke. 2009;40:2507–2511.
9. Vagal A, Meganathan K, Kleindorfer DO, Adeoye O, Hornung R, Khatri P. Increasing use of computed tomographic perfusion and computed tomographic angiograms in acute ischemic stroke from 2006 to 2010. Stroke. 2014;45:1029–1034.
10. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet. 2007;369:293–298.
11. Xian Y, Xu H, Lytle B, Blevins J, Peterson ED, Hernandez AF, Smith EE, Saver JL, Messe SR, Paulsen M, Suter RE, Reeves MJ, Jauch EC, Schwamm LH, Fonarow GC. Use of strategies to improve doorto-needle times with tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke in clinical practice: findings from Target: Stroke. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003227.

12. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2016;47:e262]. Stroke. 2016;47:581–641.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44:870–947.
14. Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2014:CD000029.
15. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, Gray R; Stroke Oxygen Study Investigators and the Stroke Oxygen Study Collaborative Group. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318:1125–1135.
16. Saxena M, Young P, Pilcher D, Bailey M, Harrison D, Bellomo R, Finfer S, Beasley R, Hyam J, Menon D, Rowan K, Myburgh J. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. Intensive Care Med. 2015;41:823–832.
17. Butcher K, Christensen S, Parsons M, De Silva DA, Ebinger M, Levi C, Jeerakathil T, Campbell BC, Barber PA, Bladin C, Fink J, Tress B, Donnan GA, Davis SM; for the EPITHET Investigators. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. Stroke. 2010;41:72–77.
18. Liu K, Yan S, Zhang S, Guo Y, Lou M. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis. Transl Stroke Res. 2016;7:186–191.

Biyofilm Takabasının Endodontide Önemi ve Rutin Endodontik Tedavilerde Yönetimi

Melis YILMAZ[1]

CHAPTER 39

[1] Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

GİRİŞ

Bakterilerin mikrobiyal topluluk oluşturma yetenekleri ile tüm çevrelerde canlılıklarını devam ettirebildikleri kabul edilmektedir (Holliday, 2011). Aslında doğadaki mikroorganizmaların büyük çoğunluğu metabolik olarak entegre toplulukların veya biyofilm katmanlarının birer üyesi olarak fonksiyon görmekte ve büyümektedirler (Baumgartner & Xia, 2003; Costerton, 2007).

Biyofilm katmanı; bakterilerin ürettikleri ekstrasellüller polisakkaritler, ekstrasellüler DNA (eDNA) ve ekstrasellüler protein matriksinin içerisine gömülü halde oldukları ve bir yüzeye tutunmuş çok iyi organize olmuş bir yapıdır (H.-C. Flemming et al., 2016; Vert et al., 2012). Biyofilm oluşturma yetenekleri bakterilerin virulans faktörü olarak tanımlanmaktadır ve insan vücudunu etkileyen enfeksiyonların %65-80' inden biyofilm enfeksiyonlarının neden olduğu bilinmektedir (Hall-Stoodley, Costerton, & Stoodley, 2004). Biyofilm; bazen çok katlı bazen de tek katlı olabilmektedirler. Çok katlı olan biyofilm tabakasındaki hücreler; hücre-hücre bağlantısında veya hücre-hücre bağlantısı ve hücre-yüzey bağlantısının her ikisinde de olabilir. Tek katlı biyofilmlerde ise substrata direkt temasta ya da substratın olmadığı durumlarda hareketli olabilirler (Konopka, 2009). İçerdiği bakteri türü sayısı ve hücre sayısı (10^8-10^{11}) ile biyofilm tabakası oldukça kompleks bir sistemdir (Balzer, Witt, Flemming, & Wingender, 2010; Morgan-Sagastume, Larsen, Nielsen, & Nielsen, 2008).

Ağız ortamında tükürük içinde bulunan plantonik organizmaların biyofilm organizasyonu için primer olarak kaynaklık ettiği (Mohammadi, 2008) ve biyofilmlerin genellikle devital dişlerin kök uçlarında olduğu düşünülmektedir. Biyofilmin doğal yapısı içindeki mikrobiyal toplulukların anti-mikrobiyal ajanlar tarafından yok edilmesinin zor olduğu bilinmekle beraber ilkel biyofilmin doğasındaki mikroorganizmaların da neden anti-mikrobiyal ajanlara karşı dirençli olduğu henüz anlaşılamamıştır (Weaver, Webber, Hickson, Abraham, & Close, 2015). Biyofilm içinde büyüyen mikroorganizmaların plantonik formlarına göre 2-1000 kat daha dirençli olduğu bilinmektedir (H. C. Flemming, 2010).

Kök kanal sisteminin karmaşıklığı ve çeşitliliği ile beraber biyofilm takabasının bu çok çeşitli doğası da bu sistemin dezenfeksiyonunu hayli zorlaştırmaktadır (Prasanna Neelakantan et al., 2017). Enfekte kök kanalından mikroroganizmaların elimine edilmesi veya sayısının azaltılması için çeşitli irrigasyon tekniklerinin, farklı irrigasyon rejimlerinin ve de kanal içi medikamentlerin kullanılması gibi birçok sayısız yöntem tanımlanmıştır (Byström & Sundqvist, 1981). Bu yöntemlerin biyofilm takabasına etkisi ilerleyen bölümlerde anlatılacaktır.

Endodontik Mikrobiyoloji de Biyofilm Takabasının Yeri

Steril ortamda gelişmeye başlayan endodontik enfeksiyonların ilerleyen aşamalarında; oral kavitede varlığı saptanmış olan 13 ana grup ve 700 çeşit bakteriden 9 ana gruba mensup 400 bakterinin varlığı gösterilmiştir. *Actinobacteria, Firmicutes, Synergistes, Spirochaetes, Fusobacteria, Proteobacteria, TM7, SR1, Bacteroidetes* olmak üzere bu 9 ana gruba mensup 400 çeşit mikrobiyal tür/filotip enfekte kök kanalları enfeksiyonlarında saptanmıştır (Holliday, 2011).

Çürük ve periodontal hastalıklar gibi apikal periodontitisin de biyofilm kaynaklı bir hastalık olduğu bilinmektedir. Morfolojik çalışmalar primer endodontik enfeksiyonlarda çubuklar, koklar, spiroketler ve flamentlerin varlığını göstermektedirler (Sen, Piskin, & Demirci, 1995) (Siqueira Jr, Rôças, & Lopes, 2002).

Primer endodontik enfeksiyonların nedeni gr(-) bakteriler ve biyofilmlerdir. Bu enfeksiyonlarda yer alan mikroorganzima topluluğu; dentin duvarlarına ve biyofilmin içerisinde bulunan aynı ve farklı morfolojilerdeki bakterilere agrede olmuş bakteriler ve ana kana-

la komşu sıvı kısmına asılı duran planktonik hücrelerden oluşmaktadır (Molven, Olsen, & Kerekes, 1991; Siqueira Jr et al., 2002). Ayrıca ana kanal ile ilişkili lateral kanallar ve istmuslar biyofilm içinde organize olmuş bakteriyel hücreler ile tıkalı olabilmektedirler (Nair, Henry, Cano, & Vera, 2005).

Sekonder/persiste enfeksiyonlarda ve başarısız olmuş tedaviler de ise mikrobial flora; pH'ın yüksek ve besinlerin sınırlı olduğu zor koşullarda hayatta kalmayı başaran mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Enterokoklar, Streptokoklar, Laktobasiller, Aktinomiçesler ve Fungiler (Candida) gibi belli türlerin sekonder/persiste enfeksiyonlarda prevelansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle persiste apikal periodontitisli vakaların bir çoğunda en çok görülen mikrorganzimanın *E.fecalis* olduğu tespit edilmiştir (Love, 2001).

Biyofilm Takabasının Özellikleri

Biyofilm içindeki bakteriler biofilm takabasının ekstrasellüler matriksinin sağladığı koruma ile bu ortamda yaşayabilmekte, büyüyebilmekte ve üreyebilmektedirler. Bu yapı besinlerin yakalanmasına olanak sağlamakta ve aynı veya farklı türden çeşitli bakterilerin arasında metabolik işbirliğine izin vermektedirler (Prasanna Neelakantan et al., 2017).

1. Biyofilm Bakterilerinin Çevresel Tehditlerden Korunması

Bakteriler kapsül gibi hücresel yüzey yapılar ve ekstrasellüler polisakkaritler gibi sekresyonlar üreterek kendilerini pH değişimleri, osmotik şok, UV radyasyonu ve dessikasyondan koruma yeteneğine sahiptirler. Ayrıca ekstrasellüler matriks zararlı maddelerin mikroorganizmalara diffüzyonunu engellemektedir (Davey & O'toole, 2000).

2. Antimikrobiyallere Karşı Geliştirilmiş Tolerans

İlaçların uzun dönemli kullanımı mikroorganizmaların gen ekspresyonlarını da değiştirerek ilaçlara karşı direnç kazanmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak; rezistan genlerin transferi ile antimikrobiyal ajanlar etkisiz hale gelmektedir (Davey & O'toole, 2000) . Hücrelerin ekstrasellüler matriksi β-laktamaz gibi hücre dışı enzimler salgılayarak β-laktam antibiyotiklerini inaktive etmektedir. (Portenier, Waltimo, Ørstavik, & Haapasalo, 2005). Anti-mikrobiyallere karşı olan direncin başka bir nedeni ise; biyofilm yüzeyindeki oksijenin bakteriler tarafından tamamen tüketilmiş olsa bile komünün derinlerindeki anaerobik hücrelerin yaşamaya devam etmesidir (Gerdes & Semsey, 2016). Herhangi bir bakteri grubuna dahil olabilen ve antimikrobiyal ajanlar tarafından öldürülmeye karşı çok dirençli olan bu alt-grup 'Dirençli Bakteriler' olarak bilinmektedirler (Kaldalu, Hauryliuk, & Tenson, 2016).

3. Quorum Sensing

Bakteriyel hücreler arasında küçük yayılabilir sinyal moleküllerinin serbest bırakılması ve algılanması yoluyla gerçekleşen bir iletişim sistemidir. Bakteriler arasındaki bu iletişim metodu bir bakterinin diğer bir bakteriye çevre koşullarını ileterek populasyonun tümünün tek bir davranış göstermesini sağlar. Bu etki sayesinde biyofilm içindeki bakteriler daha çok dirençli olmaktadırlar (Majumdar & Pal, 2017).

Quorum sensingin biyofilm oluşumunda etkili olduğu ve çevresel streslerle başa çıkabildiği bilinmektedir (Lillicrap et al., 2016). *E. faecalis*'in biyofilm içinde *Streptococcus gordonii* ve *Lactobacillus salivarius* türleri ile beraber yaşayabildikleri gösterilmiştir (Chávez de Paz, Davies, Bergenholtz, & Svensäter, 2015). Bunun bir nedeni de mono veya multi-tür biyofilmlerde bulunan *E.faecalis*'in hangi türle beraber yaşadığına bağlı olarak açlığa karşı olan direncinin değişken olması olabilir (Chávez de Paz et al., 2015). Ayrıca *E.faecalis*'in biyofilm oluşturma kabiliyetinin yanı sıra spesifik quorum sensing genlerinin eklenmiş olduğunu (örneğin, S-ribosilhomosistein liyaz [luxS]) belirtmek gereklidir (He et al., 2016).

Kök kanal sistemi içinde quorum sensing ve bunun inhibisyonunun çok fazla araştırılmamış olması şaşırtıcıdır. Gelecekteki araştırmalar, kök kanalı anti-biyofilm stratejileri quorum-sensing inhibitörlerinin kullanılmasına odaklanmalıdır (Prasanna Neelakantan et al., 2017).

Biyofilm Takabasının Uzaklaştırılması

Kök kanal tedavisinin ana amacı; tüm kök kanalının dezenfeksiyonudur fakat enfekte kök kanalından mikroorganizmaların ve biyofilm takabasının uzaklaştırılması çok karmaşık bir konudur. Çeşitli irrigasyon teknikleri, irrigasyon rejimleri ve kanal-içi ilaçlar kullanılarak kök kanalındaki mikroorganizmaların sayısının azaltılması için sayısız teknik denenmiştir (Kanisavaran, 2008).

Kök Kanalı İrrigantları

Bir kök kanal irrigantında olması gereken aşağıdaki 4 ana özelliği araştıran birçok çalışma yapılmıştır;

1. Antimikrobiyal aktivite
2. Periapikal dokulara toksik olmaması
3. Suda çözünürlüğü
4. Organik doku çözme kapasitesi (Kanisavaran, 2008)

Yapılan bu çalışmalar neticesinde endodontide ana irrigasyon solüsyonu olarak sodyum hipoklorit kullanılmaktadır. Sodyum hipokloritin kullanımına ilaveten son irrigasyonda ve sodyum hipoklorite alerjisi olan vakalarda klorheksidin kullanımı uygundur. Bu nedenle rutinde dental kiliniklerde kullanılan kök kanal irrigasyon solüsyonlarını ana irrigasyon solüsyonu (Sodyum hipoklorit) ve ilave irrigasyon solüsyonları diye ayırmak doğru olacaktır.

Sodyum Hipoklorit- Ana Kök Kanal İrrigasyon Solüsyonu

Güçlü bir proteolitik ajan olan sodyum hipoklorit Kimyager Henry Drysdale Dakin'in farklı solüsyonlarının enfekte nekrotik dokuda etkinliğini araştıran çalışmanın sonucunda ilk olarak sağlık alanında kullanılmaya başlanmıştır. 1.dünya savaşında kendisi ve Cerrah Alexis Carrel tarafından tamponlamış %0,5'lik formu ile açık yaraların dezenfeksiyonunda kullanılmıştır (Dakin, 1915; Mohammadi, 2008).

Sodyum hipoklorit yaygın spektrumlu hem gr(+) hem de gr(-) bakteriler üzerine etkili sporsidal, virisidal ve çok güçlü bir doku çözücü yeteneği olan proteolitik bir ajandır. Sekonder endodontik enfeksiyonlarda yaygın görülen *E.faecalis* ve fungilere karşı çok etkili bir kimyasaldır (Austin & Taylor, 1918; McDonnell & Russell, 1999). Bu özelliklerinden dolayı 1919 yılından beri dilüe edilmiş sodyum hipokloritin endodontide ana irrigan olarak kullanılmaktadır (Austin & Taylor, 1918). Ayrıca, sodyum hipoklorit solüsyonları hem ucuz ve kolay elde edilebilir hem de raf ömürlerinin uzun olması nedeniyle tercih edilmektedir (Frais, Ng, & Gulabivala, 2001).

Sodyum Hipokloritin Biyofilm Takabasına Etkisi

Sodyum hipokloritin enfekte kök kanallarındaki mikrobiyal biyofilmin yapısal bütünlüğünü bozabilen ve uzaklaştırabilen tek irrigant olduğu bilinmektedir (Mohammadi, 2008).

Bir irrigantın sekonder/persiste endododontik lezyonlarda etkili olabilmesi için bu lezyonlarda yaygın görülen *E.faecalis* ve Fungilere karşıda anti-miktobiyal etki göstermelidir. (Siqueira Jr & Sen, 2004)

Yapılan çalışmalarda sodyum hipokloritin antibakteriyel etkinliği açısından %1-5,25'lik konsantrasyonlarının arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiş olsa da, *E.faecalis*'in uzaklaştırılmasında yüksek konsantrasyonlarının daha çok etkili olduğu gösterilmiştir (Berber et al., 2006; Oliveira, Barbizam, Trope, & Teixeira, 2007; Vianna et al., 2004).

Yapılan bazı çalışmalar sodyum hipokloritin 15 sn-5 dk da tamamen anti-fungal aktivite gösterdiğini göstermişlerdir (Harrison, Wagner, & Henry, 1990).

İlave İrrigasyon Solüsyonları

1. Klorheksidin Glukonat (CHX)

Klorheksidin glukonat çok geniş antibakteriyel spektruma sahip bir antiseptiktir. Bu nedenle rutin dental tedavilerde plak kontrolü için ağız gargarası olarak ve enfekte kök kanallarında ve periodontal tedavide irrigant olarak kullanılmaktadır (Bernardi & Teixeira, 2015; Good, Karim, & Hussey, 2012). Kök kanalı irrigantı olarak % 2'lik konsantrasyonunun kullanımı önerilmektedir (Ercan, Özekinci, Atakul, & Gül, 2004; Zehnder, 2006).

Klorheksidin çok etkili bir antimikrobiyal olmasına rağmen sodyum hipoklorit gibi doku çözücü ve biyofilmin yapısal bütünlüğünü bozucu etkiye sahip değildir (Moorer & Wesselink, 2003; Okino, Siqueira, Santos, Bombana, & Figueiredo, 2004; Spratt, Pratten, Wilson, & Gulabivala, 2001). Bu nedenle ana kök kanal irrigantı olarak kullanımı uygun olmamasına rağmen son irigasyon solüsyonu veya kanal içi bir ilaç olarak kullanımı uygundur (Kanisavaran, 2008). Sodyum hipoklorite göre daha biyouyumlu olduğu için sadece sodyum hipoklorite alerjsi olan hastalarda ana irrigasyon solüsyonu olarak kullanımı önerilmektedir (Kanisavaran, 2008). Klorheksidinin çok önemli başka bir avantajı ise; katyonik yapıları nedeniyle tüm endodontik ajanlar arasında etkinliği en fazla süren ajan olmasıdır (Khademi, Mohammadi, & Havaee, 2006; Rosenthal, Spångberg, & Safavi, 2004). Konsantrasyonuna bağlı olarak, klorheksidinin antimikrobiyal etkinliğinin farklı çalışmalar ile 48 saatten ile 12 haftaya kadar sürdüğü gösterilmiştir (Rosenthal et al., 2004) (Khademi et al., 2006).

Klorheksidinin gr(-) bakterilerin dış hücre zarfının yapısal bir bileşeni olan endotoksini (lipopolisakarit) etkisizleştirmediği (Vianna et al., 2004) ve gr(+) bakterilere karşı gr(-) bakterilerden daha etkili olduğu bilinmektedirler. Bu nedenle gr(-) anaerobların baskın olduğu poli-mikrobiyal primer endodontik enfeksiyonlar yerine gr(+) bakterilerin etkili olduğu sekonder enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (Zehnder, 2006).

Klorheksidinin *E. faecalis* ve *C. Albicans*' a karşı etkinliği kanıtlanmıştır (Athanassiadis, Abbott, & Walsh, 2007). Bu önemlidir çünkü perisiste apikal periodontitisli ve endodontik tedavi görmüş dişlerin sıklıkla *E.faecalis* ve *C. albicans* ile enfekte olduğu bilinmektedir (Rosenthal et al., 2004).

Klorheksidine setremit eklenerek yapılan kök kanal irrigasyonu sonucunda bu iki ajanın ayrı ayrı kullanımına kıyasla *E.faecalis*'in yüksek oranda azalttığı gösterilmiştir (Arias-Moliz, Ferrer-Luque, González-Rodríguez, Valderrama, & Baca, 2010). Setremit, ekstrasellüler matriksi zayıflatarak klorheksidinin *E.faecalis*'e doğrudan etki etmesini sağlamaktadır. Sonuç olarak; daha fazla bakteri yok edilmektedir (Baca, Mendoza-Llamas, Arias-Moliz, González-Rodríguez, & Ferrer-Luque, 2011). Sekonder enfeksiyonlarda bu irrigantın kullamının yanında tedavilerin tek seans yerine iki seansta yapılması da önerilmektedir (Khademi et al., 2006) Kök kanallarının genellikle ilaçlandığı iki seanslı tedavilerde en çok kullanılan kök kanal ilacı olan kalsiyum hidroksit ile en etkili nasıl kullanılacağı kanal-içi ilaçların kullanımını detaylandıran bölümde incelenecektir.

2. Aleksidin (ALKS) ve Oktenidin Hidroklorit (OKT)

Aleksidin (ALKS) ve Oktenidin Hidroklorit (OKT) henüz kullanılmaya ve araştırılmaya başlanmış bisbiguanid irrigasyon solüsyonlarıdır. ALKS' nin klorheksidinden en önemli farklılığı hızlı antibakteriyel etki sağlayan 2 hidrofobik etilheksil grubuna sahip olmasıdır. Ayrıca; ALKS'nin lipoproteik asite afinitesinin daha fazla olması klorheksidine kıyasla bakteriel membrana geçişini arttırmaktadır (Zorko & Jerala, 2008). Her iki ajanında bakterisit etkinliği benzer olduğu gibi her ikisinin de *E.faecalis* biyofilmlerinin bütünlüğünü bozamadıkları gösterilmiştir (Kim et al., 2013)

Oktenidin Hidroklorit (OKT) (+) yüklü bir bispiridinamindir. (-) yüklü bakteri hücrelerinin zarflarına bağlanıp hücre membranlarının fonksiyonunlarını bozarak etki etmektedir (Tirali, Bodur, Sipahi, & Sungurtekin, 2013). OKT'nin *C.albicans*'a karşı antimikrobiyal etkisini araştıran bir çalışmada OKT'ın kök kanal irrigantı olarak kullanıldığında tüm candida hücrelerini elimine ettiğini gösterilmiştir (Eldeniz, Guneser, & Akbulut, 2015).

Şu anda literatürde Aleksidinin veya Oktenidin Hidrokloritin biyofilm üzerine etkisini gösteren herhangi bir kanıt mevcut değildir ve bu konu ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Prasanna Neelakantan et al., 2017).

3. EDTA (Ethylenediaminetetraacetic Acid)

Antimikrobiyal etkinliği çok az olan demineralize bir ajandır. EDTA smear tabakasının inorganik kısmını uzaklaştırabildiği için sodyum hipoklorit ile ardarda kullanılması önerilmektedir (Haapasalo, Shen, Wang, & Gao, 2014) (Haapasalo et al., 2014).

Tek başına *E.faecalis* e etkisi olmayan EDTA' nın sodyum hipoklorit ile beraber kullanıldığında; her iki solüsyonunda birbirinin *E.feacalis* biyofilmine olan anti-mikrobiyal etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (Soares et al., 2010).

4. MTAD

%3 doksisiklin, % 4.25 sitrik asit ve % 0.5 Tween 80' in karışımıdır. Yapılan çalışmalar ile biyofilm takabası üzerine hem etkili olduğu (Soares et al., 2010) hem de *E.faecalis*'e karşı antibakteriyel etkisinin olmadığını gösterilmiştir (Clegg, Vertucci, Walker, Belanger, & Britto, 2006; Ordinola-Zapata et al., 2013)

5. QMiX

QMiX; klorheksidin, EDTA ve bir deterjanın karışımıdır. *E.faecalis'e*, planktonik ve biyofilm içinde bulunan plak bakterilerine karşı sodyum hipoklorit kadar; klorheksidinden ise daha etkili olduğu gösterilmiştir (Stojicic, Shen, Qian, Johnson, & Haapasalo, 2012)

6. Etidronik Asit-Sodyum Hipoklorit ile Devamlı Şelaşyon

% 18'lik Etidronik asit ve % 5'lik sodyum hipokloritin karıştıralarak kullanıldığı devamlı şelasyon tekniğinde amaç; hem proteolitik hem de antibakteriyel etkisi olan ve demineralizasyon yapan tek bir solüsyon elde etmek ve kullanmaktır (Lottanti, Gautschi, Sener, & Zehnder, 2009).

Devamlı şelasyon protokolünün *E.faecalis* biyofilmlerine karşı çok güçlü bir antibiyofilm etkinliği olduğu gösterilmiştir (Arias-Moliz et al., 2015; P Neelakantan et al., 2015).

Bu bölümde her ne kadar rütin kliniklerde kullanılan ve kolay elde edilebilen irrigasyon solüsyonlarına değinmiş olunsada birçok başka solüsyon ile ilgili de araştırmalar yapılmaya devam etmektedir.

Bu solüsyonların bazıları aşağıdaki gibidir:

Iyodin potasuum iyot (IKI) biyofilm katamanı üzerindeki etkinliği hakkında kanıt yoktur (Tello-Barbaran, Moromi Nakata, Salcedo-Moncada, Bramante, & Ordinola-Zapata, 2010; Wang, Jiang, Chen, Zhu, & Liang, 2012).

Maleik asitin hücre membran geçirgenliğini arttırarak internal pH ı azaltıp hücre ölümüne neden olduğuna inanılmaktadır. Fakat bununla ilgili ağzı içindeki multi-türlü biyofilm katmanlarına etkinliği ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur (Ferrer-Luque, Arias-Moliz, González-Rodríguez, & Baca, 2010) (Ordinola-Zapata et al., 2013).

Güçlü bir antibakteriyel etkinliğe sahip demineralize bir olan ajan Perasetik asitinin ise son irrigasyon solüsyonu olarak kullanıldığında kök kanalındaki tek türlü *E.faecalis* biyofilmlerine karşı klorheksidinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Arias-Moliz et al., 2015) (Ordinola-Zapata et al., 2013).

Sonuç olarak; bu solüsyonlar günümüzde kliniklerde rütin tedavilerde kullanılmamaktadır.

Kanal-İçi İlaçların Kullanımı

Kök kanallarının seanslar arasında ilaçlanması önceleri gerekli bir aşama olarak görülmüş ise de tek seanslı endodontik tedaviye yönelik artan eğilim ve çoklu seansların tek seanslara göre net bir avantajı olmadığının gösterilmiş olması nedeniyle artık günümüzde gerekliliği tartışılan bir aşamadır. (De-Deus & Canabarro, 2017; Manfredi, Figini, Gagliani, & Lodi, 2016).

En sık kullanılan kanal-içi ilaç kalsiyum hidroksitin 24 saatlik tedaviden sonra bile, biyofilm takabasındaki *E.faecalis*'e karşı etkisiz olduğu gösterilmiştir (De-Deus & Canabarro, 2017). Bu nedenle alternatif bir kanal-içi ilaçlama protokolü olarak uzun süreli bir terapötik etkiye sahip olan antimikrobiyal ajanların kullanılması önerilmiştir (Khademi et al., 2006). Klorheksidin preparatlarının katyonik yapıları nedeniyle tüm endodontik ajanlar arasında etkinliği en fazla süren ajan olduğu bilinmektedir (Khademi et al., 2006; Rosenthal et al., 2004). Yapılan çalışmalar ile klorheksidinin antimikrobiyal etkinliğinin konsantrasyonuna bağlı olarak 48 saat-12 hafta kadar sürdüğü gösterilmiştir (Rosenthal et al., 2004) (Khademi et al., 2006).

Çift seans yapılan endodontik tedavilerde kalsiyum hidroksit ve klorheksidinin kombine kullanımının antibakteriyel etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar ile % 2 klorheksidin glukonat' ın *E. Faecalis*'e karşı, Ca (OH) 2 patından ve de ikisinin bir karışımından çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (Gomes et al., 2003; Schafer & Bossmann, 2005). Aksine, C. Albicans'ın öldürülmesinde CHX ile karıştırılan Ca (OH) 2, tek başına kullanılan Ca (OH) 2'den daha etkili olduğu gösteren bir çalışmada mevcuttur. (Waltimo, Orstavik, Siren, & Haapasalo, 1999).

Her iki antimikrobiyal ajanın beraber kullanıldığında etkinliklerinin azalmasının nedeninin, klorheksidin 'in sadece 5-8 pH aralığında stabil olan katyonik bir bisbiguanid olması olduğu düşünülmektedir (Greenstein, Berman, & Jaffin, 1986). Klorheksidin 5.5-7.0 pH aralığında optimum antimikrobiyal özellik gösterirken pH 8 in üzerine çıktığında çözeltiden çökmektedir. Kalsiyum hidroksit kalsiyum ve hidroksil iyonlarına parçalanarak ve pH 12.0 yükselterek etki eden bir antimikrobiyaldir. Bu durumunda, kalsiyum iyonu klorheksidin glukonat çözeltisindeki klorheksidin molekülünün yerini alarak çökelti oluşturur her iki ajanında etkisizleşmesine neden olmaktadır (Athanassiadis et al., 2007).

Ayrıca, literatürde ikili ve üçlü antibiyotik patlarının (DAP ve TAP) mono ve multi-türlü biyofilmlere karşı etkinliği konusunda tutarsız bilgiler mevcuttur. TAP'ın *E. faecalis* biyofilmlerini haraplamakta hem kalsiyum hidroksit ve hemde klorheksidinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Devaraj, Jagannathan, & Neelakantan, 2016).

Kök kanal bakterilerinde antibiyotiklere direnç ve hastalarda olası alerjik reaksiyonların gelişme olasılığı, bu ilaç kategorisinin kullanımını tartışamalı kılmıştır. Mevcut kanıtlarla, kanal-içi ilaçların mülti-türlü biyofilmlere karşı etkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Ana Kök Kanal İrrigasyon Solüsyonu Sodyum Hipokloritin Aktivasyonu

Ultrasonik ve Sonik Aktivasyon

Kök kanal preparasyonu sırasında ve sonunda, 25 - 40 kHz da ultrasonik aktivasyon yapılması hem kök kanalının dezenfeksiyonunu arttırdığı için hem de debrisi etkili bir şekilde uzaklaştırdığı için yapılması önerilen bir işlemdir (Plotino, Pameijer, Grande, & Somma, 2007). Preparasyonun sonunda her kanal için 30 sn-1 dk arasında, 3 döngü (sürekli irrigant yenilenmesiyle) yapılması önerilmektedir. (Plotino et al., 2007)

Sonik aktivasyonun ultrasonikten daha düşük bir frekansta (1-6 kHz) (38) yapılmaktır. Bu nedenle, sonik sistemlerin ultrasonik sistemlerden daha az etkili olduğu görülmüştür (Paragliola et al., 2010; Uroz-Torres, González-Rodríguez, & Ferrer-Luque, 2010)

Ultrasonik ajitasyon, biyofilmleri birbirlerine yapıştırıp toparlmakta ve bakterilerin antimikrobiyal irrigantlara karşı daha hassas olan planktonik formlarına dönüştürebilmektedir. Oluşturulan kavitasyon, hücre zarının geçici olarak zayıflatarak hücrelerin antimikrobiyal ajanlara karşı geçirgenliğinin arttırılmasına neden olmaktadır. (Guerreiro-Tanomaru, Chávez-Andrade, Faria-Júnior, Watanabe, & Tanomaru-Filho, 2015)

İrrigasyon ajanlarının sonik ya da ultrasonik ajitasyonunun biyofilm takabasının kanal duvarları ile bağlantısını bozacak bir makaslama stersi oluşturduğu düşünülmektedir (Layton, Wu, Selvaganapathy, Friedman, & Kishen, 2015).

Işık: Fotoaktif Dezenfeksiyon ve Lazer ile Active Edilmiş Dezenfeksiyon

Kök kanal biyofilmlerine karşı fotoaktif dezenfeksiyon kavramı tartışılmaya başlandığından beri bu konu lazerlerin biyofilmlere karşı rolüne odaklanmaktadır (Nair et al., 2005).

Lazerlerin su molekülleri ile sıvılarda kavitasyon oluşturan dalga boyunda bir etkileşimi vardır. Lazer atışı yapıldığında kavitasyon etkisi ile oluşturulan şok dalgası irrigasyon solüsyonunu kök kanal duvarlarına doğru itmektedir. Bir marka, foton kaynaklı foto akustik streaminge oluşturabilmek için Er: YAG lazerin PIPS adlı özel bir uç ile birlikte kullanılmasını önermektedir. Bu cihazın debris ve smear tabakasının uzaklaştırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (De Groot et al., 2009). Biyofilm modelinde irrigantların lazer aktivasyonunu değerlendiren bir çalışmada ise PIPS'in inek dişlerinin biyofilm ile enfekte edilmiş kök kanallarında sonik veya ultrasonik aktivasyon ve şırınga irrigasyonuna göre çok daha iyi sonuçlar gösterilmektedir (Ordinola-Zapata et al.,2013). E.faecalis biyofilmin uzaklaştırması etkinliğini araştıran bir diğer çalışmada ise hem diode lazerin hem de Er:YAG lazerin, ultrasonik aktivation veya şırınga irrigasyonuna göre daha etkili olduğunu gösterilmektedir (P Neelakantan et al., 2015).

Mikro-Kabarcık Emülsiyonu

Sodyum hipokloritin sonik ve ultrasonik ajitasyonunda etkinliği arttırmak için ultrasonik dalgalarla karşılaştığında genleşen kararsız gazlı-mikro kabarcıkları kullanılması denenmiştir ve bu mikro-kabarcık emülsiyonu tekniği olarak adlandırılmaktadır (Halford, A. et al., 2012) Mikro-kabarcık emülsiyon ile beraber kullanıldığında ultrasonik ajitasyonun sonik ajitasyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Halford, A. et al., 2012). Bu yaklaşım klinik olarak ilginçtir ve bu konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Holliday, R. (2011). Cohen's pathways of the pulp (Vol. 10 TH EDİTİON, pp. 566): Nature Publishing Group.
2. Arias-Moliz, M. T., Ferrer-Luque, C. M., González-Rodríguez, M. P., Valderrama, M. J., & Baca, P. (2010). Eradication of Enterococcus faecalis biofilms by cetrimide and chlorhexidine. *Journal of endodontics, 36*(1), 87-90.
3. Arias-Moliz, M., Ordinola-Zapata, R., Baca, P., Ruiz-Linares, M., Garcia Garcia, E., Hungaro Duarte, M., . . . Ferrer-Luque, C. (2015). Antimicrobial activity of chlorhexidine, peracetic acid and sodium hypochlorite/etidronate irrigant solutions against Enterococcus faecalis biofilms. *International endodontic journal, 48*(12), 1188-1193.
4. Athanassiadis, B., Abbott, P., & Walsh, L. J. (2007). The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian Dental Journal, 52*, S64-S82.
5. Austin, J. H., & Taylor, H. D. (1918). Behavior of hypochlorite and of chloramine-T solutions in contact with necrotic and normal tissues in vivo. *Journal of Experimental Medicine, 27*(5), 627-633.
6. Baca, P., Mendoza-Llamas, M. L., Arias-Moliz, M. T., González-Rodríguez, M. P., & Ferrer-Luque, C. M. (2011). Residual Effectiveness of Final Irrigation Regimens on Enteroccus faecalis–infected Root Canals. *Journal of endodontics, 37*(8), 1121-1123.
7. Balzer, M., Witt, N., Flemming, H.-C., & Wingender, J. (2010). Faecal indicator bacteria in river biofilms. *Water Science and Technology, 61*(5), 1105-1111.
8. Baumgartner, J. C., & Xia, T. (2003). Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *Journal of Endodontics, 29*(1), 44-47.
9. Berber, V., Gomes, B., Sena, N., Vianna, M., Ferraz, C., Zaia, A., & Souza-Filho, F. (2006). Efficacy of various concentrations of NaOCl and instrumentation techniques in reducing Enterococcus faecalis within root canals and dentinal tubules. *International endodontic journal, 39*(1), 10-17.
10. Bernardi, A., & Teixeira, C. S. (2015). The properties of chlorhexidine and undesired effects of its use in endodontics. *Quintessence international, 46*(7).
11. Byström, A., & Sundqvist, G. (1981). Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *European Journal of Oral Sciences, 89*(4), 321-328.
12. Chávez de Paz, L., Davies, J. R., Bergenholtz, G., & Svensäter, G. (2015). Strains of Enterococcus faecalis differ in their ability to coexist in biofilms with other root canal bacteria. *International endodontic journal, 48*(10), 916-925.
13. Clegg, M., Vertucci, F., Walker, C., Belanger, M., & Britto, L. (2006). The effect of exposure to irrigant solutions on apical dentin biofilms in vitro. *Journal of Endodontics, 32*(5), 434-437.
14. Costerton, J. W. (2007). *The biofilm primer* (Vol. 1): Springer Science & Business Media.
15. Dakin, H. D. (1915). On the use of certain antiseptic substances in the treatment of infected wounds. *British medical journal, 2*(2852), 318.
16. Davey, M. E., & O'toole, G. A. (2000). Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev., 64*(4), 847-867.
17. De-Deus, G., & Canabarro, A. (2017). Strength of recommendation for single-visit root canal treatment: grading the body of the evidence using a patient-centred approach. *International endodontic journal, 50*(3), 251-259.

18. De Groot, S., Verhaagen, B., Versluis, M., Wu, M. K., Wesselink, P., & Van Der Sluis, L. (2009). Laser-activated irrigation within root canals: cleaning efficacy and flow visualization. *International endodontic journal, 42*(12), 1077-1083.
19. Devaraj, S., Jagannathan, N., & Neelakantan, P. (2016). Antibiofilm efficacy of photoactivated curcumin, triple and double antibiotic paste, 2% chlorhexidine and calcium hydroxide against Enterococcus fecalis in vitro. *Scientific reports, 6*, 24797.
20. Eldeniz, A. U., Guneser, M. B., & Akbulut, M. B. (2015). Comparative antifungal efficacy of light-activated disinfection and octenidine hydrochloride with contemporary endodontic irrigants. *Lasers in medical science, 30*(2), 669-675.
21. Ercan, E., Özekinci, T., Atakul, F., & Gül, K. (2004). Antibacterial activity of 2% chlorhexidine gluconate and 5.25% sodium hypochlorite in infected root canal: in vivo study. *Journal of endodontics, 30*(2), 84-87.
22. Ferrer-Luque, C. M., Arias-Moliz, M. T., González-Rodríguez, M. P., & Baca, P. (2010). Antimicrobial activity of maleic acid and combinations of cetrimide with chelating agents against Enterococcus faecalis biofilm. *Journal of endodontics, 36*(10), 1673-1675.
23. Flemming, H.-C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature reviews microbiology, 14*(9), 563.
24. Flemming, H. C. (2010). Biodeterioration of synthetic materials–A brief review. *Materials and Corrosion, 61*(12), 986-992.
25. Frais, S., Ng, Y. L., & Gulabivala, K. (2001). Some factors affecting the concentration of available chlorine in commercial sources of sodium hypochlorite. *International endodontic journal, 34*(3), 206-215.
26. Gerdes, K., & Semsey, S. (2016). Microbiology: pumping persisters. *Nature, 534*(7605), 41.
27. Gomes, B. P., Souza, S. F., Ferraz, C. C., Teixeira, F. B., Zaia, A. A., Valdrighi, L., & Souza-Filho, F. J. (2003). Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against Enterococcus faecalis in bovine root dentine in vitro. *Int Endod J, 36*(4), 267-275.
28. Good, M., Karim, I. E., & Hussey, D. (2012). Endodontic 'solutions' part 1: A literature review on the use of endodontic lubricants, irrigants and medicaments. *Dental update, 39*(4), 239-246.
29. Greenstein, G., Berman, C., & Jaffin, R. (1986). Chlorhexidine: an adjunct to periodontal therapy. *Journal of periodontology, 57*(6), 370-377.
30. Guerreiro-Tanomaru, J. M., Chávez-Andrade, G. M., Faria-Júnior, N. B. d., Watanabe, E., & Tanomaru-Filho, M. (2015). Effect of passive ultrasonic irrigation on Enterococcus faecalis from root canals: an ex vivo study. *Brazilian dental journal, 26*(4), 342-346.
31. Haapasalo, M., Shen, Y., Wang, Z., & Gao, Y. (2014). Irrigation in endodontics. *British dental journal, 216*(6), 299.
32. Hall-Stoodley, L., Costerton, J. W., & Stoodley, P. (2004). Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature reviews microbiology, 2*(2), 95.
33. Harrison, J. W., Wagner, G. W., & Henry, C. A. (1990). Comparison of the antimicrobial effectiveness of regular and fresh scent Clorox. *Journal of endodontics, 16*(7), 328-330.

34. He, Z., Liang, J., Zhou, W., Xie, Q., Tang, Z., Ma, R., & Huang, Z. (2016). Effect of the quorum-sensing luxS gene on biofilm formation by Enterococcus faecalis. *European journal of oral sciences, 124*(3), 234-240.
35. Holliday, R. (2011). Cohen's pathways of the pulp (Vol. 10 TH EDİTİON, pp. 566): Nature Publishing Group.
36. Kaldalu, N., Hauryliuk, V., & Tenson, T. (2016). Persisters—as elusive as ever. *Applied microbiology and biotechnology, 100*(15), 6545-6553.
37. Kanisavaran, Z. M. (2008). Chlorhexidine gluconate in endodontics: an update review. *International dental journal, 58*(5), 247-257.
38. Khademi, A. a., Mohammadi, Z., & Havaee, A. (2006). Evaluation of the antibacterial substantivity of several intra-canal agents. *Australian Endodontic Journal, 32*(3), 112-115.
39. Kim, H.-S., Chang, S. W., Baek, S.-H., Han, S. H., Lee, Y., Zhu, Q., & Kum, K.-Y. (2013). Antimicrobial effect of alexidine and chlorhexidine against Enterococcus faecalis infection. *International journal of oral science, 5*(1), 26.
40. Konopka, A. (2009). What Is Microbial Community Ecology? The ISME Journal, 3, 1223-1230.
41. Layton, G., Wu, W.-I., Selvaganapathy, P. R., Friedman, S., & Kishen, A. (2015). Fluid dynamics and biofilm removal generated by syringe-delivered and 2 ultrasonic-assisted irrigation methods: a novel experimental approach. *Journal of endodontics, 41*(6), 884-889.
42. Lillicrap, A., Macken, A., Wennberg, A. C., Grung, M., Rundberget, J. T., Fredriksen, L., . . . d'Auriac, M. A. (2016). Environmental fate and effects of novel quorum sensing inhibitors that can control biofilm formation. *Chemosphere, 164*, 52-58.
43. Lottanti, S., Gautschi, H., Sener, B., & Zehnder, M. (2009). Effects of ethylenediaminetetraacetic, etidronic and peracetic acid irrigation on human root dentine and the smear layer. *International endodontic journal, 42*(4), 335-343.
44. Love, R. (2001). Enterococcus faecalis–a mechanism for its role in endodontic failure. *International endodontic journal, 34*(5), 399-405.
45. Majumdar, S., & Pal, S. (2017). Cross-species communication in bacterial world. *Journal of cell communication and signaling, 11*(2), 187-190.
46. Manfredi, M., Figini, L., Gagliani, M., & Lodi, G. (2016). Single versus multiple visits for endodontic treatment of permanent teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).
47. McDonnell, G., & Russell, A. D. (1999). Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical microbiology reviews, 12*(1), 147-179.
48. Mohammadi, Z. (2008). Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *International dental journal, 58*(6), 329-341.
49. Molven, O., Olsen, I., & Kerekes, K. (1991). Scanning electron microscopy of bacteria in the apical part of root canals in permanent teeth with periapical lesions. *Dental Traumatology, 7*(5), 226-229.
50. Moorer, W., & Wesselink, P. (2003). 110th year Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde. 2. Root canal treatment, intra-canal disinfectants and bacterial culture: past and present. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde, 110*(5), 178-180.
51. Morgan-Sagastume, F., Larsen, P., Nielsen, J. L., & Nielsen, P. H. (2008). Characterization of the loosely attached fraction of activated sludge bacteria. *Water research, 42*(4-5), 843-854.

52. Nair, P., Henry, S., Cano, V., & Vera, J. (2005). Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after "one-visit" endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 99*(2), 231-252.

53. Neelakantan, P., Cheng, C., Mohanraj, R., Sriraman, P., Subbarao, C., & Sharma, S. (2015). Antibiofilm activity of three irrigation protocols activated by ultrasonic, diode laser or Er: YAG laser in vitro. *International endodontic journal, 48*(6), 602-610.

54. Neelakantan, P., Romero, M., Vera, J., Daood, U., Khan, A., Yan, A., & Cheung, G. (2017). Biofilms in Endodontics—Current status and future directions. *International journal of molecular sciences, 18*(8), 1748.

55. Okino, L., Siqueira, E., Santos, M., Bombana, A., & Figueiredo, J. (2004). Dissolution of pulp tissue by aqueous solution of chlorhexidine digluconate and chlorhexidine digluconate gel. *International endodontic journal, 37*(1), 38-41.

56. Oliveira, D. P., Barbizam, J. V., Trope, M., & Teixeira, F. B. (2007). In vitro antibacterial efficacy of endodontic irrigants against Enterococcus faecalis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 103*(5), 702-706.

57. Ordinola-Zapata, R., Bramante, C. M., Brandão Garcia, R., Bombarda de Andrade, F., Bernardineli, N., Gomes de Moraes, I., & Duarte, M. A. (2013). The antimicrobial effect of new and conventional endodontic irrigants on intra-orally infected dentin. *Acta Odontologica Scandinavica, 71*(3-4), 424-431.

58. Paragliola, R., Franco, V., Fabiani, C., Mazzoni, A., Nato, F., Tay, F. R., . . . Grandini, S. (2010). Final rinse optimization: influence of different agitation protocols. *Journal of endodontics, 36*(2), 282-285.

59. Plotino, G., Pameijer, C. H., Grande, N. M., & Somma, F. (2007). Ultrasonics in endodontics: a review of the literature. *Journal of endodontics, 33*(2), 81-95.

60. Portenier, I., Waltimo, T., Ørstavik, D., & Haapasalo, M. (2005). The susceptibility of starved, stationary phase, and growing cells of Enterococcus faecalis to endodontic medicaments. *Journal of Endodontics, 31*(5), 380-386.

61. Rosenthal, S., Spångberg, L., & Safavi, K. (2004). Chlorhexidine substantivity in root canal dentin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 98*(4), 488-492.

62. Schafer, E., & Bossmann, K. (2005). Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and two calcium hydroxide formulations against Enterococcus faecalis. *J Endod, 31*(1), 53-56.

63. Sen, B., Piskin, B., & Demirci, T. (1995). Observation of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. *Dental Traumatology, 11*(1), 6-9.

64. Siqueira Jr, J. F., Rôças, I. N., & Lopes, H. P. (2002). Patterns of microbial colonization in primary root canal infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 93*(2), 174-178.

65. Siqueira Jr, J. F., & Sen, B. H. (2004). Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 97*(5), 632-641.

66. Soares, J. A., de Carvalho, M. A. R., Santos, S. M. C., Mendonça, R. M. C., Ribeiro-Sobrinho, A. P., Brito-Júnior, M., . . . de Macêdo Farias, L. (2010). Effectiveness of chemomechanical preparation with alternating use of sodium hypochlorite and EDTA in eliminating intracanal Enterococcus faecalis biofilm. *Journal of endodontics, 36*(5), 894-898.

67. Spratt, D., Pratten, J., Wilson, M., & Gulabivala, K. (2001). An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates. *International endodontic journal, 34*(4), 300-307.

68. Stojicic, S., Shen, Y., Qian, W., Johnson, B., & Haapasalo, M. (2012). Antibacterial and smear layer removal ability of a novel irrigant, QMiX. *International endodontic journal, 45*(4), 363-371.

69. Tello-Barbaran, J., Moromi Nakata, H., Salcedo-Moncada, D., Bramante, C. M., & Ordinola-Zapata, R. (2010). The antimicrobial effect of iodine-potassium iodide after cleaning and shaping procedures in mesial root canals of mandibular molars. *Acta Odontológica Latinoamericana, 23*(3), 244-247.

70. Tirali, R. E., Bodur, H., Sipahi, B., & Sungurtekin, E. (2013). Evaluation of the antimicrobial activities of chlorhexidine gluconate, sodium hypochlorite and octenidine hydrochloride in vitro. *Australian Endodontic Journal, 39*(1), 15-18.

71. Uroz-Torres, D., González-Rodríguez, M. P., & Ferrer-Luque, C. M. (2010). Effectiveness of the EndoActivator System in removing the smear layer after root canal instrumentation. *Journal of Endodontics, 36*(2), 308-311.

72. Vert, M., Doi, Y., Hellwich, K.-H., Hess, M., Hodge, P., Kubisa, P., . . . Schué, F. (2012). Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure and Applied Chemistry, 84*(2), 377-410.

73. Vianna, M. E., Gomes, B. P., Berber, V. B., Zaia, A. A., Ferraz, C. C. R., & de Souza-Filho, F. J. (2004). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 97*(1), 79-84.

74. Waltimo, T. M., Orstavik, D., Siren, E. K., & Haapasalo, M. P. (1999). In vitro susceptibility of Candida albicans to four disinfectants and their combinations. *Int Endod J, 32*(6), 421-429.

75. Wang, J., Jiang, Y., Chen, W., Zhu, C., & Liang, J. (2012). Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis. *Journal of Endodontics, 38*(7), 954-959.

76. Weaver, L., Webber, J., Hickson, A., Abraham, P., & Close, M. (2015). Biofilm resilience to desiccation in groundwater aquifers: A laboratory and field study. *Science of the Total Environment, 514*, 281-289.

77. Zehnder, M. (2006). Root canal irrigants. *Journal of Endodontics, 32*(5), 389-398.

78. Zorko, M., & Jerala, R. (2008). Alexidine and chlorhexidine bind to lipopolysaccharide and lipoteichoic acid and prevent cell activation by antibiotics. *Journal of antimicrobial chemotherapy, 62*(4), 730-737.

Karaciğerin Nonparaziter Kistlerinde Güncel Tedavi Yaklaşımları

Önder ÖZCAN[1]

CHAPTER 40

[1] Dr. Öğretim Üyesi, Muğla SKU Genel Cerrahi AD

Günümüzde batın içi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımının sonucu olarak, genellikle asemptomatik seyreden karaciğer kistlerinin görülme sıklığında artış vardır. Karaciğer kistleri paraziter veya nonparaziter olabilir. Nonparaziter karaciğer kistleri genelikle; Konjenital, travmatik ve neoplastik kistler olmaz üzere üç ana başlık altında toplanabilir(Özcan, Belli 2014).

KONJENİTAL KARACİĞER KİSTLERİ

Sporadik Basit Kistler

Bilier kist, benign hepatik kist, konjenital hepatik kist, karaciğerin uniloküler kisti ve soliter karaciğer kisti olarak da adlandırılırlar. Genellikle multipl kistlerdir, seröz sıvı içerirler ve intrahepatik safra yollarıyla iştirakli değildir(İnceoğlu & ark., 2007).Basit soliter kist veya multipl kistler şeklinde görülebilirler.

Erişkin popülasyonda sık rastlanır, prevalansı %1-2,5 olarak bildirilmektedir (Zetterman, 2003). Karaciğerin sağ lobunda daha sık görülür. Genellikle 20-50 yaş arasında saptanır. Kadın erkek oranı 1,5/1, semptomatik ya da komplike kistlerde ise 9/1 olarak bildirilmektedir. (Benhamou & ark., 1999). Etiyolojisinde safra yolları ile ilişkisini yitirmiş abberan safra kanalının progresssif olarak genişlemesi ve embriyonik süreçte kaybolmayan bazı safra yolu kanalcıklarının devamlılıklarını koruyarak kistik yapılara dönüştüğü ileri sürülmüştür(İnceoğlu & ark., 2007, Lathrop, 1959, Longmire, Mandiola & Gordon, 1971). Ayrıca puliripotent "foregut" epitelyal hücrelerin basit embriyonik malformasyonu sonucu gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir. (Dardik, Glotzer & Silver, 1964) Mikroskopik olarak tek sıra küboidal veya kolumnar epitel ile döşelidir, uniformdur ve atipi izlenmez(İnceoğlu & ark., 2007).

Tedavi

Semptomatik ve büyüyen kistlerde maligniteyi ve diğer hastalıkları dışlamak gerekir. USG ve CT eşliğinde Perkütan drenaj ve skleroterapinin tedavide güvenle kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Sklerozan madde enjeksiyonu sonrası gelişebilecek kolonjit bu yöntemin en önemli komplikasyonudur (Wijnands, & ark, 2018). Laparaskopik geniş eksizyon Argon Beam kuagulasyon kalan kist duvar epitelinin ortadan kaldırılması uygulaması seçilmiş vakalarda en etkili tedavi yöntemidir (Ogasawara & ark., 2018), yine laparaskopik fenestrasyon ile beraber omentoplasti uygulamasının morbitite ve nüks yönünden anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. (Bernts, & ark, 2018).

Polikistik Karaciğer Hastalığı

Çocukluk çağı ve erişkin tip olarak ikiye ayrılır. Bunlardan çocukluk çağı polikistik karaciğer hastalığı (PKH) otozomal resesif geçişlidir. Tutulma yaşına ve böbrek tutulumuna göre perinatal, neonatal, infantil ve juvenil olmak üzere dört grupta incelenebilir. Hem böbrekleri hem de karaciğeri etkilemektedir. Makroskopik olarak genellikle kistler görülür ya da bir anormallik saptanmaz. Fakat mikroskopik olarak kolumnar ya da kuboidal epitelle döşeli berrak sıvı içeren ince duvarlı kistler görülür. İntrahepatik safra kanalları sayısında artış ve von Mayenburg kompleksi olarak adlandırılan fibröz stroma ile kaplı dilate küçük safra kanalları sıklıkla bulunur(Beecherl, Bigam & Gallinger, 2002). Erişkin tip PKH otozomal dominant geçişli polikistik böbrek hastalığı ile birlikte görülebileceği gibi tek başına da olabilir.

Çocukluk çağı PKH'de karaciğer kistlerinin çok önemi yoktur çünkü prognozunu renal fonksiyon belirler. Blyth ve Ockenden sınıflamasına göre perinatal formu kötü prognozlu iken juvenil formu daha iyi seyretmektedir(Blyth & Ockenden, 1971). Genellikle progresif renal yetersizlik gelişmektedir. Portal hipertansiyon eşlik edebilmektedir.

Erişkin tip PKH ve sporadik karaciğer hastalığı kliniği ve komplikasyonları benzerdir. Kadınlarda erkeklere göre 4 kat daha sıktır. Çoğunlukla kistler asemptomatiktir. Semptomlar 50-60 yaşlarında görülmeye başlar. Ağrı ve kitle en sık belirtiler arasındadır. Diğer belirtileri genellikle komplikasyonlara bağlı oluşur(İnceoğlu & ark., 2007, Blyth & Ockenden, 1971, Coffin & ark., 19). Komplikasyonları arasında kanama, enfeksiyon, rüptür, komşu organda basıya bağlı atrofi, vena cava inferior basısı, portal hipertansiyon, torsiyon ve malign transformasyon bulunmaktadır. (Frisell & ark., 1979, Williamson, Ramus & Shorey, 1978, Monteagudo & ark., 1998, Cappell, 1988, Nagorney, 2000). Erişkin PHK'de özellikle bir akut kolanjit ya da sepsis atağından sonra kistin bakteriyal enfeksiyonunun sık olduğu gözlenmiştir(Grünfeld & ark., 1985). Tanısı sıklıkla komplikasyonların gelişimine bağlıdır. Karaciğer fonkisyon testleri, serolojik testler, ultrasonografi, BT, ve MR tanı ve ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Düz karın grafisi, baryumlu grafi bası semptomlarının olduğu olgularda bilgi verebilir. Karaciğer sintigrafisi ve anjiografi de tanı testleri arasında yer almaktadır.

Tedavi

Tedavide Hepatik rezeksiyon sıklıkla ön plandadır, çünkü PKH'nın büyük çoğunluğu fenestre edilmesi imkansız veya zor olan birçok küçük kistten oluşur.(Aussilhou & ark., 2018). Asemptomatik kistler genellikle tedavi gerektirmezler. Semptomatik hatalarda USG eşliğinde aspirasyon, sklerozan madde enjeksiyonu, açık cerrahi veya laparaskopik cerrahi yöntemiyle fenestrasyon, segmental karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli tedavi alternatifleri arasındadır. (Simonetti & ark., 1993, Swenson & ark., 1998, Farges & Bismuth, 1995). Polikistik böbrek hastalığının varlığı, böbrek yetmezliği gelişmedikçe, karaciğerdeki kistlere yönelik tedavi planını etkilemez. Ancak hastada böbrek yetmezliği gelişmişse, karaciğerdeki kistlere uygulanan fenastrasyon ya da karaciğer rezeksiyonunda, kalıcı postoperatif asit gelişme riski ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın ilerlemesi sıklıkla semptomatik karaciğer kistlerinin rekürrensine eşlik eder (Farges & Bismuth, 1995).Perkutan drenaj skleroterapi, ileri dercede komorbid hasta grubunda ve büyük kistler varsa uygulanabilir. Ancak rekürrensi sıktır. Unilateral yerleşimli, anterior yerleşimli, semptomatik hastalıkta laparaskopik parsiyel hepatektomiler güvenle kullanılabilir, mortalite ve morbiditesi açık cerrahiyle benzer bulunmuştur. Geçirilmiş abdominal cerrahi laparaskopi için engel değildir. Karaciğer rezeksiyonlarında remnant karaciğer dokusunun yeterli olduğundan emin olunmalıdır.

TRAVMATİK KİSTLER

Karaciğerin travmatik kistleri oldukça nadirdir. Genellikle penetran ya da künt karın travmalarına sekonder gelişen subkapsüler veya intraparenkimal hematom ya da biliomaların inkomplet rezolüsyonu sonucu oluşurlar(Nagorney, 2000).Nadiren de iatrojenik olarak ya da hiperkoagülopatilerde arteriyal karaciğer infarktı sonucu gelişen iskemik nekrozu takiben hemorajik, safra içeren psödokist gelişimi olabilir(Hemming & ark., 2001).Çoğunlukla duvarı epitelize olmayan tek lezyon halinde psödokistlerdendir. Spontan rezolüsyona uğramaları tipik özellikleridir. Sekonder enfeksiyon gelişmedikçe takip en iyi seçenektir. Semptomatik olgularda ise cerrahi tedavi gerekir. Komplet rezeksiyonla yada parsiyel rezeksiyonu takiben duktal defektin onarımı ve intraperitoneal marsupializasyon ile iyi bir tedavi sağlanabilir.

NEOPLASTİK KİSTLER

Primer neoplastik kistler arasında kistadenom, kistadenokarsinom, kistik sarkom bulunurken sekonder neoplastik kistler GIST, Sarkomlar, renal hücreli karsinomlar gibi malignitelerin kistik karaciğer metastazlarından oluşmaktadır.

Primer Neoplastik Kistler

Kökenini karaciğer hücrelerinden alan kistik tümörlerdir. Oldukça nadirdirler. Makroskopik görünümleri karaciğerin diğer kistlerine benzerler. Batın içerisinde görülen diğer kistadenom veya kistadenokarsinomlar gibi seröz ya da müsinöz olabilirler, müsinöz tip daha sık görülür(Nagorney, 2000).

Kistadenom

Orta yaş kadınlarda sıklıkka gözlenen patogenezi tam olarak aydınlatılamamış konjenital, yavaş büyüyen, ve benign karakterli bir lezyondur. Prevalansı basit karaciğer kistlerinin %0,1'i olarak bildirilmektedir(Hemming & ark., 2001, Giovanni & ark., 2018)

Makroskopik olarak, genellikle sağ lobta gelişmiş, çoğunlukla tek, multiloküler, berrak ve müsinöz sıvı içeren, duvarında nodüler oluşumlar izlenen ya da duvardan lümene doğru papiller uzanımlar gösteren gerçek kistik lezyonlardır.

Hemorajik içerik genellikle malign kistlerde görülür. Mikroskobik olarak, tek katlı küboid epitel ya da kolumnar epitel hücreleriyle döşeli multiloküler bir kisttir. Müsinöz kistadenomlar malignite potansiyeli taşırlar. Genellikle asemptomatiktir. Karın ağrısı, şişkinlik, anoreksi ve bulantı görülebilir ve muayenede palpe edilirler.

Tanısı genellikle USG ve BT ile konur. Konjenital kistlerden ayrımı her zaman kolay değildir. USG veya BT'de septomların varlığı, kist duvarının düzensiz izlenmesi, lümene doğru papiller uzanımların varlığı veya dansitesinin farklı oluşu neoplastik kist şüphesini arttırır(Frick & Feinberg, 1982, Korobkin & ark.,1989, Giovanni & ark., 2018)

Bununla birlikte özellikle uniloküler kistadenomların görüntüsü konjenital kistlerle kolaylıkla karışabilir. ERCP ise safra yollarına iştirakli olduğu düşünülen lezyonlar da kullanılmaktadır.

Tedavi

Laparaskopik cerrahide gelişmeler ışığında günümüzde özellikle benign karaciğer lezyonlarında laparaskopik karaciğer cerrahisinin güvenle uygulanabileceği yönünde konsensusa varılmıştır. Lezyonun anatomik veya non anatomik karaciğer rezeksiyonu ile tam eksize edilmesi tedavide altın standarttır.

Kistadenom olduğu düşünülen her kistik lezyon, olgu asemptomatik olsa dahi, enüklüasyonla veya karaciğer rezeksiyonuyla total olarak çıkarılmalıdır. (Pinson & ark., 1989) Total eksize edilen kistadenomların uzun süreli takipleri mükemmel iken, inkomplet rezeksiyonlarda rekürrens oranı %60'tan fazladır. (Akwari & ark., 1990, Wheeler & Edmondson, Giovanni & ark., 2018).

Kistadenokarsinom

Oldukça nadirdir, olguların büyük çoğunluğunu kadın hastalar oluşturur. Klinik özellikleri ve radyolojik özellikleri kistadenomlara çok benzer. Birçok hastada kist duvarında benign epitel görülmesi sebebiyle bu hastalığın kistadenomlardan geliştiği düşünülmektedir (Devine & Ucci, 1985).Mikroskobik inecelemede dismorfik malign hücrelerden oluşan, stromaya invaze çok katlı epitel ve duvardan lümene doğru gelişmiş çok sayıda papiller uzanımlar izlenir.

Tedavi

Günümüzde malign karaciğer lezyonlarında altın standart açık cerrahi girişimle yapılan karaciğer rezeksiyonları hala altın standart olarak yerini korumaktadır. Malign karaciğer lezyonlarında laparaskopik cerrahi önerilmemektedir (Giovanni & ark., 2018). Kitlenin cerrahi sınır negatif olacak şekilde rezeke çıkarılması gerekir. Metastaz yapma-

mış hastalarda karaciğer rezeksiyonu ile iyi sonuçlar elde edilmiştir(Akwari & ark., 1990, Wheeler & Edmondson, 1985, Devine & Ucci, 1985).Cerrahi tedavi sonrası yıllık sağ kalım %55 olarak bildirilmiştir(Wolf, Garcia & Bossen, 1992, Giovanni & ark., 2018).

Kistik sarkom

Karaciğerin primer kistik sarkomu oldukça nadirdir. İndiferansiye pleomorfik sarkom(IPS), eski adıyla malign fibröz histiyositom, pluripotansiyel farklılaşma özelliği bulunan mezenkimal hücrelerden orijin alan en sık gözlenen yumuşak doku sarkomudur. Karaciğerde çok nadir gözlenen, sıklıkla ekstremitelerden ve retroperitoneal kompartmanın mezenkimal hücrelerinden çıkar Mikroskopik karakteristikleri yumuşak doku IPS'sine benzer şekilde storiform-pleomorfik patern, dev hücreler ve nekroz odakları içerir(Stocker & Ishak, 1978).

İndiferansiye embriyonel sarkom daha çok 6-10 yaşları arasında çocuklarda gözlenen, nadir ancak agresif bir karaciğer tümörüdür (Bisogno & ark., 2002). Tipik klinik prezentasyon karın ağrısı, ateş ve kilo kaybıdır [33]. BT ve MRG'de kistik kitle lezyonu şeklinde gözlenir. Bu kistik görünümün sebebi zengin miksoid stromadaki yüksek su içeriğidir. Görüntüleme bulguları hidatik kist ve amip apsesine benzediğinden hastalar yanlış tanı alabilir. Ultrason ile lezyonun solid yapısı kolayca gösterilebilir.(Mortelé & Ros, 2001). (Pilz & ark., 2002).

Tedavi

Laparaskopik cerrahinin tedavide yeri yoktur. Eğer anatomoik veya nonanatomik karaciğer rezeksiyonuyla kitlenin komplet eksizyonu yapılabiliyorsa en etkili tedavi seçeneğidir(Bisogno & ark., 2002, Ammori, & ark., 2002).

Sekonder Neoplastik Kistler

Karaciğer dışındaki bazı organ tümörleri karaciğere kistik metastaz yapabilir. GIST, Sarkomlar, renal hücreli karsinomlar en çok kistik karaciğer metastazı yapan tümörlerdir(Levy, 2002)

Tedavi

Primer hastalıkla birlikte değerlendirilmelidir. Multidisipliner yaklaşım tedavi planının oluşturulmasında esastır(Levy, 2002, Ammori, & ark., 2002).

KAYNAKLAR

1. Akwari, O. E., Tucker, A. L. L. A. N., Seigler, H. F., & Itani, K. M. (1990). Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. *Annals of surgery*, *211*(1), 18.
2. Ammori, B. J., Jenkins, B. L., Lim, P. C., Prasad, K. R., Pollard, S. G., & Lodge, J. P. A. (2002). Surgical strategy for cystic diseases of the liver in a western hepatobiliary center. *World journal of surgery*, 26(4), 462-469.
3. Aussilhou, B., Dokmak, S., Dondero, F., Joly, D., Durand, F., Soubrane, O., & Belghiti, J. (2018). Treatment of polycystic liver disease. Update on the management. Journal of visceral surgery.
4. Beecherl EE, Bigam DL, Gallinger BLS. CysticDisease of theLiver. In: Turcotte JG ed.Shackelford'sSurgery of the Alimentary Tract 5th ed. Volume III. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. p.447-60.
5. Benhamou, F. P. (1988). Non-parasitic cystic diseases of the liver and intrahepatic biliary tree. *Surgery of the liver and biliary tract*, 1013-1024..

6. Bernts, L. H., Echternach, S. G., Kievit, W., Rosman, C., & Drenth, J. P. (2018). Clinical response after laparoscopic fenestration of symptomatic hepatic cysts: a systematic review and meta-analysis. Surgical endoscopy, 1-14
7. Bisogno, G., Pilz, T., Perilongo, G., Ferrari, A., Harms, D., Ninfo, V., ... & Carli, M. (2002). Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease. *Cancer, 94(1)*, 252-257.
8. Blyth, H., & Ockenden, B. G. (1971). Polycystic disease of kidney and liver presenting in childhood. *Journal of Medical Genetics, 8*(3), 257.
9. Cappell, MS.(1988). Obstructive jaundice from benign, nonparasitichepatic cysts: identification of risk factors and percutaneous aspiration for diagnosis and treatment. *Am J Gastroenterol, 83*(1*)*,93-96.
10. Coffin, B., Hadengue, A., Degos, F., & Benhamou, J. P. (1990). Calcified hepatic and renal cysts in adult dominant polycystic kidney disease. *Digestive diseases and sciences*, *35*(9), 1172-1175.
11. Dardik, H., Glotzer, P., & Silver, C. (1964). Congenital hepatic cyst causing jaundice: report of a case and analogies with respiratory malformations. *Annals of surgery*, *159*(4), 585-592.
12. Devine, P., & Ucci, A. A. (1985). Biliary cystadenocarcinoma arising in a congenital cyst. *Human pathology*, *16*(1), 92-94.
13. Doppman, J. L., Reed Dunnick, N., Girton, M., Fauci, A. S., & Popovsky, M. A. (1979). Bile duct cysts secondary to liver infarcts: report of a case and experimental production by small vessel hepatic artery occlusion. *Radiology*, *130*(1), 1-4.
14. Farges O, Bismuth H.(1995). Fenestration in the management of polycystic liver disease. *World J Surg* , *19*(1), 25-30.
15. FriCk, M. P., & Feinberg, S. B. (1982). Biliary cystadenoma. *American Journal of Roentgenology*, *139*(2), 393-395.
16. Frisell, J., Röjdmark, S., Arvidsson, H., & Lundh, G. (1979). Compression of the Inferior Caval Vein—A Rare Complication of a Large Non-Parasitic Liver Cyst. *Acta Medica Scandinavica*, *205*(1-6), 541-542.
17. Grünfeld, J. P., Albouze, G., Jungers, P., Landais, P., Dana, A., Droz, D., ... & Franco, D. (1985). Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*, *14*, 1-20.
18. Hemming, A. W., Sielaff, T. D., Gallinger, S., Cattral, M. S., Taylor, B. R., Greig, P. D., & Langer, B. (2000). Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver transplantation*, *6*(1), 97-101.
19. Hemming A, Gallinger S: Liver; in Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW (eds): Surgery: Basic Science and Clinical Evidence. New York, Springer, 2001, pp 585–616.
20. İnceoglu R, Gençosmanoğlu R. Karaciğerinkistik hastalıkları. Tözün N, Şimşek H, ÖzkanH, Şimşek İ, Gören A, editörler. Klinik Gastroenterolojive Hepatoloji. 1. Baskı. Ankara:MN Medikal & Nobel; 2007. p.605-20.
21. Korobkin, M., Stephens, D. H., Lee, J. K., Stanley, R. J., Fishman, E. K., Francis, I. R., ... & Rynties, M. (1989). Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *American Journal of Roentgenology*, *153*(3), 507-511.
22. Lathrop, D. B. (1959). Cystic disease of the liver and kidney. *Pediatrics*, *24*(2), 215-224.
23. Levy, A. D. (2002). Malignant liver tumors. *Clinics in liver disease*, *6*(1), 147-164

24. Longmire Jr, W. P., Mandiola, S. A., & Gordon, H. E. (1971). Congenital cystic disease of the liver and biliary system. *Annals of surgery*, *174*(4), 711.

25. Monteagudo, M., Vidal, G., Moreno, M., Bella, R., Díaz, M. J., Colomer, O., & Santesmasses, A. (1998). Squamous cell carcinoma and infection in a solitary hepatic cyst. *European journal of gastroenterology & hepatology*, *10*(12), 1051-1053.

26. Montorsi, M., Torzilli, G., Fumagalli, U., Bona, S., Rosati, R., De Simone, M., ... & Filice, C. (1994). Percutaneous alcohol sclerotherapy of simple hepatic cysts. Results from a multicentre survey in Italy. *HPB Surgery*, *8*(2), 89-94.

27. Nagorney DM. Surgical management of the cystic disease of the liver. In: Blumlar LH,-Fong Y, eds. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000.p.1261-75.

28. Ogasawara, Y., Yamada, S., Suzuki, K., Obinata, K., Hashizume, A., Tomita, S., & Okazaki, T. (2018). Laparoscopic treatment of a simple hepatic cyst using argon beam coagulation. *Journal of pediatric surgery case reports, 31*, 4-6.

29. Özcan, Ö., & Belli, A. K. (2014). Karaciğerin Non-Paraziter Kistleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics, 7*(1), 26-29.

30. Pinson, C. W., Munson, J. L., Rossi, R. L., & Braasch, J. W. (1989). Enucleation of intrahepatic biliary cystadenomas. *Surgery, gynecology & obstetrics*, *168*(6), 534-537.

31. Simonetti, G., Profili, S., Sergiacomi, G. L., Meloni, G. B., & Orlacchio, A. (1993). Percutaneous treatment of hepatic cysts by aspiration and sclerotherapy. *Cardiovascular and interventional radiology*, *16*(2), 81-84.

32. Stocker, J. T., & Ishak, K. G. (1978). Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Report of 31 cases. *Cancer*, *42*(1), 336-348.

33. Swenson, K., Seu, P., Kinkhabwala, M., Maggard, M., Martin, P., Goss, J., & Busuttil, R. (1998). Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatology*, *28*(2), 412-415..

34. Wheeler, D. A., & Edmondson, H. A. (1985). Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer*, *56*(6), 1434-1445.

35. Wijnands, T. F., Görtjes, A. P., Gevers, T. J., Jenniskens, S. F., Kool, L. J. S., Potthoff, A., ... & Drenth, J. P. (2017). Efficacy and safety of aspiration Sclerotherapy of simple hepatic cysts: a systematic review. *American Journal of Roentgenology*, *208*(1), 201-207.

36. Williamson, R. C. N., Ramus, N. I., & Shorey, B. A. (1978). Congenital solitary cysts of the liver and spleen. *British Journal of Surgery*, *65*(12), 871-876.

37. Wolf, H. K., Garcia, J. A., & Bossen, E. H. (1992). Oncocytic differentiation in intrahepatic biliary cystadenocarcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *5*(6), 665-668.

38. Zetterman RK. Cystic diseases of the bile duct and liver. In: Friedman SL ed. Current-Diagnosis&Treatment in Gastroenterology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.806-12.

Geçmişten Bugüne Gen Tedavisi ve Veteriner Hekimlikte Kullanımı

İbrahim ŞEKER[1]

Abdurrahman KÖSEMAN[2]

CHAPTER 41

[1] Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Akçadağ MYO,Bitkisel ve Hayvansal Üretim Böl.

GİRİŞ

Gen, canlılardaki kalıtsal karakterleri belirleyen, bu karakterlerin ortaya çıkmalarını sağlayan ve nesilden nesile aktarılmalarında görev alan kalıtım faktörleridir. Gen terimi ilk olarak 1909 yılında Johannsen tarafından tanımlanmıştır (Yılmaz, 2016). Hücrelerde bulunan kromozomlarda sayısal veya yapısal olarak meydana gelen bozukluklar bireylerde genetik hastalık ya da kusurların oluşmasına neden olmaktadır. Genler hücrelerdeki bu kromozomların yapısında yer almaktadır. Dolayısıyla, kromozomlarda meydana gelen bu bozukluklar, kalıtsal hastalıkları taşıyan ve nesilden nesile aktaran genlerle ilgilidir. Mutasyonlarla meydana gelen genetik kaynaklı hastalıkları ya da kusurları düzeltmek amacıyla geçmişten günümüze önemli çalışmalar yapılmakta olup, bu konuda özellikle son 30-40 yıldır çok önemli gelişmeler meydana gelmiştir (Niidome and Huang, 2002; Ginn ve ark., 2012; Kocagöz, 2014; Tebas ve ark., 2014; Yılmaz, 2016).

Gen Tedavisi

Gen tedavisi, genetik kaynaklı bir hastalığın tedavi edilmesi ya da bir hastanın klinik durumunun iyileştirilmesi için ilgili genetik materyalin belirli yöntemler kullanılarak hücrelere aktarılmasıdır (Rashnonejad ve ark., (2014).

Gen tedavisi, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu tarafından ise "aktarılan genetik materyalin transkripsiyonu ve/veya translasyonu aracılığıyla ve/veya konakçı genomuna entegre olarak etkilerini gösteren ürünler" şeklinde tanımlamaktadır (Şanlıoğlu, 2016).

Gen tedavisinde, hastalığa sebep olan mutant genleri düzeltmek veya kanser tedavilerinde tümöre karşı immün yanıtı artırmak için genin fonksiyonel özellikli kopyasının değiştirilmesi amaçlanmaktadır (Strachan ve Read, 2004). İlave olarak, gen tedavisinde fonksiyonel özelliği bulunmayan bir genin hatasız bir kopyasının genomun herhangi bir yerine eklenmesi, hatasız bir genin fonksiyonsuz kopyası ile homolog rekombinasyon yolu ile değiştirilmesi, gen düzeltme, fonksiyonsuz genin aksine mutasyonla tamiri, bir genin düzenlenmesi (aktive edilmesi ya da susturulması) de hedeflenmektedir (Kocagöz, 2014).

Gen tedavisi, bir canlıdaki somatik ya da eşey hücreleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Somatik hücre esaslı gen tedavisinde amaç, bir hastanın belli hücreleri veya dokularında ilgili hastalığı düzeltecek şekilde genetik açıdan değişiklik yapmaktır. Bu tipdeki gen tedavisi kapsamında yapılan müdahale, canlının genomunu değişikliğe uğratmakla birlikte bu değişim nesilden nesile aktarılamamaktadır (Elçin, 2017; Mastaglio ve ark., 2010).

Oysa, eşey hücre gen tedavisinde canlının genomunda yapılan değişiklikler nesiller boyu aktarılabilmekte yani kalıcı olmaktadır. Bu tedavi şekli, gamet, zigot veya erken dönemde embriyoda yapılan değişiklikler ile mümkün olmaktadır. Eşey hücrelerinde yapılacak genetik esaslı düzeltmelerin birçok kalıtsal hastalığın ortadan kaldırılmasını sağlayacağı düşünülmektedir. Hatta bireyin doğumundan önce tespit edilen muhtemel hastalık kaynağı genlerin, doğum öncesi hastalık hiç oluşmadan engellenmesi potansiyelinin de olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, öngörülemeyen birçok olumsuzlukların meydana gelme ihtimali ve kalıtım yoluyla gelecek nesillere aktarılabilme potansiyelinin bulunması gibi hususlardan kaynaklı endişelerden dolayı bu yöntem, dünyadaki birçok ülkede etik ve hukuki olarak kabul görmemektedir. Fakat, insanlarda görülen bazı mitokondriyal hastalıklar için uygulanabilen çekirdek gen transferi ise etik açıdan "kabul edilebilir" görülmektedir. Bu yöntemlerde; mitokondri DNA'sı hücrenin sitoplazmasında bulunduğundan dolayı in vitro fertilizasyonu takiben (dört hücre aşamasında) tüm hücrelerin çekirdekleri izole edilir ve çekirdeği çıkarılmış donörün yumurta hücrelerine verilir. Bu yöntem çekirdek transferi şeklinde yapıldığından birbakıma klonlama olarak da tanımlanmaktadır (Günel Özcan, 2007; Anonim, 2016; Şanlıoğlu, 2016; Elçin, 2017).

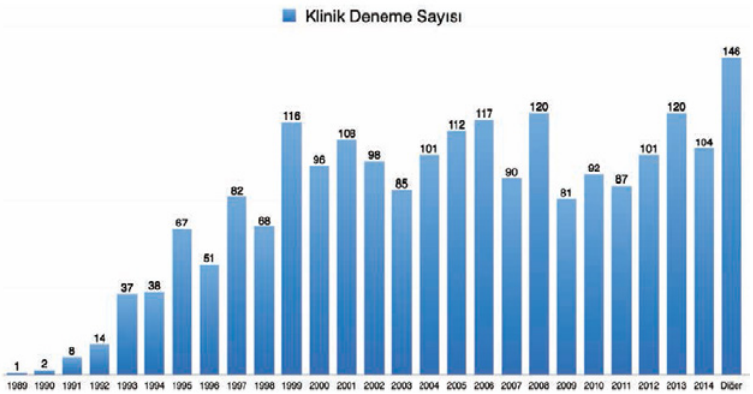
Gen Tedavisinin Tarihi

Gen tedavisinin tarihçesini anlamak için yaklaşık yüz yıl kadar geriye gitmek yerinde olacaktır. 1928 yılında İngiliz bakteriyolojist Frederick Griffith, virulan olmayan bir pnömokok türünün virülan bir türe transformasyonunu tanımlamıştır. 1944 yılında ise Avery ve McCarty, deoksiribonükleik asit (DNA)'in kalıtsal bir materyal olduğunu belirlemişlerdir (Arslan ve Akyüz, 2009). 1953 yılında Watson ve Crick DNA'nın yapısını açıklamışlardır. 1968'de Restriksiyon enzimleri bulunmuştur. 1973 yılında farklı genlerin tek bir canlı hücre içerisine sokulabilme teknikleri geliştirilmiş, 1977'de Rekombinant DNA teknikleri ile bakterilerde İnsan büyüme hormonu üretilmiştir. 1978'de İnsan insulin geni klonlanması gerçekleştirilmiş, 1983'te Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) geliştirilmiştir. 1985'te Kistik Fibrozis için ilk genetik marker belirlenmiştir. 1986'da Supressor genler ortaya konmuş, 1990'da Uluslar arası insan genom projesi başlatılmıştır (Anonim, 2008). 1990'da FDA tarafından ilk kez, insanlar üzerinde terapötik amaçla uygulanacak bir gen tedavi denemesi onaylanmıştır. Yine aynı yıl insanda ilk gen tedavisi gerçekleştirilmiştir (FAD, 2017). Bu gen tedavisi denemesi Dr. French Anderson tarafından uygulanmıştır (Anonim, 2008). 1999 yılında, Pensilvanya Üniversitesi'nde gen tedavisi kapsamında 18 yaşındaki bir hastaya bir klinik gen tedavi denemesi yapılmıştır. 2009'da Avrupa'da başarılı ilk faz III klinik gen tedavisi gerçekleştirilmiştir. 2012'de Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı (EMA) ilk defa gen tedavi ürününü Avrupa'da onaya sunmuştur (EMA, 2012; Torun ve Kaplan, 2018).

Gen Tedavisinin Uygulama Alanları

Gen tedavisi ağırlıklı biçimde hâlâ deneysel olarak ve araştırma laboratuvarlarında sürdürülmektedir (Linden, 2010). En fazla Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) sürdürülen gen tedavisi çalışmaları çoğunlukla resesif gen bozuklukları (kistik fibroz, hemofili, kas distrofisi ve orak hücreli anemi), kanser ve AIDS gibi bazı viral enfeksiyonlar üzerinde sürdürülmektedir (Akhtar ve ark., 2011; Anonim, 2008; Ginn ve ark., 2013). Gen tedavisinin pratikte yaygın uygulama alanı bulabilmesi tedavi genlerinin hücrelere yeterli dozlarda aktarılabilmesine, genin hastalıklı hücreleri hedefleyebilmesine ve aktarılan yeni genlerin vücut tarafından sıkı kontrol altında tutulabilme yollarının geliştirilmesine ve dolayısıyla da biyogüvenlik problemlerinin aşılmasına bağlıdır (Özdemir, 2006; Günel Özcan, 2007).

Dünya genelinde gen tedavisi çalışmaları şu ana kadar yaklaşık 30 ülkede gerçekleştirilmiştir. Gen tedavisi denemelerinin %64.7'si Amerika, %24.5'i Avrupa ve %5.1'i Asya ülkelerinde gerçekleştirilmiştir. Yıllara göre yapılan gen tedavi çalışmaları Grafik-1'de sunulmuştur (Arslan ve Akyüz, 2009).



Grafik 1. Yıllara göre gen tedavisi çalışmaları (Şanlıoğlu, 2016).

Gen tedavisinin etkinliğini arttıran faktörler ise;

- Hedef hücre kitlesinin seçimi,
- Gen tedavisi vektörünün etkinlik durumu,
- Gen ürününün uygun ekspresyon, regülasyon ve stabiliteye sahipliği,
- Gen inhibisyon ürününün gen replikasyonu üzerine etkinliğinin yeterli düzeyde olmasıdır (Sipahi, 2019).

Gen Tedavisi Uygulama Yöntemleri

Gen tedavisi, somatik hücreler ve eşey hücreleri üzerinde uygulanan tedaviler olarak iki başlık altında uygulanmaktadır. Günümüzde uygulanan gen tedavileri somatik hücrelere yöneliktir.

Somatik hücrelerde uygulanan gen tedavisi yaklaşımlarını dört grupda sınıflandırabiliriz: gen ilavesi, gen değişimi, gen ifadesinin (ekspresyonunun) inhibisyonu, özgün hücrelerin öldürülmesi (Günel Özcan, 2007).

Gen tedavisi; bozuk genin yerine yeni bir genin aktarılması, anormal gen ile sağlıklı ola genin yer değiştirilmesi, anormal genin başka bir gen ile tamir edilmesi, bozuk genin tamamen devre dışı bırakılması yöntemlerini kapsamaktadır (Patil ve ark., 2012).

Gen ilavesi yönteminde bozuk olan genin fonksiyonel kopyasının verilmesi hedeflenir. Bu yöntemde hücrede mutant gen kalmakta fakat buna fonksiyonel olan gen ilavesi söz konusu olmaktadır. Fonksiyon kaybına yol açan genetik hastalıkların düzeltilmesinde faydalıdır. Ancak kalıcı hasarın meydana geldiği durumlarda bu yaklaşım faydalı olmamaktadır. Örneğin kistik fibrozis, ayrıca hipertansiyon durumundaki damarları korumak veya koroner arter hastalarında vasküler büyümeyi uyarmak (ör. VEGF gen aktarımı) amacıyla kullanılmaktadır (Akhtar ve ark., 2011).

Gen değişimi, mutant geni fonksiyonel kopyası ile değiştirmek veya mutasyonu in situ olarak düzeltmek amacıyla yapılmaktadır. Bu yöntem, mutant gen ürününün hücreye zararlı olduğu işlevinin geri kazanımı sonrası düzelebilecek durumda olan genetik hastalıklarda daha çok kullanılmaktadır. Gen değişmi çok daha zor ve karmaşıktır. Amaç, mutant geni fonksiyonel kopyası ile değiştirmek veya mutasyonu in situ ortamda düzeltmek esasına dayanmaktadır (Günel Özcan, 2007).

Gen ifadesinin baskılanması yönteminde ise canlıdaki hedef patojenin fonksiyonunun baskılanması amaçlanmaktadır. Pratikte, özellikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, ilave olarak kanserde aktif hale geçmiş onkogenlerin susturulmasında, otoimmün hastalıklarda ve belki fonksiyon kazanımına bağlı genetik hastalıklarda tercih edilmektedir (Günel Özcan, 2007).

Spesifik hücrelerin öldürülmesi yöntemi ise özellikle kanser tedavisinde uygulanmaktadır. Bu yöntem toksik kemoterapötik ajanın, toksik olmayan ön ilaç (prodrug) formunda vücuda verilmesini, bu ön ilacı aktifleyen enzimi kodlayan genin de kanserli hücrelere aktarılmasını hedeflemektedir. Bu yönteme gen güdümlü enzim prodrug tedavisi veya intihar gen tedavisi adı da verilmektedir (Günel Özcan, 2007).

Somatik hücreler üzerinde yapılacak genlerin vücuda yerleştirilmesi iki esas bölümde gerçekleştirilmektedir. Bunlar; genlerin alıcı hücreye aktarılması laboratuvar ortamında (ex vivo) veya canlı vücudunda (in vivo) gerçekleştirilmektedir (Özdemir, 2006; Günel Özcan, 2007; Yılmaz, 2016).

Ex vivo yaklaşımda hücreler vücuttan alınır, in vitro koşullarda gen transferi yapılmaktadır. Sonrasında tekrar vücuda verilmektedir (Anonim, 2008). Bu yöntemin uygulanması sırasında bu hücrelerin hastanın bağışıklık sistemi tarafından red edilmemesi için hastanın kendi hücreleri tercih edilmektedir (Günel Özcan, 2007).

In vivo yaklaşımda vücuttaki hücrelere genlerin direk transferi söz konusudur. Bu transfer in vitro ortamda yapılmaktadır. Hücreler alıcıya tekrar geri verilerek yapıldığı gibi alıcının dokusuna in situ direk transfer olarak da uygulanmaktadır (Yılmaz, 2016). Bu uygulama dışında, bir vektörü aracı olarak kullanarak kan yoluyla da transfer gerçekleştirilebilmektedir. Bu vektörler plasmidin konakçı hücrede takibini yapabilecek şekilde flöresans ile işaretlenebilmektedir. Bu yöntemde en önemli problem spesifiklik (doğru dokunun hedeflemesinin yapılabilme güçlüğü) ve durağan gen transferinin etkinliğinin düşüklüğü olmaktadır (Günel Özcan, 2007; Yılmaz, 2016).

Ex Vivo ve in vivo yaklaşımlarının birbirleriyle kıyaslanmaları söz konusu olduğunda, ex vivo yaklaşımının bazı avantajları;

a. Gen aktarım düzeyi genel olarak yüksektir.

b. Eğer vektör seçilebilir işaretçi geni taşıyorsa; gen aktarılan hücreler zenginleştirilebilir.

c. Re-implantasyon öncesinde etkinlik kontrol edilebilir, olarak sıralanabilmektedir (Yılmaz, 2016).

Gen Tedavisinde Kullanılan Vektörler

Alıcı hücrelere gen transdüksiyonu biyolojik olarak dinamik bir işlem ve aynı zamanda kontrolü kritik bir adımdır (EMA, 2012). Bu nedenle genin hücreye aktarılması aşamasında kullanılacak olan vektörler oldukça önemlidir. Gen tedavisinde viral ve viral olmayan vektör sistemleri kullanılmaktadır (Günel Özcan, 2007).

İdeal bir vektör;

- DNA parçalarını aktarabilmesi için yeterli kapasiteye sahip olmalı,
- Kolaylıkla yüksek konsantrasyona ulaşabilmeli,
- Hedef dokuya spesifik olmalı,
- Stabil olmalı,
- İmmun yanıt oluşturmamalı, toksik olmamalı,
- Etkinliği yüksek olmalı,
- Uzun süreli gen ifadesi sağlamalıdır (Rashnonejad ve ark., 2014).

1. Fizikokimyasal yöntemler; DNA'nın doğrudan hücreye enjeksiyonudur. Bu yöntemlerde fizikokimyasal kurallar kullanılarak DNA parçaları hücre içine sokulmaktadır. Sonrasında sitoplazma içinde nanopartiküller DNA'dan ayrılıp DNA nukleusa girererek görevini yapmaktadır. Bu yöntemlerin en avantajlı yönü basit bir yöntem olmasıdır. Ancak verimliliğin düşük olması ve in vivo şekilde kullanım zorluklarının bulunması ise bu yöntemlerin dezavantajları olarak sıralanabilmektedir (Rashnonejad ve ark., 2014).
2. Lipozom yöntem; Rekombinant DNA önce lipid vezikülleri ile hücre içine daha sonra mikroenjeksiyon ile nukleus içine sokulmaktadır (Anonim, 2019).
3. Biyolojik yöntemler; gen aktarılması için genellikle virüsler veya plazmidler kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan biyolojik vektörler viral vektörlerdir. Ancak ilk basamakta virüslerin patojen genleri çıkartılıp zararsız haline getirmesi gerekmektedir (Rashnonejad ve ark., 2014).
4. Moleküler Konjugatlar: Protein veya sentetik ligantlara DNA bağlayıcı ajanlar takılarak oluşturulmakatdır. Lipozom için söz konusu olan avantaj ve dezavantajlar bu yöntem için de geçerlidir (Günel Özcan, 2007; Anonim, 2008).

Viral Sistemler:

Virüslerin vektör olarak kullanılabildiği iki farklı yöntem vardır. Bunlar;

Viral yöntem I: Virus'ten 3 gen grubu çıkartılır ve yerine klonlanmış insan geni sokulur. Rekombinant vektör, viral protein kılıfın içine paketlendikten sonra hücreleri enfekte edebilir. Viral genleri eksik olduğu için replikasyon yapamaz.

Viral yöntem II: Klonlanmış insan genini taşıyan viral genom bir kere hücre içine girince, çekirdeğe geçer ve hücre kromozomuna katılır. Yabanıl tip gen (normal alel) enfekte olan hücre genomunun bir parçası haline gelir.

Viruslar, bilindiği gibi gen aktarım çalışmalarında kullanılan hedef hücreleri enfekte edebilme özellikleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Kullanılacak virusların konak hücrede replikasyonunun engellenmesi gerekmektedir. Bunun için çeşitli genetik modifikasyonlar uygulanmaktadır. Viral vektör, taşıdığı tedavi edici özellikteki genle birlikte konak hücreyi enfekte ettikten sonra hücre nükleusuna girmektedir. Entegrasyon sonrası ise viral vektör ile aktarılan genin ekspresyonu gerçekleşmektedir (Şanlıoğlu, 2016).

Viral vektörler; Retrovirus, Adenovirus, Adeno-assosiye virüs, Lenti virüs, Çiçek virüs, Herpes simpleks ve Poks virüs olarak sıralanmaktadır.

Retro virüsler: Geçmişte retroviral vektörler klinik denemelerde sıklıkla kullanılmış vektörlerdir. DNA'nın hücre içine sokulmasındaki verimin yüksek olması, vektörün hücresel DNA'ya entegre olması, vektöre uygun konakçı seçiminde çok seçenek olması gibi nedenler sıklıkla kullanılmasının sebepleridir (Anonim, 2008). Ancak, son yıllarda, bu vektörlerin kullanımında özellikle ağır kombine immün yetmezliği (SCID) denemelerinde karşılaşılan olumsuz etkileri dolayısıyla (entegrasyonel mutasyon-karsinogenez) azalma gözlenmiştir (Şanlıoğlu, 2016). İlave olarak, retro virüslerin birkaç dezavantajı daha bulunmaktadır. Bu dezavantalar; üretme aşamasında kompleks olmaları, bölünen hücrelere entegre olabilmeleri, ve onkojenik potansiyele sahip olabilmeleri olarak sıralanabilmektedir (Anonim, 2008).

Adeno virüsler: Günümüzde adenoviruslar klinik denemelerde en yaygın kullanılan vektörlerdir. Retroviral vektörlere göre DNA taşıma kapasitesinin daha yüksek olması gibi bir avantaja sahiptirler. Bu vektörlerin genel avantajları ise; yüksek transdüksiyon etkinlikleri ile birlikte, aktarılan genin ekspresyon seviyelerini arttırmaları ve hem bölünen hem de bölünmeyen hücreleri enfekte etmeleri olarak ifade edilmektedir (Şanlıoğlu, 2016).

Antijenik özellikleri dolayısıyla geçici gen transferi sağlarlar. Bu özellik kanser gen tedavisinde bir avantaj iken uzun süreli gen sentezi gerektiren genetik hastalıkların tedavisinde bir dezavantaj olarak değerlendirilir.

Adeno-assosiye Viruslar: Adeno-assosiye viruslar (AAV), bölünen ve bölünmeyen hücreleri enfekte edebilmesi, hızlı olması, etkin ve stabil gen ekspresyonu sağlayabilmesi ve adenovirusların aksine herhangi bir immunojeniteye neden olmaması gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Ancak, kısıtlı gen taşıma kapasiteleri olması ve konak hücre genomuna entegre olamaması ve etkilerinin hücrede geçici olması kullanım alanlarını sınırlandırılmıştır (Şanlıoğlu, 2016).

Lenti viruslar: Bu virüsler retroviruslardan köken almıştır. Fakat entegrasyon profilleri, insersiyonel mutagenez riske sahip olmadığından dolayı retroviruslardan ayrılmıştır. Bunlar A- Adenovirus orijinli lentiviruslar (DNA): 30 kb DNA B- Retroviral lentiviruslar (RNA): 8 kb DNA kabul eder ve C- Non-viral vektörler (liposomlar vs) olarak üç grupda sınıflandırılmaktadır. Lentiviral vektörler konak hücre genomuna entegre olduklarından, transferi yapılan genin diğer vektörlere oranla daha uzun süreli ekspresyonunu sağlarlar. Bölünen ve bölünmeyen hücreleri transdükte etmeleri, konak hücrede immünojeniteye neden olmamaları ve AAV'lere oranla daha yüksek transgen taşıma kapasiteleri nedneiyle

kullanımları her geçen gün artış göstermektedir (Şanlıoğlu, 2016). Bununla birlikte lentivirus aracılı gen transferinde başarısızlıklar da meydana gelmektedir. Bu başarısızlıkların sebepleri; 1- Lizojeni zayıf olabilmesi, 2- Düşük ekspresyon göstermesi, 3- Daha büyük (uzun DNA) gen transferinin zorluğu, 4- Virusa karşı olası immün yanıt gelişebilmesi ve 5- Onkogenezis olarak kaydedilmiştir (Özdemir, 2006).

Çiçek, pox ve herpes simplex viruslar: Bu virus türlerinin kullanımı adenoviruslar kadar yaygın değildir. Bu vektörler, son yıllarda retroviral vektörlerin alternatifi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Şimdiye kadar yapılan klinik denemelerde en yaygın kullanılan gen aktarım vektörleri adenoviruslar, retroviruslar ve plazmidlerdir (Şanlıoğlu, 2016).

Hibrit Vektör Sistemleri

Gen tedavisinde kullanılan vektörlerin her birinin kendisine özgü birtakım avantaj ve dezavantajları olduğundan, bu vektörlerin birliktr kullanılmaları dezavantajlarını ortadan kadırmanın veya azaltmanın bir yolu olarak değerlendirilebilir. Hibrid vektörlerin başlıcaları virozomlardır. Virozomların bazı formları, Lipopleks (DNA-lipozom kompleksi) ve inaktive HVJ virüs (Japon hemaglutinasyon virüsü) veya influenza virüsü kombinasyonu ile oluşturulmuşlardır. Solunum yoluna gen transferi potansiyeli yalnız başına katyonik lipozomlar veya viral vektörleri uygulayan yöntemlere göre daha yüksektir. İmmünolojik olarak iyi tolere edildiklerinden tekrarlayan uygulamaların transfer etkinliği ve güvenliği üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Katyonik lipozomlar veya polimerler basitçe adenoviral vektörler ile karıştırılıp uygulanır. Bu yöntem özellikle viral reseptörü olmayan hücrelere gen aktarımında faydalıdır (Günel Özcan, 2007).

Gen Tedavi Denemelerinde Aktarılan Genler

İnsanlarda gen tedavisi çalışmalarında çok çeşitli genler kullanılmaktadır. En sık kullanılan gen tipleri (antijenler, sitokinler, tümör baskılayıcı genler, intihar genleri) kanser tedavisinde kullanılanlardır. Neredeyse tamamının kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılması hedeflenen büyüme faktörleriyle yapılan gen tedavi denemeleri %7.3'luk dilimi oluştururken, yetmezlik genleri % 7.8, reseptör genleri ise %9 'luk bir orana sahiptir (Şanlıoğlu, 2016).

Klinik denemelerde kullanımında olan gen dağıtım sistemleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Vektör	Protokollerin sayısı	Oran (%)
Adenovirüs	480	21.7
Retrovirüs	417	18.9
Çıplak / plazmid DNA	387	17.5
Adeno ile ilişkili virüs	137	6.2
Vaccinia virüsü	121	5.5
Lipofeksiyon	115	5.2
Lentivirus	114	5.2
Herpes simplex virüsü	73	3.3
Poksvırüs	68	3.1
RNA aktarımı	39	1.8
Poxvirus ve vaccinia virüsü	33	1.5
Diğer çoklu sistem	33	1.5
Diğer viral	22	1.0
Listeria monocytogenes	15	0.7

Diğer bakteri	10	0.5
Uyuyan güzel transposon	10	0.5
Kızamık virüsü	9	0.4
Saccharomyces cerevisiae	9	0.4
Flavivirüs	8	0.4
Modifiye edilmiş Ankara (MVA) virüsü aşıları	7	0.3
Antisens oligonükleotidi	6	0.3
Lactococcus lactis	6	0.3
siRNA	5	0.2
Gen tabancası	5	0.2
Diğer viral olmayan	5	0.2
Bilinmeyen	76	3.4

Tablo 1. Klinik deneme kullanımında gen dağıtım sistemleri (Ginn, ve ark., 2013).

Gen tedavisi kapsamında hedef alınan bazı hastalıklar, hedef hücre ve kullanılan genler;

1. SCID (ADA yetmezliği) hastalığı; hedef hücre kemikiliği ve stem hücresidir, kullanılan gen adenosine deaminasedır.
2. Hemophilia B hastalığı; hedef hücre hepatosit, deri fibroblast hücreleridir, kullanılan gen Faktör IX genidir
3. Familial hypercholesterolemia hastalığı; hedef hücre hepatosit hücresidir, kullanılan gen LDL reseptör genidir.
4. Cystic fibrosis hastalığı; hedef hücre solunum yolu epitel hücresidir, kullanılan gen CFTR genidir.
5. Malignant melanoma hastalığı; hedef hücre melanoma tümör hücresidir, kullanılan gen HLA B7 genidir.
6. DMD hastalığı; hedef hücre myoblastlardır, kullanılan gen ise Dysrophindir.
7. Akciğer kanseri hastalığı; hedef hücre tümör hücresidir, kullanılan gen normal p53 genidir.
8. Beyin tümörü hastalığı; hedef hücre beyin hücresidir, kullanılan gen herpes timidine kinase genidir.
9. Ovum kanseri hastalığı; hedef hücre tümör hücresidir, kullanılan gen herpes timidine kinase genidir (Özdemir, 2006).

Gen Tedavisinde Hedef Alınan Hastalıklar

Gen tedavisinde hedef alınan hastalık türü, eldeki mevcut çeşitli vektör sistemlerinin hangisinin kullanılacağına karar vermek bakımından oldukça önemli bir konudur. Tedavi sürecinde, çeşitli hastalıkların tiplerine ve hedef dokularına göre, transgen aktarımının yapılacağı vektörün tasarımı yapılmaktadır. Dünyada gen tedavisi ile tedavi edilen hastalıklar içinde en büyük pay kanser hastalığına (%64) aittir. Gen tedavisi denemelerinin kanser hastalığı dışında yapıldığı alanlar, kardiyovasküler, enfeksiyöz, monogenik, sağlıklı gönüllüler, oküler, nörolojik, gen işaretleme, inflamatuvar ve diğer hastalıklar şeklinde sıralanmaktadır (tablo 2) (Şanlıoğlu, 2016).

Endikasyon	Sayı (N)	Oran (%)
Kanser hastalıkları	1415	64.0
Monojenik hastalıklar	209	9.5
Kardiyovasküler hastalıklar	175	7.9
Bulaşıcı hastalıklar	174	7.9
Sağlıklı gönüllüler	53	2.4
Gen işaretlemesi	50	2.3
Diğer hastalıklar	46	2.1
Nörolojik hastalıklar	43	1.9
Oküler hastalıklar	31	1.4
İnflamatuar hastalıklar	14	0.6

Tablo 2. Gen tedavisi klinik çalışma endikasyonları (Ginn, ve ark., 2013).

Source: From www.abedia.com/wiley.

Günümüzde Gen Tedavisi

Çin, 2003 yılında gen tedavi kaynaklı bir ürünün klinik uygulamasını onaylayan ilk ülke olmuştur. SiBiono Gene Tech Co. firması tarafından geliştirilen ve ilk gen tedavi ürünü onayına sahip Gendisin, E1 geni insan p53 cDNA'sı ile değiştirilmiş bir adenoviral vektördür. Bu baş-boyun yassı hücre karsinom tedavisinde kullanımı onaylanmış non-replikatif (replikasyon özelliği olmayan) bir virüstür (Şanlıoğlu, 2016).

Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı, 19 Temmuz 2012'de ilk defa bir gen tedavi ürününü Amsterdam Molecular Therapeutics şirketi tarafından geliştirilmiş olan "Glybera"yı Avrupa Birliği'nin onayına sunmuştur. Glibera, Alipogene Tiparvovec ticari ismiyle ailesel lipoprotein lipaz yetmezliğine (LPLD) sahip yetişkin hastalara yapılacak gen tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bir adeno-assosiye virus vektörüdür. Glybera, UniQure aracılığıyla piyasaya çıkarılmaktadır (Şanlıoğlu, 2016).

Günümüzde genel kanserin çeşitli tiplerinde gen tedavisi ile ilgili klinik protokoller artış göstermiştir. Bu durumun en önemli nedenlerinden birisi özellikle baş-boyun bölgesi kanserlerinde radyoterapi (RT), kemoterapi (KT), cerrahi veya bunların çeşitli kombinasyonlarından oluşan geleneksel tedavi protokollerinin sınırlarının az çok belirlenmiş olmasıdır. Günümüzde gen tedavisi geleneksel tedavilerin yerini alacak düzey değildir (Uzun ve Beder, 2004).

Gen Tedavisinde Mevcut Sorunlar

Gen tedavisinden beklenen başarıya ulaşmak için uzun süreli terapötik fayda veya optimal bir tedavi için terapötik müdahalenin önündeki engellerin iyi anlaşılması ve bu engellerin ortadan kaldırılması için yeni yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Kanserle ilişkili bir genin baskılanması veya hastalıklı dokuya etkili bir dozda kanser terapötik geninin verilmesi (optimal transgen ekspresyonu), başarılı bir kanser gen tedavisinde büyük bir problemdir. Hastalığın ilerlemesini durduran veya engelleyen en uygun genin belirlenmesi de başarıyı etkilemektedir (Das ve ark., 2015).

Toksik olmayan gen aktarım sistemlerinin yokluğu, başarılı gen tedavisinin önündeki diğer önemli bir engeldir (Günel Özcan, 207). İstenen genlerin aktarılmasını sağlayacak daha kolay ve etkili yolların bulunması, aktarılan genin genomda istenen bölgeye yerleş-

mesinin sağlanması, aktarılan genin kontrolünde olan fizyolojik fonksiyonların normal çalışmasının sağlanması gen tedavisine çözüm bekleyen başlıca problemler olarak görülmektedir.

Gen tedavilerinin müdahale edilen genin etkisiz kalması, gende mutasyon meydana gelmesi, onkojenik genlerin aktivasyonu veya tümör süpresör genlerin etkisiz hale gelmesi neticesi kanser oluşması, immün reaksiyonlar sonucu hasta ölümleri görülmesi gibi riskleri bulunmaktadır. (EMA, 2012; Anonim, 2017b).

Bunların yanı sıra embriyonik kök hücrelerin kullanımının oluşturacağı etik ve hukuki sorunlar da bulunmaktadır. Konuyla ilişkili etik problemler;

- Hangi özelliklerin normal olduğuna ve hangilerinin bir sakatlık veya bozukluk oluşturduğuna kim karar verir?
- Gen tedavisinin yüksek maliyeti onu sadece zenginler için mümkün kılacak mı?
- Gen tedavisinin yaygın kullanımı, toplumu farklı insanları kabul etmekten daha az kabul ettirebilir mi?
- İnsanların boy, zeka veya atletik yetenek gibi temel insan özelliklerini geliştirmek için gen tedavisi kullanmasına izin verilmeli midir?

şeklinde sıralanabilecek bir çok etik problemler gündemdedir gerekliliklerdir (Anonim, 2017b). Ayrıca, insan, hayvan veya çevre için risk oluşturabilecek ve kasıtlı olarak değiştirilmiş genomik DNA'ya sahip hayvanların elden çıkarılması konusunda da endişeler bulunmaktadır (Patil ve ark., 2012).

Gen Tedavisinde Başarı için Gereken Faktörler

Başarılı bir gen tedavisi için; hastalığa neden olan genin belirlenmesi, klonlanması, genin hedef hücrelere spesifik olarak transferi, genin hedef hücrelerde ekspresyonu, bu şekilde olmayan genin ifade edilmesi ya da anormal genin fonksiyonel olanı ile değiştirilebilmesi en önemli ve temel gerekliliklerdir (Anonim, 2017b).

Gen tedavisi yapılacak hücreler; kolay temin edinilebilir olmalı, kültüre edilebilinmeli ve manipülasyonlara dayanıklı olmalıdır. Vücuda dönüşümleri de kolay olmalıdır. Lentivirus transfeksiyonuna uygun olmalıdır. Ayrıca, replase sonrası uzun yaşamalı ve bölünebilme potansiyeli yüksek olmalıdır. Telomerik DNA uzunlukları ideal olmalıdır (Özdemir, 2006).

Klinik olmayan çalışmalar, hedef hücre popülasyonu ve klinik endikasyonlar ışığında uygun hayvan modellerinde yapılmalıdır (EMA, 2012).

İnsan uygulaması için klinik bir gen tedavisi protokolü düşünülmeden önce kapsamlı preklinik test gereklidir. Hayvan modelleri en yaygın olarak fareler üzerinde ve mümkün olduğunda ise daha büyük hayvanlarda uygulanmaktadır (Ginn ve ark., 2012).

Hayvanlarda Görülen Kalıtsal Hastalıklar Ve Gen Tedavisi

Hayvan yetiştiriciliğinde, özellikle çiftlik hayvanlarında önemli verim kayıplarına ve buna bağlı olarak ekonomik kayıplara neden olan hastalıklar içerisinde kalıtsal hastalıklar önemli bir yer tutmaktadır (Arthur ve ark., 2001). Suni tohumlama metoduyla hayvan yetiştiriciliğinde bir erkek damızlığın binlerce yavru sahibi olması mümkün olabilmektedir. Diğer taraftan, bu yolla kalıtsal hastalıkların büyük bir hayvan popülasyonunu tehdit etmesi durumu da söz konusu olabilmektedir (Akyüz ve Arslan, 2011; Altunok ve ark., 2015). Hayvanlarda farklı türlerde görülen bazı kalıtsal hastalıklar şunlardır;

Sığırlarda; Sığır lökosit bağlanma yetmezliği (BLAD), Üridin monofosfat sentetaz eksikliği (DUMBS), Kompleks vertebral malformasyon (CVM), Sitrülin birikimi (Citrullinaemia), Faktör XI eksikliği (FXI), Miyofosforilaz eksikliği (glikojen depo hastalığı-tip V, Kalıtsal çinko eksikliği hastalığı (A46), Sığır claudin-16 (Cl-16) eksikliği sendromu, Bat-

ten hastalığı (NCLs, sinirsel keroid lipofusinoz), Alfa mannosidozis, Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (maple syrup urine disease, MSUD): Kassel hipertrofi (muscular hypertrophy), Sferositozis, Chediak-higashi sendromu, Spinal muscular atrofi (SMA), Tibial hemimelia ve Myoclonus (Akyüz ve Arslan, 2011).

Atlarda; Severe combined immunodeficiency (SCID), Lavender Foal syndrome (LFSP), Polysaccharide storage myopathy tip I (PSSM-1) ve Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED) (Kul, 2019).

Köpeklerde; Chondrodysplasia (anormal kıkırdak oluşumu ve orantısız cücelik), Von Willebrand disease I, Progressive retinal atrophy, Cystinuria ve Haemophilia A ve B (Kul, 2019).

Günümüzde, hayvanlardaki bazı kalıtsal hastalıklar için yürütülen gen tedavisi çalışmaları şunlardır;

Köpeklerde Diabet: Tip 1 diabetli 5 Beagle ırkı köpekte gen tedavisi uygulaması 2013 yılında yapılmıştır. Bu kapsamda tek doz kas içi, Gck ve Ins genleri içeren adenoassociated viral vectors of serotype 1 (AAV1) uygulaması gerçekleştirilmiştir (Anonim, 2019).

Kistik fibroz: Adenoviruslara normal gen sokulup sprey yolu ile burun mukozasına verilmektedir. Bu tedavide akciğerin tüm alanlarına fazla miktarda virüs ulaştırmak sorundur. Ayrıca, yinelenmesi ise virüsü kaplayan proteinlere karşı immün yanıt ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır (Anonim, 2019).

Feline immunedeficiency virüs (FIV): Rekombinasyon komponenti virüslerin oluşma potansiyeli nedeniyle evcil kedilerde HIV benzeri tabloya yol açan FIV (feline immunedeficiency virüs) virüs tabanlı vektör sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Lentiviral vektörleri kullanan sınırlı sayıda klinik deneme protokolü onaylanmış bulunmaktadır (Günel Özcan, 2007).

Equine infectious anemia virüs (EIAV): Rekombinasyon komponenti virüslerin oluşma potansiyeli nedeniyle atlarda anemiye yol açan bir lentivirüs olan EIAV (equine infectious anemia virus) virüs tabanlı vektör sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Lentiviral vektörleri kullanan sınırlı sayıda klinik deneme protokolü onaylanmış bulunmaktadır (Günel Özcan, 2007).

Köpeklerde Hemophilia A ve B X'e Bağlı Kalıtsal Pıhtılaşma Bozukluğu:

Kan pıhtılaşma protein faktörleri VIII (FVIII) ve IX (FIX) hemophilia B'li köpeklere Canine FIX aktarılmış. Karaciğer plasma FIX konsantrasyonu 0 ile % 300 oranında değişkenlik göstermiştir. Bu durum normal kan değerlerine ulaşılmasını sağlamış ancak aktivite immun cevap nedeniyle düşmüştür (Kul, 2019).

Farelerde Sağırlık:

Gen tedavisi yöntemi uygulanarak faredeki sağırlık, büyük oranda tedavi edilmiştir. Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacılarının yaptığı ilk çalışmada, Anc80 virüsündeki sağlam genleri kullanarak doğuştan sağır olan fareyi tedavide büyük oranda başarılı olmuşlardır. Diğer çalışmada ise Boston Çocuk Hastanesinden Gwenaelle Geleoc önderliğinde yürütülen çalışmada da körlük ve sağırlığa neden olan sendroma sahip bir farenin kulak içine Anc80 virüsüyle sağlıklı Ush1 geni aktarılmıştır. Sağlıklı gen aktarılan 25 fareden 19'unun 80 desibelden daha alçak sesleri duyabildiği, geriye kalanların ise 25-30 desibelin altındaki sesleri bile duyabildiği tespit edilmiştir (Anonim, 2017a).

SONUÇ

Günümüzde gen tedavisinin, tarihsel gelişimine bakıldığında, hem insan hem de hayvan sağlığında bazı hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olabileceği görülmektedir. Ancak, bu alanda henüz yolun başında olunduğu, gelecekte hem somatik hem de eşey hücreleri üzerinde yapılacak çok sayıda gen tedavisi çalışmalarına ihtiyaç olduğu da unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akhtar, N., Akram, M., Asif, H. M., Usmanghani, K., Ali Shah, S. M., Rao, S. A., Uzair, M., Shaheen, G., Khalil, A. (2011). Gene therapy: A review article. Fly1Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(10), 1812-1817.
2. Akyüz, B., Arslan, K. (2011). Sığır yetiştiricilğini tehdit eden kalıtsal hastalıklar. http://hayvansaluretim.blogspot.com/2011/01/sgr-yetistiriciligini-tehdit-eden.html? Erişim tarihi: 10.02.2019.
3. Altunok V., Yılmaz E., Altunok Ş. (2015). Koyunlarda genetik hastalıklar. Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics. 1(1):40-4.
4. Anonim. (2008). Gen Terapisi Bölüm-1. http://herzamanbiyoloji.blogcu.com/gen-terapisi-bolum-1/3084006. *2008.* Erişim tarihi: 10.02.2019.
5. Anonim. (2017a). Gen Terapisi İle Sağırlık Tedavisi. Gen Terapisi Sağırlığa Çözüm Mü? https://www.bilimvetekno.com/gen-terapisi-ile-sagirlik-tedavisi/? Erişim tarihi: 10.02.2019.
6. Anonim. (2017b). Kök hücre ve genetik hastalıklar. https://docplayer.biz.tr/35986093-Kok-hucre-ve-gene-k-hastaliklar.html. Erişim tarihi: 10.02.2019.
7. Anonim. (2019). https://www.foodelphi.com/rekombinant-dna-teknolojisi/?. rekombinant DNA Teknolojisi. Erişim tarihi: 10.02.2019.
8. Arthur PF, Renand G, Krauss D, (2001). Genetic and phenotypic relationships among different measures of growth and feed efficiency in young Charolais bulls. Lives Prod Sci, 68: 131–139.
9. Das, S.K., Menezes, M. E., Bhatia, S., Wang, X.Y., Emdad, L., Sarkar, D., Fisher, P.B. (2015). Gene Therapies For Cancer: Strategies, Challenges And Successes *J Cell Physiol*. February ; 230(2): 259–271. Doi:10.1002/Jcp.24791.
10. EMA. (2012). Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. European Medicines Agency, 13 April 2012, EMA/CAT/GTWP/671639/2008, Committee for Advanced Therapies (CAT).
11. FAD, 2017. Regulation of Intentionally Altered Genomic DNA in Animals Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine, January 2017. https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/default.htm Erişim Tarihi: 04.02.2019.
12. Ginn, S.L., Alexander, I.E., Edelstein, M.L., Abedi, M.R., Wixon, J. (2013). Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. J. Gene. Med. 15, 65–77.
13. Kocagöz, T. (2014). Genleri değiştirmek hiç bu kadar kolay olmamıştı. Acıbademüniversitesi.http://ankaramikrobiyoloji.org.tr/docs/8kongre/Tanil_Kocagoz.pdf? Erişim tarihi: 10.02.2019.
14. Kul, Ç.B. (2019). Hayvanlarda görülen bazı kalıtsal hastalıklar ve moleküler tanıları. https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=17376 Erişim Tarihi: 04.02.2019.

15. Linden R. Gene therapy: what it is, what it is not and what it will be. Estud Av. 2010;24(70):31-69.
16. Mastaglio, S., Stanghellini, Mt., Bordignon, C, Bondanza, A. (2010). Progress and prospects: graft-versus-host disease. Gene Ther., 17(11): 1309-1317.
17. Niidome, T., Huang, L. (2002). Gene therapy progress and prospects: nonviral vectors. Gene Ther. 9, 1647–1652.
18. Günel Özcan, A. (2007). Gen tedavisi ve biyogüvenlik. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 64 (1): 35-50.
19. Özdemir, Ö. (2006). Gen Tedavisi**.** https://www.slideserve.com/natara/gen-tedav-s? Erişim tarihi: 10.02.2019.
20. Patil, P.M., Chaudhari, P.D., Sahu, M., and Duragkar, N.J. (2012). Review artıcle on gene therapy. International Journal of Genetics. 4(1), 74-79. ISSN: 0975-2862.
21. Rashnonejad, A., Durmaz, B., Özkınay, F. (2014). Gen tedavisinin temel ilkeleri ve son gelişmeler The principles of gene therapy and recent advances. Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine. 53(4):231-240.
22. Sipahi, O.R. (2019). Enfeksiyon Hastalıklarında Gen Ve Sitokin Tedavisi.
23. www.infek.med.ege.edu.tr/seminerler/gentedavisi.ppt. Erişim tarihi: 10.02.2019.
24. Strachan, T., Read. A.P. (2004).New approaches to treating disease. Chapter twenty one: New York: Garland Science, USA.
25. Şanlıoğlu, S. (2016). Tıbbi genetik ve klinik uygulamaları. Editör: Münis Dündar, Böl. Gen tedavisi. Ankara, 497-522.http://tip.akdeniz.edu.tr/wpcontent/uploads/2016/10/GenTedavisi.pdf? Erişim tarihi: 10.02.2019.
26. Tebas, P., Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G. (2014). Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. N Engl J Med.370(10):901-10.
27. Uzun, L., Beder, L.B. (2004). Baş-boyun kanserlerinde gen tedavisi uygulamaları. KBB ve baş boyun cerrahisi dergisi. 3; 3. http://kbb-forum.net/journal/index.php. Erişim tarihi: 10.02.2019.
28. Yılmaz, M. (2016). Virüsler ve Gen Terapisi/Gen İfadesi. http://player.slideplayer.biz.tr/12/3721609/#. Erişim tarihi: 09.02.2019.

Sütçü Sığırlarda Sıcaklık Stresinin Etkileri

İbrahim ŞEKER[1]

Abdurrahman KÖSEMAN[2]

CHAPTER 42

[1] Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni Anabilim Dalı

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Akçadağ MYO,Bitkisel ve Hayvansal Üretim Böl.

GİRİŞ

Çevresel faktörler, hayvanların ekonomik önem arz eden verim özelliklerini ve diğer biyolojik fonksiyonlarını farklı düzeylerde etkilemektedir. En önemli çevresel faktörlerden olan iklim içerisine, yağış, nem, ışık, yükselti, sıcaklık ve hava basıncı yer almaktadır. Bu faktörlerden sıcaklık, süt sığırcılığında meydana getirdiği kayıplar ve oluşturduğu problemler nedeniyle oldukça önemlidir (Arıtürk, 1983; Yalçın, 1981).

Hayvanların sıcaklık stresinden etkilenme seviyeleri, onların yetiştirildikleri bölgeden bölgeye işletmeden işletmeye farklılık içermektedir. Özellikle sıcaklık stresinin etki düzeyi için;

- Gerçek çevre sıcaklığı ve nem oranları (hissedilen sıcaklık),
- Strese maruz kalınan süre ve stresin derecesi,
- Gece boyunca sıcaklık düzeyi, soğuma fırsatının olup olmaması,
- Havalandırma koşulları, rüzgar durumu,
- İneğin beden ağırlığı, beden yüzey alanı,
- İneğin süt verimi düzeyi,
- Ineğin gebe olup olmaması,
- Suyun özellikleri,
- Hayvanın deri ve kıl örtüsü özellikleri önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Görgülü ve Göncü, 2016).

Hava ısısı ve nem oranı süt sığırı yetiştiriciliğinde ve süt üretiminde azami verim sağlamada rol oynayan en önemli fiziksel etmenlerdendir. Süt sığırları için 13-18 °C sıcaklık, % 60- 70 oransal nem, orta derecede solar radyasyon ve 5-8 km/saat'lik rüzgar hızı ideal çevre koşulları olarak tanımlanmaktadır (Alkoyak ve Çetin, 2016). Ancak; son yıllarda etkisi daha fazla hissedilen iklim değişikliği ve küresel ısınmanın oluşturduğu sıcaklık stresi canlılar üzerinde olumsuz etkiler meydana getirmektedir (Koç ve Uzmay, 2018).

Sıcaklık stresi açısından ineklerde tespit edilmiş olan kritik değerler şunlardır;

- Optimum sıcaklık ihtiyaçları :-4 °C-18°C
- Yem tüketiminin düştüğü sıcaklıklar :30 °C+
- Performans Düşüşlerinin başlaması :32 °C+
- Süt veriminde düşme :%3-50
- Döl veriminde düşme : %0 gebelik oranı
- Önlem gerektiren sıcaklık ve nem : 38 °C ve %20 nem
- Tehlike sınırı : 38°C ve %50 nem
- Ölüm sınırı : 38°C ve %80 nemdir (Görgülü ve Göncü, 2016).

Sıcaklık stresinin ineklerde meydana getirdiği olumsuzluklar arasında erken embriyonik ölümler, güç doğum olayları, artan mastitis vakaları, erken laktasyonda yağlı karaciğer sendromu ve inek ölümlerine yola açan yan etkiler yer almaktadır (Arı, 2015). Vücut sıcaklığının artmasına bağlı olarak doku bütünlüğü ve metabolizma bozulur ve en önemlisi organizma proteinlerin parçalanmasına, süt veriminde azalmalara yol açar. Verim performansı yüksek olan inekler daha fazla metabolik aktivite gösterdikleri için vücutları daha fazla ısı üretirler. Bu nedenle yüksek verimli inekler sıcaklık stresine daha duyarlıdır (Bucklin ve ark., 1992).

Sıcaklık stresine maruz kalan süt sığırlarının sindirim sistemi ve metabolizmasında değişimler oluşur. Kandaki hormon dengesi, asit baz dengesi ve rumen içeriği ph'ı değişim gösterir. Tüm bunlar yem tüketiminde azalmaya ve stres koşullarının ortaya çıkmasına

neden olur (West, 1996). Bu stres durumu ineğin fizyolojik durumunu olumsuz etkiler ve verimini düşürür. Portal kan dolaşımı sıcaklık stresi altında % 14 azalmaktadır (McGuire ve ark., 1989). Asidozis veya bikarbonat azlığı nedeniyle şekillenen laminitisin sürü içeresinde yaygınlaşması da sıcaklık stresinin neden olduğu önemli bir sorundur (Beede ve Shearer, 1996; Schneider ve ark., 1988). Yüksek sıcaklığa (29,6-38-9 ^{0}C) maruz kalan ineklerde rektal ısı 38,6-40,4 ^{0}C, solunum sayısı ise 44-89 nefes/dak. olarak gerçekleşir. Bu ineklerde kuru madde alımı % 30, süt verimi ise % 50 azalmaktadır (Wheelock ve ark., 2010).

Sıcaklık stresinin neden olduğu problemler süt sığırcılığında önemli ekonomik kayıplar oluşturmaktadır (Tablo 1), (Alkoyak ve Çetin, 2016). Sıcaklık stresinin biyolojik mekanizmasının iyi anlaşılması, yüksek çevre sıcaklıklarının gerçekleştiği mevsim ve yerlerde hayvansal üretim seviyesindeki sürekliliğin korunması ve düşüşlerin önlenmesi bakımından önemlidir (West, 2003).

Stresin oluşturduğu etki	Oluşan verim kaybı (ortalama)	Oluşan kayıp tutarı (inek/yıl)
Kuru madde tüketiminde azalma % 6-30	-894 kg/inek/ yıl	+ 90.5 €
Süt veriminde azalma % 15-20	-1.803 kg/inek/yıl	-403.0 €
Döl veriminde kayıp % 40-50	+ 59.2 gün (buzağılama- ilk tohumlama) için geçen zaman +% 7.99 döl verimi problemi (sürüden çıkarma)	-12.0 €
Mortalite artışı	+ % 1.72	-2.3 €

Tablo 1. Sıcak stresinin ekonomik etkisi (St-Pierre ve ark., 2003).

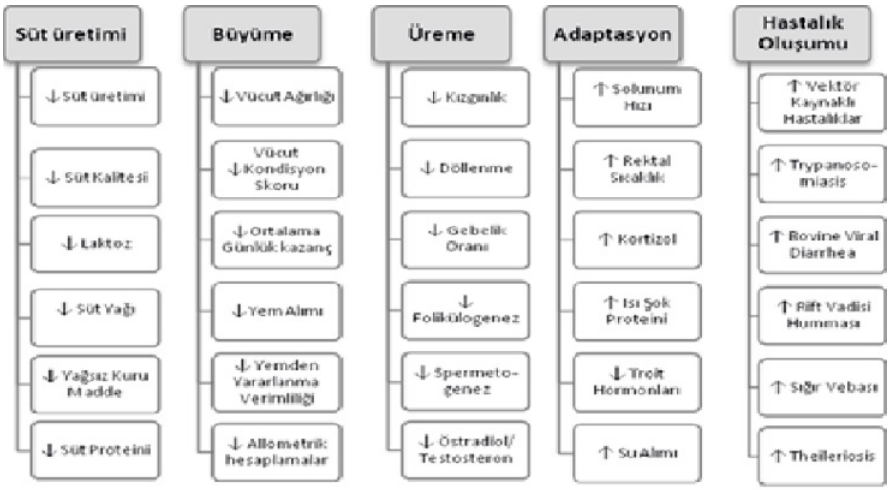
Stres ve Genel Etkileri

Stres, etkenlerin canlı vücudunda oluşturduğu bozuklukların tümü ya da organizmanın her türlü değişime karşı spesifik olmayan cevabıdır (Tan ve Yip, 2018). Organizmanın savunma reaksiyonları ile bu savunmanın oluşmasına neden olan eksternal (besinsel, iklimsel, sosyal vb.) veya internal (parazitler, hastalıklar vb.) stresörler arasındaki etkileşimden dolayı stres çoğunlukla organizmada adaptasyon sağlanamayan, zararlı etkilere de yol açabilir (Ensminger ve ark., 1990).

Hayvanlarda stres oluşturarak yaşam ve verim düzeylerine etki eden faktörler arasında; soğuk, sıcak, hava akımı, yetersiz havalandırma, ışık, karanlık, gürültü, heyecan yorgunluk, barındırma yoğunluğu, diğer hayvanlarla beraber barındırma, yem değişikliği, vitamin ve mineral yetersizliği, dengesiz beslenme, transport, gebelik, doğum, laktasyon, yaşamsal ihtiyaçların artması, yüksek verim, bakteri, virüs, iç dış parazitler, cerrahi girişimler, aşılama, yaralanmalar ve yetiştiricilik yöntemleri yer almaktadır (Blokhuis ve ark., 1998).

Yaz aylarında çevre sıcaklığının artması sonucu barınak iç ortam sıcaklıkları da artmaktadır. Dolayısıyla sığırlar da strese girmektedir. Bu stresten kurulmak amacıyla metabolizmasının ürettiği enerjinin bir kısmını harcamak zorunda kalmaktadır. Dışarıdan alınan yem vücutta ısı üretimine yol açtığından sığırlar yem tüketimini azaltma davranışına girerler. Yem tüketiminin azalması süt verimizi düşürmektedir (Yaşlıoğlu ve İlhan, 2016).

Rasyonda kullanılan bazı yem maddelerinin diğerlerine kıyasla daha fazla ısı üretmesi söz konusu olmaktadır. Bu gibi durumlarda özellikle yaz aylarında yüksek çevre sıcaklıklarında rasyonda daha az ısı üretimine yol açacak değişiklikler yapılmalıdır (Yavuz ve Biricik, 2009). Sıcaklık stresinin süt sığırlarında ortaya çıkardığı değişiklikler Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. İklim değişikliğinin süt sığırları üzerine etkileri (Koç ve Uzmay, 2016; Sejian ve ark., 2016).

Stresin Mekanizması

Organizma herhangi bir stresöre maruz kaldığında oluşan strese karşı bir yanıt oluşturur. Bu yanıt; genel adaptasyon sendromu (GAS) veya biyolojik stres sendromu olarak tanımlanmaktadır. GAS, alarm dönemi, direnç dönemi, bitkinlik veya tükenme dönemi olmak üzere üç aşamada meydana gelir. Organizma bir stres faktörü ile karşılaştığında, sinirsel uyarı ile alarm dönemi olarak adlandırılan safhada sinirsel-hormonal olaylar başlatılır. Alarm safhasında hem merkezi sinir sistemi hem de adrenal medulla hayati rol oynar. Post gangliyonik sempatik sinir sistemi ile adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanması uyarılır. Katekolaminler kan glikoz düzeyini, periferal vazomotor aktivitesini, kas tonusunu, solunum hızını ve sinirsel duyarlılığı artırır Böylece, akut stres faktörlerine karşı organizmanın dengesi yeniden kurulmaya çalışılır (Selye, 1954).

Bu durum uyum sağlanıncaya ya da vücut rezervleri tükeninceye kadar devam eder. Stres faktörlerine karşı adaptasyon için uygun bir süreye ihtiyaç duyulduğundan ilk olarak uyum yerine bu faktörlere karşı bir mücadele meydana gelmektedir. Bu durum "savaş ya da kaç" mekanizması olarak tanımlanmaktadır. Bu cevap, adrenalin veya noradrenalin hormanlarının salınımı sayesinde düzenlenmektedir. Sürecin sonunda enerji üretiminde artış gerçekleşmektedir. Alarm dönemini, organizma direncinin normalin üzerinde olduğu direnç dönemi izler. Organizma dengeye kavuştuğunda ise uyum enerjisi biter. Bu aşamayı bitkinlik ve tükenme dönemi takip eder (Veissier ve Boissy, 2007).

Kronik bir stres faktörü ile karşılaşıldığında kortikotropin salıverici faktör (corticotropin releasing factor, CRF) hipofiz bezini uyararak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını sağlar. ACTH adrenal bezleri uyararak adrenal korteksten kortikosteroidlerin, adrenal medulladan ise katekolaminlerin salgılanmasını düzenler. Glikojen yıkımı ve glikoneogenez ile kan glikoz miktarları yükselir. Oksijen ihtiyacını karşılamak için solu-

num, eritrosit ile kalp atımı sayısının artması ve aynı zamanda kan basıncının yükselmesiyle organizmanın dengesi yeniden kurulmaya çalışılır (Selye, 1954).

Kan plazmasında bulunan kortizol seviyesi, hipotalamus, hipfiz ve adreanal bezlerin sıcaklık stresiyle uyarılması sonucu artar. Kortizol seviyesindeki artış hayvanda meydana gelen sıcaklık stresinin olumsuz yönlerini azaltmaya çalışan fizyolojik fonksiyonları uyarmak için bir kullanılan cevaptır (Cengiz, 2001; Çolak ve Sabuncuoğlu Çoban, 2002).

Akut stres faktörlerine karşı kortizol salınımı vücut depolarını yıkımlayarak dengeyi tekrar kurmaya çalışırken, uzun süreli artan kortizol, immun sistem ve büyüme üzerine olumsuz etkiler gösterebilmektedir (Yılmaz, 1999).

Hayvanların Sıcaklık Stresine Verdikleri Tepkiler

Glukoz Metabolizması

Hayvanın gebelik, süt üretimi, hastalık durumu ve beslenme bozuklukları, bazı hormonlar, sitokinler glukoz metabolizmasıyla yakından ilişkilidir. Bunlar ineklerdeki hepatik glukoneojenezisin artmasına neden olmaktadır. Sıcaklık stresine maruz kalmış ineklerde, alışma sürecinde insülin ve glukagon hormonlarının sentezinde bazı değişiklikler gerçekleşir. Stres etkisiyle artan katekolamin glukagonun salınımını uyarır ve aksine bu durum insülinin salgılanmasını baskılar. Bu sayede, organizmanın stresle mücadelesi için glukoz (glikojenoliz ve glukoneojenez yoluyla) ve lipid (lipoliz yoluyla) üretimi gerçekleşmiş olur. Ancak, sempatik sinir aktivitesi sıcaklık stresi etkisiyle baskılanmakta, bunun sonucu olarak katekolamin salgılanması azalmaktadır (Katsuhiko ve ark., 1982; Brockman, 1986; Torlinska ve ark., 1987; Itoh ve ark., 1998; Wheelock ve ark., 2006; Williams ve ark., 2006).

Sıcaklık stresi altındaki ineklerde yem tüketimi azalır, bu nedenle enerji kaynağı olarak kullandıkları asetatı artık eskisi gibi etkin şekilde değerlendiremezler. Bunun yerine aminoasitler ve glukoz devreye sokulur. Enerji temininde son çare olan bu yol aslında sadece akut açlık veya uzun süreli yetersiz beslenme durumunda görülen bir durumdur (Mortimore ve ark., 1987).

Protein Metabolizması

Sıcaklık stresinin protein metabolizmasını etkilediği, ineklerdeki plazma üre nitrojen düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Bademkıran ve Güvenç, 2005). Bu durumun rumende ve kaslarda ortaya çıkan bir dizi bozulma neticesinde görüldüğü kaydedilmiştir. Bernabucci ve ark. (1998) yaptıkları çalışmalarında sıcaklık stresinin etkisiyle laktasyondaki ineklerde, sütteki protein seviyelerinin ve vücut proteini birikiminin azaldığını saptamışlardır.

Sıcaklık stresine bağlı olarak protein metabolizmasında ortaya çıkan olumsuzlukların düzeyi,

- Hayvanın ırkı,
- Yaşı,
- Kondisyonu,
- Üretim seviyesi,
- Bireysel farklılıkları gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir (Görgülü ve Göncü, 2016).

Sığırlarda alınan besinlerin sindirimi sürecinde karaciğere yönlendirilen aminoasitlerin karbon iskeleti glukoneojenez amacıyla kullanılmaktadır. Bu nedenle, sıcaklık stresi altındaki ineklerde proteince yüksek içeriklere sahip rasyonların tercih edilmesi doğru bir uygulama olarak kabul edilmez. Çünkü karaciğerde amonyağın üreye detoksifikasyonu sürecinde meydana ısı üretimi nedeniyle vücut sıcaklığının 1°C kadar artması söz konusu olmaktadır. Henüz nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yüksek sıcaklık kaynaklı

stresin hem protein sentezini hem de proteolizi doğrudan etkilediği bildirilmiştir (Sucu ve ark., 2015; Görgülü ve Göncü, 2016).

Lipid Metabolizması

Sıcaklık stresi karbonhidrat metabolizmasını da etkilemektedir. Bunun gerçekleşmesi ise plazma insülin seviyelerindeki artışla açıklanmaktadır. Bu insülin artışı onun antilipolitik etkisi nedeniyle vücuttaki lipid metabolizması üzerine de etkili olmaktadır. Birtakım enzimatik değişiklikler meydana gelmekte ve lipogenezis teşvik edilmektedir. Bu durum ise lipolizi engellemektedir. Sıcaklık stresinin etkisiyle ortaya çıkabilecek olumsuz durumlar olarak; adipoz doku mobilizasyonunun önlenmesi ve glukozun yıkımındaki artışın, metabolizma aktiviteleri nedeniyle üretilecek ısının azaltılması için devreye giren bir savunma mekanizması olduğu bildirilmiştir (Torlinska ve ark., 1987; Itoh ve ark., 1998; Hadley, 2000 ; Baumgard ve ark., 2007; Wheelock ve ark., 2010).

Sıcaklık Stresinin Süt Sığırlarında Etkisi

Yem ve Su Tüketimi Üzerine Etkisi

Strese maruz kalan inekler stresin yarattığı olumsuzlukla mücadele etmek için genellikle yem yeme alışkanlıklarını değiştirir (West, 1996). Çevre sıcaklığının 18 C° den 30 C°' ye yükselmesi durumunda konsantre yem tüketimi % 5, kuru ot tüketimi ise % 22 azalmaktadır (Yavuz ve Biricik, 2009).

Gündüz sıcağa maruz kalan hayvanlar akşam hava serin olduğunda daha fazla yem tüketir. Ancak alınan yem miktarı ineğin ihtiyacını karşılamak için yeterli değildir. Bu nedenle hayvanların yem tüketim miktarını artırmak için daha sık ve taze yemleme yapılmalıdır. Bunun dışında yemlemenin yapıldığı yerde kurulan serinletme sistemleri yem tüketim miktarını olumlu etkiler. Sıcak havalarda ineklerin uzun mesafe yürütülmesi vücut sıcaklığında artışa neden olur ve bu sıcaklık artışı 6-10 saat kadar devam edebilir . Bu nedenle hayvanlar akşam serin olan saatlerde otlatılmalıdır (West, 1996; Yavuz ve Biricik, 2009).

Su tüketimi inekler için son derece önemlidir. Su, sütün % 87'lik kısmını oluşturması yanında, sıcak stresi altındaki ineklerde vücuttan sıcaklığın uzaklaştırılmasında da görev almaktadır. Hava sıcaklığının artması ile birlikte su tüketimi hızlı bir şekilde artmaktadır. Buna karşın sıcaklık stresi altındaki ineklerde kuru madde tüketimi ve genel aktivitenin azalması ile birlikte su tüketimi de azalmaktadır (Yavuz ve Biricik, 2009).

Süt Verimi Üzerine Etkisi

Çevre sıcaklığı normalden daha yüksek (26 °C'den fazla) olduğu zaman hayvanların yem tüketimi ve buna bağlı süt veriminde azalma meydana gelir. Ayrıca laktasyon süresi de kısalır (Bucklin ve ark., 1992). Sıcak stresi altındaki hayvanlarda meydana gelen süt verimindeki azalma, meme dokularındaki kan akımının periferal dokulara kayması nedeni ile daha yavaş olmasından kaynaklanmaktadır (Lough ve ark.,1990). Yapılan araştırmalar kış aylarına göre yaz aylarında yem tüketiminin %35 e kadar, süt veriminin de %25 e kadar düştüğünü göstermektedir. Yem tüketimin azalmasına rağmen süt veriminin daha az düşmesi hayvanın vücut depolarını kullanarak süt vermesinden kaynaklanmaktadır (kondisyon kaybı-negatif enerji dengesi) (Wheelock ve ark., 2010; Görgülü ve Göncü, 2016).

Yaşlıoğlu ve İlhan (2016) yaptıkları çalışmada sıcaklık stresine bağlı inek başına günlük süt kaybının haziran ayı için Balıkesir, Bursa ve Çanakkale illeri için sırasıyla 0.05 kg, 1.02 kg, 0.78 kg, Temmuz ayı için yine 0.42 kg, 2.48 kg, 2.68 kg, Ağustos için ise aynı sırayla 0.30 kg, 2.70 kg ve 3,07 kg olarak kaydedilmiştir. Ayrıca; 29,6-38-9 ^{0}C sıcaklığa maruz kalan ineklerde rektal ısının 38,6-40,4 ^{0}C, solunum sayısının ise 44-89 nefes/dakika olarak gerçekleştiği, bu ineklerde kuru madde alımının % 30, süt veriminin ise % 50 azaldığı

saptanmıştır (Tablo 2) (Wheelock ve ark., 2010).

Sıcaklık (⁰C)	Süt (kg)	Kuru madde (kg)	Su (lt)
20	27	18.2	76
25	25	17.7	95
30	23	16.9	114
35	18	16.7	133
40	12	10.2	152

Tablo 2. Sıcaklık, süt, sütteki kuru madde ve su miktarı arasındaki ilişki (West, 1996).

Döl Verimi Üzerine Etkisi

Döl veriminin iyi seviyede olması süt sığırı işletmelerinde başarı ölçütlerinden bir tanesidir. Bir kültür ırkı düve 2 yaşına geldiğinde ilk doğumunu yapmalı ve yılda bir yavru doğurmalıdır. Bunu başaramayan işletmelerin uğradığı ekonomik zararın önemli derecelerde olduğu yapılan araştırmalar ile belirlenmiştir (Baran ve Özdaş,2015; Yalçın, 2000). Süt sığırcılığı işletmelerinde sıcaklık stresi özellikle infertilite sorunlarına neden olmaktadır (Arı, 2015).

Kronik sıcaklık stresine maruz kalan ineklerde progesteron üretimi baskılanmakta, buna bağlı olarak da progesteron miktarının azalması neticesi ineklerin tohumlama öncesi ve sonrasında ciddi problemler ortaya çıkmaktadır (Çolak ve Sabuncuoğlu Çoban, 2002). Şöyle ki; bir önceki kızgınlık siklusunun luteal dönemindeki plazma progesteron konsantrasyon düzeyindeki düşüklük, gebelikle sonuçlanacak bir sonraki siklusun follikül gelişimini olumsuz şekilde etkileyerek oosit, embriyo ve reprodüktif zincirin zarar görmesine dolayısıyla da gebeliğin şekillenmesini engelleyebilmektedir (De Rensis ve Scaramuzz, 2002; Bademkıran ve Güvenç 2005; Arı, 2015).

İneklerde yaz aylarında sıcaklık şiddetine bağlı olarak gebe kalma oranı %10-30 ve daha aşağılara düşmektedir (Bademkıran ve Güvenç 2005; Peralta ve ark., 2005; Garcia-Ispierto ve ark., 2006). Vücut ısısı 40 ° C'yi aştığında ise gelişen foliküller zarar görerek yaşamaz hale gelir. Ayrıca mevsimsel değişikliklerler testis hacmini, hormon yapılarını, sperma kalitesini, cinsel davranışları ve üremeyi etkileyerek erkeklerin cinsel performansını olumsuz etkilemektedir (Sheikh ve ark., 2017).

Sütçü ineklerde, gelişim sırasında ve kızgınlık başlangıcında çapı 10 mm'den büyük olan follikül sayısı sıcaklığın yarattığı stresin etkisiyle %50 oranında artabilmektedir. Çevre sıcaklığının artışı büyük follikül oluşumuna neden olduğu kabul görmüştür. Özellikle sıcaklık stresinin ortaya çıktığı iklim koşullarına sahip Mayıs-Temmuz ayları arasında ineklerde buzağılamalarda ikizlik oranında artış görüldüğü bildirilmiştir (Wolfenson ve ark., 2000).

Görgülü ve Göncü (2016), sıcaklık stresinin ineklerdeki üreme performansına etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda;

- Kızgınlığın tespitinde aksaklıklar (kızgınlık belirtilerinin baskılanması),
- İlk tohumlama süresinde uzama,
- Gebe kalma oranında azalma,
- Uterustaki kan akımında azalma,
- Uterustaki sıcaklıkta artma,
- Embriyonun uterusa implantasyonunda aksama,
- Döllülük oranında azalma,

- Embriyonun yavaş gelişmesi,
- Embriyonik kayıpların özellikle erken dönemde artışı,
- Fetüsun gelişiminde aksama vey abort olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

SONUÇ

İnsanların ihtiyaç duyduğu hayvansal proteinlerin karşılanmasında büyük öneme sahip olan süt sığırları sıcaklık stresine maruz kaldığında ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, sağlıklı bir inekten en yüksek süt ve döl verimini alabilmek için bunlar üzerine önemli etkilere sahip çevre sıcaklığını da esas alan optimum çevre koşullarının sağlanması gerekmektedir. Ancak bu şekilde ekonomik bir yetiştiricilik yapılması mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Alkoyak, K., Çetin, O. 2016. Süt sığırlarında sıcaklık stresi ve korunma yolları. Bahri Dağdaş Hayvancılık Araştırma Dergisi. 5, 1, 40-55.
2. Arı, U.Ç. 2015. Sığırlarda ısı stresinin fizyolojik ve hormonal olarak üremeye etkisi. Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics. 1, 1, 1-10.
3. Arıtürk, E. 1983. Genel Zootekni. Ankara Üniv.Vet. Fak. Yay. No: 395, Ankara, Türkiye.
4. Bademkıran, S., Güvenç, K. 2005. Sütçü sığırlarda sıcaklık stresinin döl verimi üzerine etkisi. İ.Ü. Vet. Fak. Derg., 2, 53–59.
5. Baran, A., Özdaş Ö.B. 2015. Sığırlarda ısı stresinin embriyo transferi ve suni tohumlama sonrası gebelik oranları üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri J Reprod Artif Insemin-Special Topics, 1, 1,19-22.
6. Baumgard, L.H., Wheelock, J.B., O'Brien M.D., Shwartz G., Zimbelman R.B., Sanders S.R., VanBaale M.J., Collier R.J., Rhoads M.L., Rhoads R.P. 2007. The differential effects of heat stress vs. underfeeding on production and post-absorptive nutrient partitioning. Proceedings of Southwest Nutrition and Management Conference, 116-124.
7. Beede, D.K., Shearer, J.K. 1996. Nutritional management of dairy cattle during hot weather. Prof. Dairy Management Seminar. Dubuque, IA. IA State Univ. p. 15. USA.
8. Bernabucci, U., Calamari, L. 1998. Effect of heat stress on bovine milk yield and composition, Zootech. Nutr. Anim. 24, 247–257.
9. Blokhuis, H.J. , Hopster, H.,. Geverink, N.A,. Korte, S.M,. van Reenen, C.G. 1998. Studies of stress in farm animals. Comparative Haematology International. 8, 2, 94–101.
10. Brockman, RP. 1986. Pancreatic and adrenal hormonal regulation of metabolism. In "Control of Digestion and Metabolism in Ruminant" Eds., LP Milligan, WL Grovum, A Dobson, 405-419, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ. USA.
11. Bucklin, R.A., Bray, D.R., Bede, D.K. 1992. Methods to relieve heat stres for Florida dairies. Cooperative extension service, circular 782, University of Florida. USA.
12. Cengiz, F. 2001. Hayvanlarda Zorlanım (Stres) Oluşturan Etkenler. Fac Vet Med. 20, 147-153.
13. Çolak, A, Sabuncuoğlu Çoban, N. 2002. Isı stresinin fertilite ve embriyonik ölümler üzerine etkisi. Bültendif. 18, 6–8.
14. De Rensis, F, Scaramuzzi, R.J. 2003. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow-a review. Theriogenology. 60, 6,1139-1151.
15. Ensminger, M.E., Oldfield, J.E., Heinemann, W.W. 1990. Feeds and Nutrition, Second Edition, The Ensminger Publishing Company, California, USA.
16. Garcia-Ispierto, I., Lopez-Gatius, F., Santolaria, P., Yaniz, J.L., Nogareda, C., Lopez-Bejar,

M., De Rensis, F. 2006. Relationship between heat stress during the peri-implantation period and early fetal loss in dairy cattle. Theriogenology, 65, 799–807.

17. Görgülü M., Göncü, S. 2016. Sıcak koşullarda süt sığırlarının beslenmesi. Çukurova Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootekni Bölümü. http://traglor.cu.edu.tr/objects/objectFile/YZfiGHza-3112013-26.pdf?. Erişim tarihi:13.02.2019.
18. Hadley, M.E. 2000. Endocrinology. 5th ed., 255- 263, Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, NJ, USA.
19. Itoh, F., Obara, Y., Rose, M.T., Fuse, H., Hashimoto, H. 1998. Insulin and glucagon secretion in lactating cows during heat exposure. Journal of Animal Science. 76, 8, 2182-2189.
20. Katsuhiko, D., Ohno, T., Kuroshima, A. 1982. Role of endocrine pancreas in temperature acclimation. Life Science Journal. 30, 2253-2259.
21. Koç, G., Uzmay, A. 2016. İklim değişikliğinin süt sığırcılığı üzerindeki etkilerinin gıda güvencesi ve ekonomik açıdan değerlendirilmesi. Tarım Ekonomisi Dergisi, 22, 2, 29-35.
22. Koç, G., Uzmay, A. 2018. Süt sığırcılığı yetiştiricilerinin iklim değişikliği üzerine gözlemleri: Trakya Bölgesi örneği. IBANESS Konferans Serisi, 24-25 Mart 2018, 326, Tekirdağ / Türkiye.
23. McGuire, M.A., Beede, D.K., DeLorenzo, M.A., Wilcox, C.J., Huntington, G.B., Reynolds, C.K., Collier, R.J. 1989. Effects of thermal stress and level of feed intake on portal plasma flow and net fluxes of metabolites in lactating Holstein cows. J. Anim. Sci. 67,1050–1060 .
24. Mortimore, G.E., Poso, A.R., Kadowaki, M., Wert, J.J. 1987. Multiphasic control of hepatic protein degradation by regulatory amino acids. General features and hormonal modulation. Journal of Biological Chemistry. 262, 16322-16327.
25. Peralta, O.A., Pearson, R.E., Nebel, R.L. 2005. Comparison of three estrus detection systems during summer in a large commercial dairy herd. Anim. Reprod. Sci. 88, 155-167.
26. Schneider, P.L., Beede, D.K., Wilcox, C.J. 1988. Nycterohemeral patterns of acid-base status, mineral concentrations and digestive function of lactating cows in natural or chamber heat stress environments. J. of Animal Science. 66, 112-115.
27. Sejian, V., Gaughan, J.B., Bhatta, R., Naqvi, S.M.K. 2016. Impact of climate change on livestock productuvity,Feedipedia.www.feedipedia.org.https://www.feedipedia.org/sites/default/files/public/BH_026_climate_change_livestock.pdf. Erişim tarihi:14.02.2019.
28. Selye, H. 1954. Interactions between systemic and local stress. Br Med J. 1,4872, 1167- 1170.
29. Sheikh, A.A., Bhagat, R., Islam, S.T., Dar, R.R., Sheikh, S.A., Wani, J.M., Dogra, P. 2017. Effect of climate change on reproduction and milk production performance of livestock: A review. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 6, 6, 2062-2064.
30. St-Pierre, N.R., Cobanov, B., Schnitkey, G. 2003. Economic losses from heat stress by U.S. livestock industries. J. Dairy Sci. 86, E. Suppl., E52-77.
31. Sucu E., Akbay K.C., Filya İ. (2015). Ruminantlarda sıcaklık stresinin metabolizma üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 10, 2, 130-138.
32. Tan, S.Y. ve Yip, A. 2018. Hans Selye (1907–1982): Founder of the stress theory, Singapore Med J. Apr; 59, 4, 170–171.doi: 10.11622/smedj.2018043.
33. Torlinska T., Banach R., Paluszak J., Gryczka-Dziadecka A., 1987. Hyperthermia effect

on lipolytic processes in rat blood and adipose tissue. Acta Physiologica Polonica, 38, 361-366.

34. Veissier, I., Boissy, A. 2007. Stress and welfare: two complementary concepts that are intrinsically related to the animal's point of view. Physiol Behav. 92, 3, 429-433.
35. West, J.W. 1996. Dietary management of heat stress cows: Secrets of southern cooking. Proc., 1996 Heart of America Dairy Management Conf. Kansas State Univ. and Univ. of Missouri. p. 135.
36. West, J.W. 2003. Effects of heat stres on production in dairy cattle. J Dairy Sci. 86, 2131–2144.
37. Wheelock, J.B., Sanders, S.R., Shwartz, G., Hernandez, L.L., Baker, S.H., McFadden, J.W., Odens, L.J., Burgos, R., Hartman, S.R., Johnson, R.M., Jones, B.E., Collier, R.J., Rhoads, R.P., VanBaale, M.J., Baumgard, L.H. 2006. Effects of heat stress and rbST on production parameters and glucose homeostasis. Journal of Dairy Science. 89, 290- 291.
38. Wheelock, J.B., Rhoads, R.P., Vanbaale, M.J., Sanders, S.R., Baumgard, L.H., 2010. Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows. Journal of Dairy Science. 93, 644- 655.
39. Williams EL., Rodriguez SM., Beitz DC., Donkin SS., 2006. Effects of short-term glugagon administration on gluconeogenic enzymes in the liver of midlactation dairy cows. Journal of Dairy Science. 89, 693-703.
40. Wolfenson, D., Roth, Z., Meidan, R. 2000. Impaired reproduction in heat-stressed cattle: basic and applied aspects. Anim. Reprod. Sci. 60, 61, 535–547.
41. Yalçın, B.C. 1981. Genel Zootekni. İstanbul Üniv.Vet.Fak.Yay. İstanbul, Türkiye.
42. Yalçın, C. 2000. Süt sığırcılığında infertiliteden kaynaklanan mali kayıplar. Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg. 40, 1, 39–47.
43. Yaşlıoğlu, E., İlhan, H. 2016. Güney Marmara süt sığırı yetiştiriciliğinin ısı stresi yönünden değerlendirilmesi. Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi. 13, 4, 12-19.
44. Yavuz, H.M., Biricik, H. 2009. Süt sığırlarının sıcak stresinde beslenmesi. Uludag Univ. J. Fac. Vet. Med. 28, 1, 1-7.
45. Yılmaz, B. 1999. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları. Feryal Matbaacılık. Ankara, Türkiye.

Antiepileptik İlaç Tasarımı

İrem BOZBEY[1]

Zeynep ÖZDEMİR[2]

CHAPTER 43

[1] Dr., İnönü Üniversitesi

[2] Dr. Öğretim Üyesi, İnönü Üniversitesi

GİRİŞ

Tüm yaşlarda ve ırklarda görülebilen, düzensiz elektriksel deşarjların neden olduğu tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan epilepsi insanoğlunun bildiği en eski nörolojik hastalıklardan biridir. Halen sık görülen bir hastalık olan epilepsi dünya nüfusunun yaklaşık %5'inde görülmektedir (1,2). Elektriksel sinyaller beyin hücreleri arasında uyumlu bir çalışma sağlamaktadır. Beynin beklenmeyen kuvvetli ve ani elektriksel boşalımı sonucu oluşan kısa süreli ve geçici epileptik nöbetler bayılma, morarma, sıçrama, çırpınma, anlamsız bakma, dalma gibi şekillerde ortaya çıkabilir (3,4).

Hastaların hayatları boyunca devam edebilen bu hastalık, hastanın günlük ilaç kullanımına uyum sağlamasına, sürekli hale gelen doktor muayenelerine ve akut acil durumlara hazırlıklı olmasını gerektirmektedir (1,5). Epilepsi hastalarında yapılan çalışmalar psikiyatrik ve bilişsel bozukluklar ile tekrarlayan nöbetlerin, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğünü göstermektedir (6,7).

Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar aktif epilepsinin görülme sıklığının, dünya nüfusunun yaklaşık %1'i olduğunu göstermektedir. Epilepsili hastaların %70-80'inde nöbetler önemli ölçüde kontrol altına alınmış; uygun ilaçlar kullanılarak hastaların %60'ında tam kontrol sağlanmıştır (8,9). Bununla birlikte bu ilaçların sedasyon, ataksi, gastrointestinal bozukluklar, hepatoksisite, megaloblastik anemi gibi hayati tehlike oluşturabilecek önemli yan etkileri bulunmaktadır (9). Bu nedenlerle daha etkili ve güvenli antiepileptik ilaçların bulunması için araştırmaların devam etmesi gereklidir. Antiepileptik ilaçların son yıllarda migren, nöropatik ağrılar, gibi yeni endikasyonlarının bulunması bu ilaçların önemini daha da artırmıştır. (10,11).

1. EPİLEPSİ

Epilepsi Dünya Sağlık Örgütü tarafından "bir anlık dikkat kaybı ya da kasılmadan, daha ciddi ve uzun konvülsiyonlara kadar çeşitlilik gösteren ve tekrar eden ataklarla ayırt edilen kronik bir hastalık" olarak tanımlanır (12). Beyin korteksindeki nöronların ard arda aşırı elektriksel deşarjları sonucu ortaya çıkan semptomlar nöbet olarak tanımlanır. Nöbetlerin tekrarlayarak kronik hale gelmesi epilepsi hastalığını oluşturur. Kişideki serebral ve genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize hastalık her yaş grubunda görülebilmektedir (13). Hastalık nedeni olarak bebeklerde doğum hasarı, gelişme eksikliği gibi durumlar sayılabilirken; yetişkinlerde travma, tümörler ve diğer beyin rahatsızlıkları epilepsinin nedenleri arasında yer almaktadır (14).

Uluslararası epilepsi uzmanları epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasına ilişkin ilk çalışmaları 1960'larda başlatmışlardır. Daha sonraları Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) tarafından 1981, 1985 ve 1989'da nöbet ve epilepsi sınıflandırmaları yapılmıştır (15-17). Nöbet ve epilepsi sınıflandırmalarının doğru bir şekilde yapılması klinisyenler ve bakım ekipleri, hastalar ve aileleri ve araştırmacılar için son derece önemlidir. Hasta açısından, adlandırılabilir bir tanı sağlar ve hastalıkla ilgili anlayışını geliştirir. Klinisyenler ve hastanın bakım ekibi için bu sınıflandırmalar iletişimi ve tartışmayı geliştirir. Bir araştırma açısından bakıldığında ise, hastalığın sınıflandırmasının yapılmış olması farklı nöbet ve epilepsi türleri için ilaç veya cerrahi tedavilerin, hastalığa tepkilerin ve hastalıkla ilgili klinik ders konularının araştırılmasını sağlar (18). Nöbet sınıflandırması ilk olarak klinik uygulamalara etki eden video elektroensefalografinin (EEG) yaygın olarak kullanılmasıyla 1981'de güncellenmiştir. 1981'de yapılan ve günümüze kadar kullanılmakta olan sınıflandırmada epilepsiler temel olarak basit parsiyel nöbetler, karmaşık parsiyel nöbetler, jeneralize nöbetler ve sınıflandırılamayan nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler gibi) şeklinde sınıflandırılmıştır. (15). 21. yüzyılın başında, ILAE, nöbet sınıflandırmasını tekrar güncellemekle beraber, yapılan kapsamlı tartışmalar, 2010'da küçük çaplı değişikliklerle nöbetlerin 1981 sınıflan-

dırmasını sürdürme kararı almıştır (19). Epilepsi ve epileptik sendromların nöbet tipi, etiyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde güncellendiği sınıflamada iki ana grup bulunmaktadır. İlk grup sendromlar jeneralize epilepsileri, diğer grup ise lokalizasyonla ilişkili epilepsileri içermektedir. Bu epilepsi türleri idiyopatik (primer), semptomatik veya kriptojenik olarak ayrılırlar. Semptomatik epilepsilerin bilinen veya şüphelenilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak geliştiği, idiyopatik epilepsilerde ise genetik yatkınlığın etkili olduğu ve altta yatan herhangi bir patolojik sürecin olmadığı kabul edilir. Sebebi bulunamayan ama semptomatik olduğu düşünülen epilepsilere ise "kriptojenik epilepsiler" denir (20).

EPİLEPSİ		
Parsiyal nöbetler	**Jeneralize nöbetler**	**Sınıflandırılamayan epileptik nöbetler**
Basit parsiyel	Petit mal epilepsi (absens)	
Karmaşık parsiyel	Grand mal epilepsi (tonik-klonik nöbetler)	
Sekonder jenaralize	Miyoklonik nöbetler	
	Atonik epilepsi	

Tablo 1. Epilepsinin genel olarak sınıflandırılması

1.1. Parsiyal Nöbetler

Parsiyal nöbetler kafa travması, enfeksiyon, hipoksi gibi etkenlerle beynin focus olarak adlandırılan bir odak noktasındaki anormal deşarjlarla başlar. Bu nöbetler basit parsiyel nöbetler, karmaşık parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize nöbetler olarak sınıflandırılır. (21). Hiperaktif bir nöron grubunda görülen anormal elektriksel aktivite beynin bir bölgesi ile sınırlı olan basit parsiyel nöbetlerin oluşmasına neden olur. Nöbet beynin etkilenen bölgesinin kontrol ettiği el, ayak veya yüzün bir tarafında başlar ve hastalarda bilinç kaybı görülmez (22). Bilinç kaybı oluşmaya başladığında *karmaşık nöbet* adını alır. Karmaşık parsiyel nöbetler bilinç kaybı, basit söylemleri ve hareketleri bilinçsizce tekrarlama, boş bakma ile karakterizedir (23).

Parsiyel nöbetleri başlatan deşarjların sonradan beynin geneline yayılmasıyla ***sekonder jeneralize*** parsiyel nöbetler oluşur (14).

1.2. Jeneralize Nöbetler

Beynin her iki hemisferine simetrik bir şekilde yayılarak elektriksel uyarılara neden olan nöbetlerdir. Absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik ve atonik nöbetler olarak sınıflandırılırlar (21,23).

Genellikle 3-30 saniyelik bilinçsizlik ya da bilinç azalması dönemleriyle karakterize olan petit mal epilepsi (absans) yaşa ve beyin gelişim safhalarına bağlıdır. Nöbet sırasında kişide genellikle kafa bölgesinde minör miyoklonik kasılmalar gözlenir. Absans nöbetler başın geriye düşmesi, göz kürelerinin ileri hareketi gibi otonomik ve motor semptomlarla birlikte görülür (21,23).

Grand mal epilepsi (tonik-klonik nöbetler) beynin serebral korteks, serebrumun derin kısımları ve beyin sapını da içeren tüm alanlardaki aşırı nöron deşarjlarıyla ortaya çıkar. İlk belirtiler, çeşitli aralıklarla genellikle nöbetten önce gelir. Nöbetin sonuna doğru

tonik-klonik nöbetler denen ve ardarda gelen tonik ve spazm tarzında kas kasılmaları görülür. Çığlıkla başlayan fazın sonunda hasta kendini kaybeder, hareketlerini kontrol edemez. Sonrasında bu klonik faza döner ve ontrol tamamen kaybedilir, hastanın ağzından sıklıkla köpük gelir. Sıklıkla kişi dilini ısırır veya yutar. İdrar tutamama, daha sonrasında derin soluk alma, solgunluk ve miyozizin eşlik ettiği derin terminal uyku hali gözlenir. Hasta uyandığında, sersemlik, baş ve kas ağrıları görülür (24).

Atonik nöbetlerde ani postüral iskelet kas tonusunda kayıpla hasta vücut kontrolünü kaybeder (23).

1.3. Sınıflandırılamayan Nöbetler

Yenidoğan nöbetleri, ritmik göz hareketleri, geviş getirme veya çiğneme ile yüzme hareketleri içeren bu tip nöbetler sınflandırılamayan ve hiçbir sınıfa dahil edilemeyen nöbetlerdir (24).

2. TEDAVİDE KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

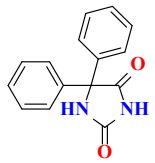
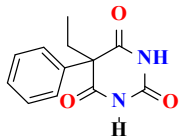
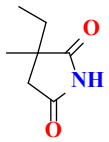
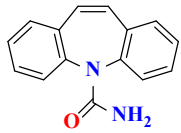
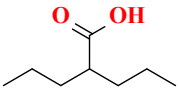
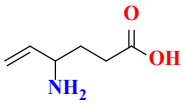
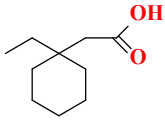
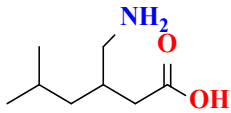
Piyasada çok sayıda antiepileptik ilaç mevcut olmasına rağmen kontrol edilemeyen nöbetler, doza bağlı ciddi yan etkiler, uzun süreli kullanıma bağlı toksisite, ilaçların iyi tolere edilememesi, direnç gelişimi ve ilaç-ilaç etkileşmeleri epilepsi tedavisinde önemli problemlerdir. Bu nedenle daha güvenli, daha etkili, toksik olmayan, bütün nöbet türlerini kontrol altına alabilen ve selektif antiepileptik ilaçların geliştirilmesi güncel ve önemli bir konudur (25,26).

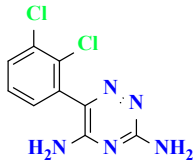
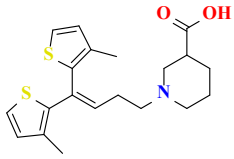
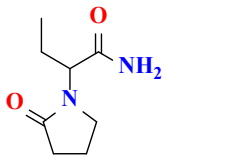
Epilepsi hastalarının %75-80'inde etkili olan antiepileptik ilaçlar esas olarak merkezi sinir sistemini seçici olarak deprese ederek epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar (23, 27). Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan bu ilaçların motor uyarılabilirliği etkilemeden nöbet şuur eşiğini artırması ve terapötik dozlarda sedatif veya hipnotik etki göstermemesi istenir. Hastanın tüm hayatı boyunca ilaç kullanmaya ihtiyacı olabileceğinden ilaçların toksisitesi dikkate alınmalıdır. Birçok antikonvülsan ilaç, kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, kellik ve nefropati gibi yan etkilere neden olurlar. Piyasada bütün bu istenen özellikleri içeren bir ilaç henüz olmadığından doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı, hastanın plazma seviyesi, kan sayımı, üriner ve böbrek fonksiyonları sürekli olarak kontrol edilmelidir. İlaç seçimi ve doz denetimi, EEG sonuçları incelenerek ve nöbet sıklığı göz önünde tutularak yapılır (23,28).

Epilepsi nöbetlerinin tedavisi ilk olarak 1857'de potasyum bromürün kullanılmasıyla başlamıştır. Daha sonraları 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin klinikte kullanılmasıyla epilepsi tedavisi bugünkü anlamda mümkün hale gelmiş ve günümüze kadar da tedavide kullanımına devam edilmiştir. *Parke Davis* tarafından geliştirilmiş bir hayvan nöbet modeli ile fenitoinin antikonvülsan özellikleri incelenmiştir. 1938'den sonra trimetadion, etosüksimit, karbamazepin ve valproik asit gibi diğer antiepileptik ilaçlar bulunmuştur. 1978'den 1993'e kadar hiçbir yeni antiepileptik ilaç *Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi* (FDA) tarafından onaylanmamıştır. 1993'den sonra lamotrijin, gabapentin ve felbamat Kuzey Amerika'da onay almıştır (23,29).

Antiepileptik ilaçlar bulunuş sırasına göre 1990'lardan önce keşfedilen birinci jenerasyon veya klasik antiepileptik ilaçlar, 1990'lardan sonra keşfedilen ikinci jenerasyon veya yeni antiepileptik ilaçlar ve üçüncü olarak ise ciddi yan etkilere sahip olan ve günümüzde kullanılmayan ankonvansiyonel ilaçlar olmak üzere üç grup altında toplanır. Birinci jenerasyon ilaçlara; fenitoin, karbamazepin, ethosuksimid, fenobarbital, primidon, klonozepam, ikinci jenerasyon ilaçlara; tiagabin, felbamat, lamotrigin, levetirasetam, okskarbazepin, topiramat, zonisamid, vigabatrin gabapentin ve üçüncü gruptaki ilaçlara ise; asetazolamid, amantadin, mefenitoin, mefenobarbital, trimethadion, bromidler örnek ola-

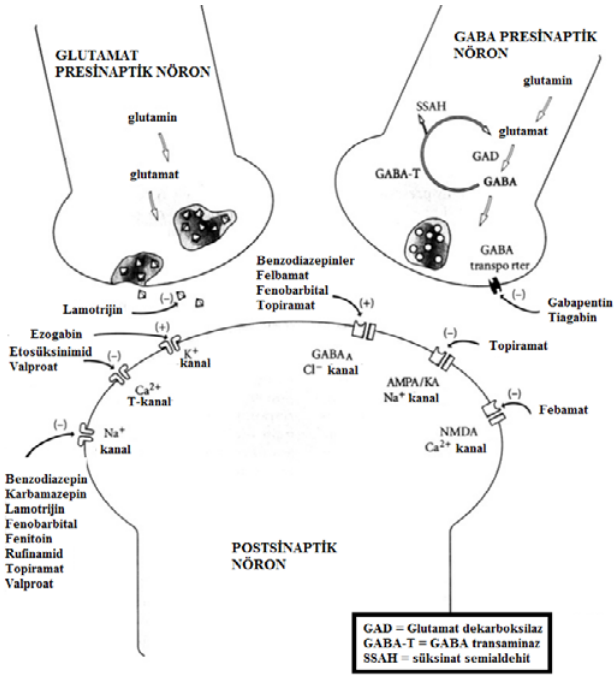
rak gösterilebilir (30,31). Antiepileptik ilaçlar ayrıca kimyasal yapılarına göre de benzodiazepinler, sekonder veya tersiyer alkoller, dibenzazepin türevleri, üreit yapısı taşıyanlar, valproik asit türevleri, GABA analogları ve hormonlar olarak gruplandırılır (23).

			
Fenitoin	Fenobarbital	Etosüksimit	Karbamazepin
			
Valproik asit	Vigabatrin	Gabapentin	Pregabalin

		
Lamotrijin	Tiagabin	Levetirasetam

3. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Epileptik nöbetlerin sayısını ve şiddetini azaltan antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları henüz kesin olarak bilinmemekle beraber, etkilerini sinapslardaki iletimi engelleyerek, yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaklarından yayılmasını bloke ederek gösterdikleri düşünülmektedir (32,33). Antiepileptik ilaçların bu nöronal etkinlikleri refrakter periyodu uzatarak, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek ve eksitasyon eşiğini yükselterek, yaptıkları düşünülmektedir (Şekil 1) (34).



Şekil 1. Antikonvülsan ilaçların etki mekanizmaları

Antiepileptik ilaçlar etki mekanizmalarına göre inhibisyonu arttıran, hücre uyarılabilirliğini değiştiren ve uyarıyı azaltan ilaçlar olarak sınıflandırılırlar (35).

Uyarıyı azaltan antiepileptik ilaçlar etkilerini uyarılan aminoasit reseptör sistemlerini bloke ederek ve epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan glütamat ve aspartat gibi amino asitlerin salınımını inhibe ederek gösterir. Glutamerjik sinapslarda aşırımın inhibe edilmesi antikonvülsan etkinliğe yol açar. Glutamat N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptör blokerleri güçlü antikonvülsan etkinlik gösterirler, çünkü N-metil-D-aspartat reseptörleri epilepsinin oluşum mekanizmasında birçok alanda rol oynar. Fenitoin ve fenobarbital, glutamerjik etkinliği antagonize eder. Lamotrijin, eksitatör amino asitlerin salıverilmesini inhibe eder. Felbamat ise NMDA reseptörlerinin etkinliğini azaltır (23,36).

İnhibisyonu artıran ilaçlar, $GABA_A$ reseptör klorür kanal kompleksini indükleyerek veya sinaptik aralıkta $GABA_A$'nın bulunma olasılığını artırarak etki gösterirler. Antiepileptik ilaçların çoğu, içindeki klorür kanalının açılmasını sağlayan $GABA_A$/benzodiazepin reseptör kompleksini aktive ederek nöronlarda hiperpolarizasyona (inhibisyona) neden olurlar. Benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi bazı ilaçlar bu reseptörlere bağlanarak, onu aktive ederler. Diğer bazı ilaçlar ise GABAerjik aşırımı başka yollardan güçlendirerek etki yaparlar. Bu, GABA biyosentezinin ve salıverilmesinin artırılması, GABA yıkımının azaltılması veya GABA geri-alımının azaltılması yoluyla ya da diğer bazı şekillerde yapılır. Başka bir yol da yapısal GABA endojen analoğu glisinin verilmesidir. GABA'nın kendisi kan beyin engelini aşamazken bu tip analoglar ön ilaç gibi davranarak bu engeli kolaylıkla aşabilirler. Başta benzodiazepinler, barbitüratlar ve valproik asit olmak üzere, etosüksimid, trimetadion ve fenitoin gibi ilaçlar GABAerjik aşırımı güçlendirirler. Progabid $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerinin antagonistidir ve kan-beyin engelini geçer. Antiepileptik etkili vigabatrin GABA-T enzim inhibitörüdür. Etosüksimid ve valproik asit de yüksek konsantrasyonda GABA-T'yi inhibe eder (23,36).

Hücre uyarılabilirliğini değiştiren antiepileptik ilaçlar, sodyum ve potasyum kanallarının voltaj aktivitesini direkt veya indirekt değiştirerek antikonvülsan etkilerini gösterirler. Fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, felbamat, lamotrijin, topiramat gibi antiepileptik ilaçlar etkilerini sodyum ve kalsiyumun hücre içine alımını azaltarak gösterirler. Potasyumun hücre dışına çıkışının artması hiperpolarizasyona yol açmaktadır. Valproik asidin yüksek dozda bu şekilde bir etki oluşturduğu ve bu etkinin, diğerlerinin yanısıra, antiepileptik etkinliğe katkısının olacağı ileri sürülmüştür (23,36).

4. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİ

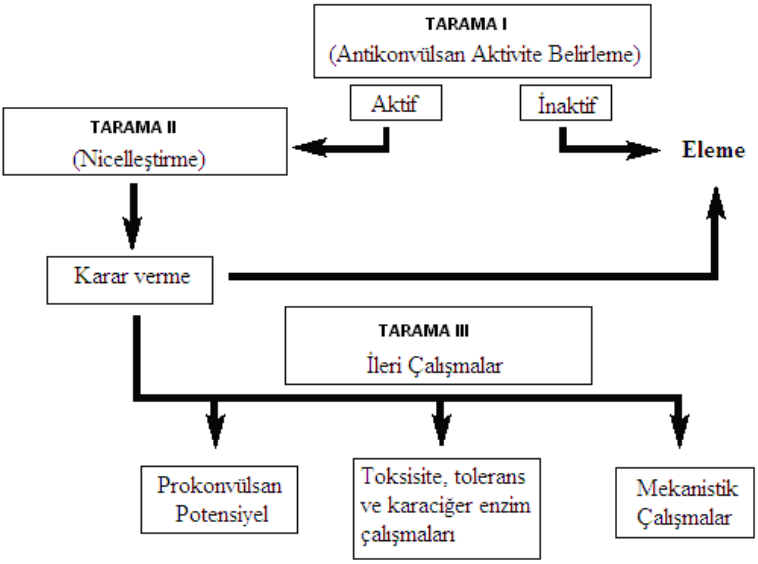
Antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde ilaçların tesadüfen bulunuşu, akut epileptik nöbet testlerinin kullanılması, mevcut ilaçların ve etkin maddelerin modifikasyonu, hastalığın mekanizmasına yönelik akılcı ilaç tasarımı, bilgisayar desteğiyle ya da kalitatif yapı aktivite ilişkileri (QSAR) çalışmalarıyla ilaç tasarımı yöntemleri uygulanmaktadır (37).

Bromür türevleri ve fenobarbital farklı etkileri bilinen antikonvülsan etkisi tesadüfen bulunan ilaçlardır. Valproik asidin etkisinin bulunması, antikonvülsan aktivite testinde çözücü olarak kullanıldığı bir çalışma sırasında yine tesadüfen tespit edilmiştir (23).

Antiepileptik ilaç tasarımında çeşitli epilepsi tipleri oluşturulmuş hayvan modelleri de kullanılmaktadır. Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesi ve tedaviye girmesini hızlandırmak amacıyla 1975'de "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) tarafından "Antiepileptik İlaç Geliştirme" (Antiepileptic Drug Development) (ADD) programı geliştirilmiştir. Epilepsi Terapi Tarama Programı (Epilepsy Therapy Screening Program-ETSP) adıyla çalışmalarına devam eden araştırma merkezi antiepileptik bileşiklerin seçilmesinde ve geliştirilmesinde ilaç adayı bileşikleri birbirini izleyen üç kademeli tarama testlerinden geçirmektedir (38,39). Antikonvülsan aktivite tayininde kullanılan bu tarama yöntemlerinde amaç; deney hayvanlarında farklı yöntemlerle oluşturulan konvülsiyonların, sentezlenen bileşiklerle önlenip önlenmediğinin incelenmesidir (38,39). Kullanılan yöntemlerden bazıları aktivite tayini için uygulanırken, bazıları ise aktivitesi tayin edilmiş bir bileşiğin etki mekanizmasını açıklamak ya da farklı tipte epilepsilerin temel patojen mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla kullanılır (40). Bu amaçla kullanılan tarama yöntemleri maksimal nöbet testleri, minimal nöbet eşik testleri ve kombine maksimal nöbet ve nöbet eşik testleri olmak üzere üç grupta toplanır.

Maksimal nöbet testleri	Maksimal elektroşok nöbet (MES) testi
	Maksimal metrazol nöbet (MMM) testi
Minimal nöbet eşik testleri	Normal elektroşok nöbet eşik testi
	Düşük frekanslı elektroşok nöbet eşik testi
	Hiponatremik elektroşok nöbet eşik testi
	Subkütan metrazol nöbet eşik (ScM) testi
	Zamanlamalı i.v. metrazol enjeksiyon testi
	Subkütan striknin nöbet eşik testi
	Zamanlamalı i.v. striknin enjeksiyon testi
	Karbondioksit çekilim nöbet testi
Kombine maksimal nöbet ve nöbet eşik testleri	

Tablo 3. Antikonvülsan aktivite tayin yöntemleri



Şekil 2. Antiepileptik ilaç geliştirmede antikonvülsan tarama programı (ETSP)

Antikonvülsan aktivitenin belirlendiği Tarama I **a**şamasında tarama testleri uygulanarak bileşiklerin antikonvülsan aktivitesi olup olmadığını araştırılır. Bu aşamada amaç yeterli antikonvülsan aktivitesi bulunmayan veya toksisite gösteren bileşiklerin elenmesidir. Böylece kısa sürede, sınırlı materyal ve az miktarda deney hayvanı kullanılarak çok sayıda bileşik değerlendirilir. Antikonvülsan aktivite tayini için MES, ScM, 6Hz, kindling testleri uygulanır. Bileşiklerin nörolojik bozukluğa neden olup olmadığı farelerde rotorod, sıçanlarda pozisyon duyu ve yürüme-duruş testleri ile değerlendirilir (38,39).

Maksimal elektroşok (MES) nöbet testi: MES jeneralize tonik, klonik nöbet modelidir. Bu tarama testi kullanılarak epilepsi nöbetinin yayılmasını önleyip önlemediği belirlenir. Bu teste davranışsal ve elektrografik nöbet, insanlardaki epilepsi nöbeti ile uyumludur. Bu testte, korneal elektrot kullanılarak 0.2 saniye süreyle elektrik akımı (60 Hz 50 mA fareler, 150 mA sıçanlar, 300 mA tavşanlar, 400 mA kediler için) uygulanır. Bu elektrik akımı, minimal elektroşok nöbetleri için gerekli olan elektrik akımından 5-7 kat daha fazladır. Bu nedenle taranan bileşik antikonvülsan etkiye sahip değilse hayvan nöbet geçirir. Elektriksel uyarı uygulanmadan önce gözlere anestezik madde içeren sodyum klorür gibi elektrolit çözeltisi tatbik edilir. 30, 100 ve 300 mg/kg test dozunda bileşik verilen farelere 30 dakika ve 4 saat sonra MES testi uygulanır. Sıçanlarda test maddeleri standart 30 mg/kg dozda oral veya i.p. verilerek 15 dakika ile 4 saat arasında sonuçlar değerlendirilir. Maksimal nöbetler farelerde toplam 22 saniye kadar süren tipik nöbetlerdir; bu süre 1.6 saniye gibi çok kısa süren tonik fleksiyon, 13.2 saniye süren tonik ekstensiyon ve 7.6 saniye süren terminal klonustan oluşur. Arka ekstremitelerde tonik ekstensiyonun görülmemesi, yani arka bacakların vücut düzlemiyle yaptığı açının 90° yi geçmemesi bileşiğin MES yoluyla oluşturulan nöbeti önlediğini gösterir (38,39).

Subkütan metrazol (ScM) nöbet eşik testi: Bu tarama testi modelinde bileşiklerin nöbet eşiğini artırıp artırmadığı saptanır. ScM'nin profili insanlardaki epilepsi modeliyle uyumludur. Bu teste konvülsiyon oluşturmak üzere sıçanlar için 70 mg/kg, fareler için 85 mg/kg dozda metrazol (pentilentetrazol) sübkütan olarak verilir. Metrazol bu dozda hemen hemen tüm hayvanlarda en az 5 saniyelik klonik nöbetler oluşturur. Test maddesi farelere 30, 100 ve 300 mg/kg dozda i.p. uygulandıktan sonra 30 dakika ve 4 saat sonrasında metrazol sübkütan olarak enjekte edilir ve 30 dakika süreyle fareler izlenir. Bu süre

sonunda klonik spazmların olmaması, uygulanan bileşiğin metrazolün nöbet eşiğine olan etkisini önlediğini gösterir (38,39).

Antiepileptik ilaçların gelişimi ilerledikçe bulunan bazı yeni bileşiklerin mevcut deneysel modellerde etkin olmadığı görülünce yeni tarama modelleri geliştirilmiştir. Örneğin levetirasetam bileşiği MES ve ScM gibi deneysel akut nöbet modellerinde etkisiz bulunmuş ve bunun üzerine yeni kronik ve genetik epilepsi modelleri tarama yöntemleri arasına dahil edilmiştir. Akut nöbet modellerine göre daha derin bir inceleme sağlayan bu testlerde levetiasetam amigdala-kindling fotosensitif nöbetleri ve bazı genetik epilepsi modellerinde yüksek aktivite göstermiştir (41). Sonuç olarak yeni kronik epilepsi hayvan modelleri üzerinde çalışmalar artmıştır. Bu testler arasında yer alan 6 Hz yöntemi de ETSP programının rutin testleri arasına girmiştir (42). Psikomotor nöbet modeli olan 6 Hz minimal klonik nöbet testinde deney hayvanlarının gözlerine topikal anestezik madde uygulanır, 30 dakika sonra korneal elektrotlarla 6 Hz şiddetinde 3 saniye boyunca 0.2 mlsn'lik şoklar verilerek klonik nöbet geçirmeleri sağlanır (43). Bu yöntem, tedaviye dirençli epilepsi nöbetlerinde ve farklı etki mekanizmalarına sahip bileşikleri tanımlamak amacıyla son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (43).

***Kindling Testi*:** Kindling beynin belirli bir bölgesine konvülsiyon oluşturmayan zayıf elektriksel veya kimyasal stimülasyonun gittikçe şiddetlenen klonus ve semptomatik nöbet oluşturmasına denir. Kindling oluşturulduktan sonra stimülasyon kesilse de nöbet geçirme çok uzun süre devam etmektedir. Akut nöbet testlerinde belirgin aktivite göstermeyen bazı ilaçların kronik nöbet testi olan kindling testinde etki gösterirdiği saptanmıştır. Kindling olayının insanda epileptojeneze katkısı olduğu düşünülmektedir (44).

Bileşiklerin nörolojik bozukluğa neden olup olmadığının tespit edilmesi için rotorod testi gibi nörotoksisite testleri uygulanır. Rotorod testinde 6 devir/dakika hızla dönen, 2.54 cm çapında bir disk kullanılır. Nörolojik bozukluk olmadığını, farelerin dönen disk üzerinde en az bir dakika düşmeden durabilmesi gösterirken, duramayanların ise hipereksitabilite, ataksi ve sedasyon gibi nörolojik bir bozukluk olduğuna karar verilir. Farelere ilaç enjekte edildikten 30 dakika ve 4 saat sonunda ScM ve MES testleri uygulanmadan önce rotorod toksisite testi yapılır. Sıçanlarda yürüme-durma testi ve pozisyon duyu testi ile davranışsal toksisite değerlendirilir. Pozisyon duyu testinde arka bacaklardan biri sıçanın üzerinde durduğu masanın kenarından aşağıya doğru çekilir. Nörolojik etkilenme varsa sıçan bacağını normal pozisyona getiremez. Yürüme ve durma testinde ise yuvarlak ve zikzak yürüme, ataksi, dengesizlik, anormal postür, tremor ve koma nörotoksisiteyi gösteren belirtilerdendir. Sıçanlarda ve farelerde belirgin antikonvülsan etki gösteren, nörotoksisite göstermeyen ve ölüme neden olmayan bileşikler, farmakodinamik ve farmakokinetik profilini incelemek için ileri değerlendirme testlerine alınır (38,39).

Tarama I testlerinde aktif bulunan bileşiklerin aktivite ve nörotoksisite değerleri, Tarama II aşamasında nicelleştirilir. Bu taramada MES ve ScM testleri ile ED_{50} ve rotorod testi ile TD_{50} değerleri tespit edilir. Bu değerlendirme sonucu aktif olan, toksik olmayan ve terapötik indeks değeri düşük olan bileşikler, antikonvülsan etkinliklerinin daha iyi değerlendirildiği üçüncü aşamaya geçerler.

İn vivo değerlendirmelerin yapıldığı Tarama III aşamasında, seçilen bileşikler birçok değerlendirme sürecinden geçer. Bileşiklerin inhibitör etki mekanizması ve terapötik değerlendirilmesi için *in vivo* testler yapılır. Maymun, sıçan ve fare gibi hayvanlarda çalışılarak aktivitenin türe özgü olarak değerlendirilmesi yapılır. Rotorod TD_{50} ve LD_{50} değerleri saptanır ve uygulamanın 7.-14. günlerindeki antikonvülsan ve toksik etkileri araştırılır. Bileşiklerin prokonvülsan etkisi saptanır. Bileşiklerin eksitatör (glutamat) ve inhibitör (GABA) reseptör aracılı iyon kanallarıyla etkileşiminin değerlendirilmesi için iki mekanistik yöntem kullanılır. Çalışmaların sonuçları aday bileşiklerin etki mekanizmalarını açıklamamıza yarar. Bu çalışmalarda in vitro sonuçların hayvan tarama test sonuçları ile

karşılaştırılması yapılır. Ayrıca uzun süreli uygulamalar ile bileşiklerin tolerans oluşturabilmesi, karaciğer toksisitesi ve P-450 enzimlerine etkisi değerlendirilir (38,39).

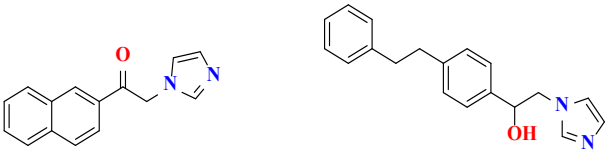
Antiepileptik ilaç tasarımında kullanılan yaygın yöntemlerden biri olan mevcut ilaçların veya etkin moleküllerin modifikasyonu ile genellikle daha iyi farmakokinetik profile sahip, etki süresi uzatılmış, daha az ilaç etkileşme potansiyeli bulunan ilaçlar elde edilir. Bu yöntem kullanılarak fenitoinin moleküler modifikasyonu yapılmış ve suda çözünülürğü artırılmış, daha az sedatif yan etkisi bulunan fosfenitoine ulaşılmıştır. Levetirasetam molekülündeki pirrolidin halkasının dört numaralı pozisyonuna lipofilisiteyi arttıran bir propil grubunun getirilerek brivarasetamın geliştirilmesi de yine bu yöntemin uygulanmasıyla sağlanmıştır. (45-47).

Epilepsinin patofizyolojisinin derinlemesine araştırılması ve antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılması çalışmaları ile mekanizmaya yönelik akılcı ilaç tasarımı yapılmaya başlanmıştır. Örneğin GABA'nın epilepsideki rolünün anlaşılmasıyla birçok lipofilik GABA analoğunun antiepileptik ilaç olarak tasarlanması bu yöntemin ilk örneklerindendir. Progabit GABA'nın ön ilacı olarak tasarlanmıştır ancak direkt olarak GABA agonist etkisinin bulunmadığı anlaşılmıştır (48).

Antiepileptik ilaçların kan-beyin engelini geçebilmelerinde lipofilisite önemli bir parametredir. Bun nedenle yeni antikonvülsan ilaç geliştirmede QSAR çalışmaları önemli başka bir yaklaşımdır. QSAR'ın ilk uygulamaları, fenitoin ve trimetadionun tedaviye girmesininden sonra sentezi yapılan çok sayıda klasik üreit yapısındaki yeni türevlerin geliştirilmesi aşamasında yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda logP ile antikonvülsan aktivitenin yakından ilgili olduğu ortaya konulmuştur ayrıca kan beyin bariyerini geçmek için antiepileptik ilaçlarda partisyon katsayısının (logP) 2-4 arasında olması gerektiği bulunmuştur (17,49). Fenitoin ve diazepam arasındaki konformasyonel benzerlik bulunduktan sonra SAR çalışmalarında gelişme yaşanmıştır. Sonrasında CADD çalışmaları molekül geliştirme amacıyla kullanılmış, fakat bu yöntemde de hayvan deneylerinden elde edilen farmakokinetik verilerin değişkenliği ve güvenilir sonuçlar için çok sayıda moleküle ihtiyaç olması gibi sorunlar bulunmaktadır (50).

5. YENİ GELİŞTİRİLEN ANTİKONVÜLSAN BİLEŞİKLER

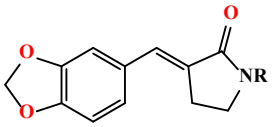
Yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde kullanılabilen yöntemlerden biri mevcut ilaçların ve etkili bileşiklerin modifikasyonudur. Klasik antiepileptik ilaçlar üreit yapısında olmakla beraber son elli yılda çok sayıda değişik fonksiyonel grup içeren antiepileptik ilaç geliştirilmiştir (51-54). Farklı yapıdaki bu gruplardan biri de (aril)alkil azollerdir. Nafimidon ve denzimol bu grubun öncü bileşikleridir (55).



Şekil 3. Nafimidon ve Denzimolün yapısı

Yapılan yapı etki ilişkisi çalışmalarında daha iyi bir antiepileptik etkinlik için kan beyin bariyerinden geçişi sağlayan bir aromatik halka, bir azol grubu, bu iki grup arasında bir alkil köprüsü ve bu köprü üzerinde alkol, eter, ester, amid, oksim, oksim eter, oksim ester gibi oksijenli bir fonksiyonel grubun bulunmasının gerekli olduğu ortaya konmuştur. Bu bileşiklerden aromatik halka olarak naftalen, azol grubu olarak imidazol içeren bileşiklerin daha etkili olduğu gösterilmiştir. İmidazol halkası yerine triazol, pirrolidin halkaları veya amin grubunun (-NH_2) getirildiği bileşiklerde de aktivite gözlenmektedir (55-58).

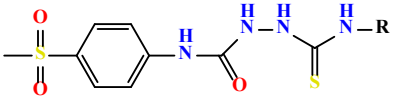
Ayrıca antikonvülsan aktivite gösteren farklı kimyasal yapıya sahip pek çok bileşik de tasarlanmakta ve bu konudaki çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu çalışmalardan birinde Wang ve arkadaşları, bir dizi (E)-3-(benzo[d][l, 3]dioksol-5-ilmetilen) pirrolidin-2-on türevi bileşikler sentezlemiş ve antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Ön taramada 6f ve 6g, scPTZ modelinde 100 mg/kg dozda 0.5 saat sürede nöbetlere karşı koruma sağlarken, bileşik 5, 6a-6f ve 6h-6i bileşikleri, MES modelinde ümit verici antikonvülsan aktiviteler göstermiştir. En aktif bileşik olan 6d, ED50 değeri 4.3 mg/kg ve farelerde intraperitonal (i.p.) enjeksiyondan sonra TD50 değeri 16.9 mg/kg ile referans ilaçlarla kıyaslandığında koruyucu indeksi 37.4 (TD50/ED50) ile MES kaynaklı nöbetlere karşı yüksek derecede koruma göstermiştir (51).



6a-i

Şekil 4. (E)-3-(benzo[d][l, 3]dioksol-5-ilmetilen) pirrolidin-2-on türevlerinin yapısı

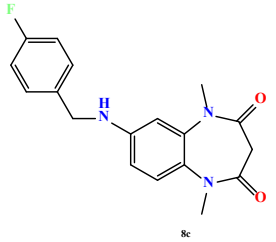
Başka bir çalışmada Mishra ve arkadaşları, metilsülfonil fenil türevi yeni bileşikler sentezleyip, COX-2 inhibe edici aktivitenin yanısıra antikonvülsan aktivitelerini değerlendirmişlerdir. In vitro değerlendirme, iki bileşiğin MTL-1 ve MTL-2'nin, tüm seride en güçlü ve seçici COX-2 inhibitörleri olarak etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu iki bileşiği sc-PTZ kaynaklı nöbet testi ile antikonvülsan etkisini değerlendirmişlerdir. MTL-1, 30 mg/kg dozda PTZ'nin (pentilentetrazol) neden olduğu nöbetlere karşı iyi bir şekilde koruma göstermiştir (52).



MTL-1: R=4-metilfenil
MTL-2: R=2,6-dimetilfenil

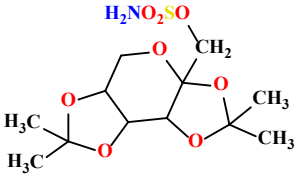
Şekil 5. Metilsülfonil fenil türevi bileşiklerin yapısı

Yine başka bir çalışmada ise Shao ve arkadaşları, bir dizi yeni 7-(benzilamino)-1H-benzo[b][l, 4] diazepin-2,4(3H,5H)-dion türevi bileşikler sentezleyip, antikonvülsan aktiviteleri maksimal elektroşok (MES) testi, subkutan pentilentetrazol (scPTZ) testi ve nörotoksisiteleri içinde rotarod nörotoksisite testini (Tox) ile kullanmışlardır. Bileşik 8c (7-(4-florobenzilamino)-1,5-dimetil-1H-benzo[b][l, 4]diazepin-2,4(3H,5H)-dion) MES testinde (ED50) 36.5 mg/kg ve koruyucu indeks (PI) 4.5 değerleri ile en iyi aktivite gösteren bileşiktir. ScPTZ testinde bileşik 8c (ED50 = 68.2 mg/kg) ayrıca daha iyi antikonvülsan aktivite göstermiştir ve bileşik 8c'nin ED50 değeri referans antiepileptik ilaçların ED50 değerinden daha küçüktür (karbamazepin (ED50> 100 mg/kg), fenitoin (ED50> 300 mg/kg) ve sodyum valproat (ED50 = 149 mg/kg) (53).



Şekil 6. 7-(Benzilamino)-1H-benzo[b][l, 4] diazepin-2,4(3H,5H)-dion türevlerinin yapısı

Son yıllarda nöropatik ağrı, migren gibi nörolojik hastalıklar ile duygu durum bozukluklarında kullanımının artışı, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinin önemini artırmaktadır (29,58,59). Birkaç yeni antiepileptik ilaçtan birisi olan topiramat hem deneysel hem klinik çalışmalarda geniş spektrumlu antiepileptik aktiviteye ve nöroprotektif etkiye sahip olduğu bildirilen bir bileşiktir. Doğal monosakkarit D-fruktozun sülfamat içeren bir türevi olan topiramatın, hücresel düzeyde yaygın farmakodinamik etkiler göstermesi nedeni ile diğer antiepileptik ilaçlardan farklı bir yapıya ve diğer antikonvülsan ilaçlara göre daha geniş spektrumlu bir reseptör afinitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu geniş spektrumun epilepsi tedavisinde daha yüksek etkinlikle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Topiramatın basit veya kompleks parsiyal nöbetlere ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere karşı hem çocuklarda hem erişkinlerde etkili olduğu bildirilmiştir. Topiramatın esas olarak epilepsi hastalarında kullanılmasının yanı sıra, migrende, bulimia nervosa gibi yeme ile ilgili hastalıklarda, depresif fazdaki bipolar hastalıkların tedavisinde, hipoglisemik ajan olarak ve hatta alkol bağımlı bireylerde alkolü bırakma amaçlı kullanıldığı bildirilmektedir (29).



Şekil 7. Topiramatın yapısı

KAYNAKLAR

1. Görgülü, Ü., Fesci, H. (2011). Epilepsi ile yaşam: Epilepsinin psikososyal etkileri. *Göztepe Tıp Dergisi*,26(1),27-32.
2. Özdemir, Z., Karakurt, A., Çalış, Ü., Günal, S., Işık, Ş., Şahin, Z.S., Dalkara, S. (2015). Synthesis, Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of Some New [1-(2-Naphthyl)-2-(pyrazol-1-yl)ethanone]oxime ethers. *Medicinal Chemistry*,11(1),41-49.
3. Sezer, E. (2008). Epilepsi Teşhisi için EEG Sinyal Analizi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Bilgisayar Sistemleri Eğitimi Anabilim Dalı.
4. Epilepsi Rehberi, http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/noroloji/epilepsi.htm, 2007. Epilepsie Fonds, "Epilepsi (Sara Hastalığı)", National Epilepsie Fonds, Hollanda, 2005.
5. Uysal, S., Ercan, T. (2005). Epilepsi, spor, psikososyal yaşam. *Türk Pediatri Arşivi*,40,68-71.
6. İzci F. (2016). Epilepsi Hastalarında Aleksitimi, Mizaç ve Karakter Özellikleri, Alexithymia, Temperament and Character Traits in Patients with Epilepsy. *Psikiyatride Gün-*

*cel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry,*8(1),64-75.

7. Ünal, A., Saygı, S. (2005). Epilepsi Hastalarında Görülen Psikiyatrik Bozukluklar Turkiye Klinikleri *J Int Med Sci*,1(40),40-45.
8. Dalkara, S., Karakurt, A. (2012). Recent progress in anticonvulsant drug research: strategies for anticonvulsant drug development and applications of antiepileptic drugs for non-epileptic central nervous system disorders, *Curr. Top. Med. Chem*.,12,1033–1071.
9. Ochoa, J.G. (2017) *Antiepileptic Drugs*. https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview.
10. Ruiz, L., Ferrandi, D. (2009). Topiramate in migraine progression. *J. Headache Pain*,10,419-422.
11. Habibi-Asl, B., Hassanzadeh, K., Vafai, H., Mohammadi, S. (2009). Development of Morphine Induced Tolerance and Withdrawal Symptoms is Attenuated by Lamotrigine and Magnesium Sulfate in Mice. *Pak J Biol Sci*,12(10),798-803.
12. Fisher, R.S., Boas, W.V., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*,463(4),470-472.
13. Bişgin, A., Bozdoğan, Tuğ S. (2018). Epilepsi ve anlıksal yetiyitimi olan hastalarda moleküler karyotiplemenin klinik yararı (Clinical utility of of molecular karyotyping in epilepsy and intellectual disabilities patients). *Cukurova Med J*,43(Suppl 1):44-48.
14. Sarı S. (2012). Yeni (Arilalkil) triazol türevi oksim esterlerin sentezleri, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
15. ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22, 489–501.
16. ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 26, 268–278.
17. ILAE (International League Against Epilepsy) Commission on Classification and Terminology, 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30 (4), 389–399.
18. Falco-Walter, J.J., Scheffer, I.E., Fisher, R.S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*,139,73–79.
19. Berg, A.T., Scheffer, I.E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*,52,1058–1062.
20. Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, J.H., Engel Jr., J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*,55(4),475–482.
21. Guyton, A.C., Hall, J.E. (2000). Medical Physiology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania; 2000.
22. Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C. (2001). Farmakoloji, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara.
23. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2004). Farmasötik Kimya. Ankara: Hacettepe Yayınları.
24. Herzog, A.G. (2016). Current Concepts of Catamenial Epilepsy, 22(3),75–85.

25. Shorvon, S.D. (2009). History of epilepsy 1909–2009: The ILAE century. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The first 50 years, 1909–1958. Epilepsia,5032,93-130.
26. Malawska, B. (2005). New anticonvulsant agents. *Curr Top Med Chem*,5294(1), 69-85.
27. Kutlu, G., Erdal, A., Gomceli, Y.B, Inan, L.E. (2013). Pseudo-refractory epi-lepsy. *Neurosciences* (Riyadh), 18(3),284–6.
28. Frye, C.A., Rhodes, M.E. (2009). Male steroids and neuronal excitability. In: Schwartzkroin PA, editor. Encyclopedia of basic epilepsy re-search. Academic Press/ Elsevier: UK, p. 507–13
29. Ak-Sonat, F. (2009). Antiepileptikler ve Yeni Bir Antiepileptik Olan Topiramatın Epilepsi Tedavisindeki Yeri ve Önemi. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*,15(6),987-992, DOI:10.9775/kvfd.2009.201
30. McCorry, D., Chadwick, D., Marson, A. (2004). Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet*,3,729-735.
31. Löscher, W. (2002). Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*,23,113-118.
32. Kwan, P., Sills, G.J., Brodie, M.J. (2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*,90182(1),21-34.
33. Akman, O. (2004). Geçirilmiş febril konvulsiyonlarnn generalize tonik-klonik ve absans epilepsiler üzerine etkisi. Uzmanlnk Tezi. Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli.
34. Lemke, T., Williams, D.A., Roche, V.F., Zito, S.W. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. (2008).
35. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. (2009). Godman-Gillman Tedavinin Farmakolojik Temeli. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
36. Özdemir, Z. (2010). Yeni (arilalkil)pirazol türevi oksim eterlerin sentezleri, antikonvülsan ve antimikrobiyal aktiviteleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
37. Alagöz A. (2011). Yeni nafimidon oksim ester türevi bileşiklerin sentezleri ve antikonvülsan aktiviteleri. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
38. Kupferberg, H.J., Stables, J.P. (1998). Mechanism of Action Revisited: Drug Discovery, Testing and Clinical Prediction. Stefan, H., Kramer, G., Mamoli, B. Challenge Epilepsy-New Anticonvulsant Drugs. Boston, Blackwell Science Ltd.
39. White, H.S., Wolf, H.H., Woodhead, J., Kupferberg, H. J. (1998). The National Institutes of Health Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: Screening for Efficacy. French, J., Leppik, I., Dichter, M. A. Antiepileptic Drug Development. Advances in Neurology. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.
40. Swinyard, E.A. (1973). Assay of Antiepileptic Drug Activty in Experimental Animals: Standart Tests. Radouco, C., Quebee, T. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. New York, Pergamon Pres, Cilt I.
41. White, H.S., Scholl, E.A., Klein, B.D., Flynn, S.P., Pruess, T.H., Green, B.R., Zhang, L.Y., Bulaj, G. (2009). Developing Novel Antiepileptic Drugs: Characterization of NAX 5055, a Systemically-Active Galanin Analog, in Epilepsy Models. *Neurotherapeutics*,6243(2),372-380.
42. Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E. (2002). Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res*,51231(1-2),31-71.
43. Kaminski, R.M., Livingood, M.R., Rogawski, M.A. (2004). Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia*,45245(7), 864-867.

44. McNamara, J.O. (1986). Kindling model of epilepsy. *Adv Neurol*,44247,303-318.
45. Shorvon, S.D. (2009). History of Epilepsy 1909-2009: The Ilae Century, Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. *Epilepsia*,5033,93-130.
46. Perucca, E., French, C., Bialer, M. (2007). Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol*, 6198(9), 793-804.
47. Landmark, C.J., Johannessen, S.I. (2008). Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy. *Perspect Medicin Chem*,2221,21-39.
48. Mula, M. (2009). New antiepileptic drugs: molecular targets. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*,941(2),79-86.
49. Hansch, C., Bjorkroth, J.P., Leo, A. (1987). Hydrophobicity and Central-Nervous-System Agents- on the Principle of Minimal Hydrophobicity in Drug Design. *J Pharm Sci*,76234(9), 663-687.
50. Camerman, A., Camerman, N. (1972). Stereochemical basis of anticonvulsant drug action. II. Molecular structure of diazepam. *J Am Chem Soc*,94236(1),268-272.
51. Wang, T., Dong, S., Chen, X., Qian, K., Wanga, H., Quan, H., Zhang, Z., Zuo, Y., Huang, L., Li, D., Yang M., Yang, S., Jin, Y., Wanga, Z. (2018). Design, synthesis, biological evaluation, homology modeling and docking studies of (*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylene) pyrrolidin-2-one derivatives as potent anticonvulsant agents. *Bioorg Med Chem Lett,*28,1324-29.
52. Mishra, C.B., Kumari, S., Prakash, A., Yadav, R., Tiwari, A.K., Pandey, P., Tiwari, M. (2018). Discovery of novel Methylsulfonyl phenyl derivatives as potent human Cyclooxygenase-2 inhibitors with effective anticonvulsant action:Design, synthesis, in-silico, in-vitro and in-vivo evaluation. Eur J Med Chem, 151,520-532.
53. Shao, Y.P., Han, R.B., Wu, H.F., Piao, F.Y. (2018). Synthesis and anticonvulsant activity of some novel 7-(benzylamino)-1H-benzo[b][1,4]diazepine-2,4(3H,5H)-dionederivatives. Med Chem Res, 27,642-652.
54. Boison, D. (2013). Adenosine and seizure termination: endogenous mechanisms. *Epilepsy Curr*,13(1),35-7.
55. Calis, U., Dalkara, S., Ertan, M., Sunal, R. (1988). The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl)imidazoles. *Arch Pharm* (Weinheim), 32152(12), 841-846.
56. Sari, S., Karakurt, A., Uslu, H., Kaynak, F.B., Çalış, Ü., Dalkara, S. (2016). New (arylalkyl) azole derivatives showing anticonvulsant effects could have VGSC and/or $GABA_{AR}$ affinity according to molecular modeling studies. *Eur J Med Chem*,124,407-16.
57. Sari, S., Dalkara, S., Kaynak, F.B., Reynisson, J., Sarac, S., Karakurt, A. (2017) New Anti-Seizure (Arylalkyl)azole Derivatives: Synthesis, In Vivo and In Silico Studies. *Archiv der Pharmazie Chemistry Life Sciences*,350:6,e1700043. https://doi.org/10.1002/ardp.201700043
58. Fijałkowski, Ł., Sałat, K., Podkowa, A., Zarę, P., Nowaczyk, A. (2017) Potential role of selected antiepileptics used in neuropathic pain as human GABA transporter isoform 1 (GAT1) inhibitors—Molecular docking and pharmacodynamic studies, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*,96,362-372. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.10.004.
59. Kudrow, D., Sakai, F., Yeung, P.P., Blankenbiller, T., Ning, X., Yang, R., Ma, Y., Aycardi, E., Bigal, M.E. (2018) Efficacy of Fremanezumab in Patients With Episodic Migraine Who Had Prior Use of Topiramate or OnabotulinumtoxinA, *American Academy of Neurology, 90*,supp.,P4.110. https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853.

Kan Yapımı (Hematopoez) ve Histolojisi 2

Ayşe BAŞARDI GÖKÇE

CHAPTER 44

1. HEMATOPOEZ (KAN HÜCRELERİNİN YAPIMI)

Kan hücrelerinden eritrositler, trombositler ve granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil lökositler), miyeloretiküler dokuda (kırmızı kemik iliğinde) yapılmaktadır. Agranülositler (lenfosit ve monositler) ise hem kırmızı kemik iliğinde hem de lenforetiküler dokuda (lenfoid organlarda) yapılırlar. Eritrosit yapımına eritropoez, trombosit yapımına trombopoez, granülosit yapımına granülopoez, agranülosit yapımına ise agranülopoez veya hücre çeşidi belirtilerek lenfopoez ve monopoez denilmektedir (Kawahara ve Shiozowa 2015; Smith, 2003; Wilkins, 1992).

1.1. Prenatal Hematopoez

Kan hücrelerinin yalnızca kemik iliği ve lenfoid organlarda yapımı doğumdan sonra (postnatal) söz konusudur. Doğum öncesi (prenatal) devrede ise başta karaciğer olmak üzere karaciğer, dalak, lenf düğümleri hatta böbrek, hematopoezle görevli organlardır. Fötüste kemik iliği gelişene kadar bu yönde de görev yapan bu organlar, kemik iliği gelişip hematopoez ile ilgili fonksiyonuna başladığında kademeli olarak kan yapımını kırmızı kemik iliğine bırakırlar. Ancak kan hücrelerini yapma güçleri saklı kalır ve postnatal hayatta gerektiğinde (hemolitik anemiler, şiddetli kanamalar gibi kan yapımının artması gereken durumlarda) tekrar hemopoetik organ gibi çalışabilirler. Prenatal dönemde, karaciğer, dalak gibi organlarda kan yapımına "hepatosplenik hematopoez" adı verilir ve gebeliğin altıncı haftasına kadar ki dönemde de hematopoez gerçekleşmektedir. Henüz karaciğer, dalak gibi organların da gelişmediği bu dönemde ise kan hücreleri embriyo dışı yapılardan vitellüs kesesi duvarındaki mezenşim içinde gelişir ve "ekstra embriyoner hematopoez" ya da "embriyo dışı kan yapımı" olarak adlandırılır ve yapılan eritrositler çekirdeklidirler (Tiedeman ve Ooyen 1978; Liuba, 2009).

1.2. Postnatal Hematopoez

Ana hücreden olgun (matür) kan hücresine kadar ki hücre aşamalarında bazı belirli olaylar gelişmektedir. Bunlar hücre çapının gittikçe küçülmesi, kromatinin yoğunlaşması, çekirdekçik sayısının azalması ya da ortadan kalkması ve sitoplazma bazofilinin azalması şeklindedir. Bu ortak olaylara ek olarak eritropoezde sitoplazmada gitgide hemoglobin miktarının artması ve gittikçe küçülen çekirdeğin sonunda dışarı atılması söz konusudur. Granülopoez de ise hemoglobin yerine sitoplazmada spesifik granüllerin şekillenmesi ve çekirdeğin gitgide loblanması, ana hücreden (stemsel) olgun hücreye doğru değişik gelişim evrelerindeki hücreleri tanımlamamızı sağlar. Agranülopezde ise ana hücreden olgun hücreye kadar çok belirgin morfolojik farklılık olmamaktadır.

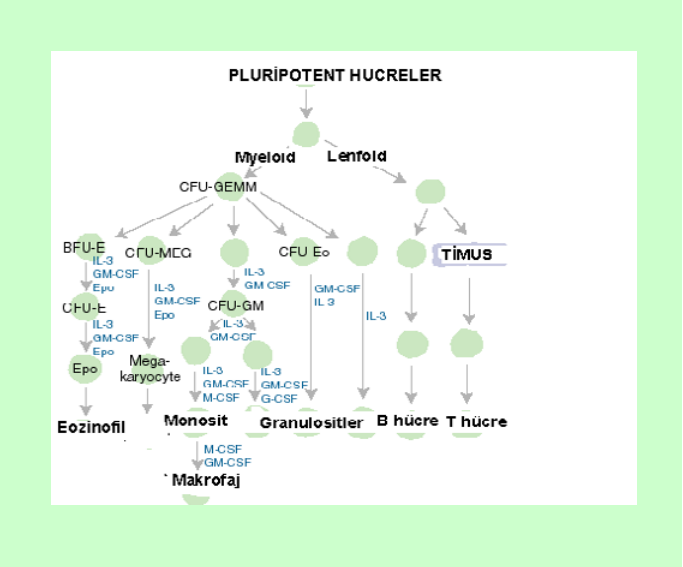
Dolaylı ya da dolaysız olarak tüm kan hücrelerinin ana hücresi hemositoblasttır. Hemositoblast gerek miyeloid dokuda (kırmızı kemik iliği) gerek lenfoid dokuda (lenf düğümü, dalak gibi) bulunan, primitif retikulum hücrelerinin hemositoblast yönünde farklılaşması ya da bu dokularda var olan hemositoblastların mitozla çoğalması sonucu ortaya çıkar. 15-20 mikron çapında, granülsüz ve bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak hücrelerdir. İki ya da daha fazla çekirdekçik içeren, kesit yöntemiyle hazırlanan preparatlarda vesiküler tipte smir yöntemiyle hazırlananlarda ise yoğun kromatinli seçilen iri, yuvarlak bir çekirdekleri vardır. Sitoplazmalarında çok sayıda serbest ribozom ve mitokondri ile az miktarda granüllü endoplazmik retikulum seçilir. Mitotik aktivitesi çok güçlü olan hemositoblastlara, tüm kan hücrelerinin öncül hücrelerini (Prekürsör hücre, unipontensiyel stemsel=tek yönde gelişme gücündeki ana hücre) oluşturabildiği için "pluripotensiyel ya da multipotensiyel stemsel" adı da verilmektedir (Liuba, 2009).

Pluripotent kök hücreler kendi kendilerini yenileyebilirler ve iki farklı hücre üretirler: Farklı hücre serilerini üreten miyeloid ve lenfoid kök hücrelerdir. Kendi kendini yenileyebilme kök hücrelerinin en önemli özellikleridir. Kendi kendini yenileyebilme kök hücre

depolarının oluşmasını ve myeloid ve lenfoid seriye ait hücrelerin farklılaşmaları ve olgunlaşmaları beslenmelerini sağlar.

Miyeloid ve lenfoid hücreler progenitör hücrelerdir. Kanda ve lenfoid organlardaki hücrelerin yapımını üstlenmişlerdir. Miyeloid progenitör hücreden beş koloni yapan hücreler (colony forming units CFUs) farklılaşır: Eritrosit CFU, megakaryosit CFU, bazofil CFU, eozinofil CFU, granülosit ve makrofaj CFU. Eritrosit CFU kırmızı kan hücrelerini üretir. Megakaryosit CFU trombositleri üretir. Granülosit-makrofaj CFU, hem monositleri hem de nötrofilleri üretir. Bazofil ve eozinofil sırası ile bazofil ve eozinofil CFU hücrelerinden oluşur (Şekil 1) (Kawahara ve Shiozowa, 2015; Smith, 2003).

Üç grup hematopoietik büyüme faktörleri vardır: 1). Koloni stimüle (uyarıcı) eden faktörler, 2). Eritropoietin ve trombopoietin 3). İnterlökinler (Kiersen, 2006; Liuba, 2009).

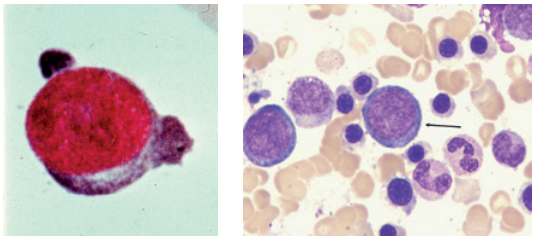


Şekil 1. Hematopoez sırasında pluripotent ve multipotent hücreler farklılaşarak kan hücrelerin oluşumu (Williams ve ark., 1995).

1.2.1. Eritropoez (Eritrosit Yapımı)

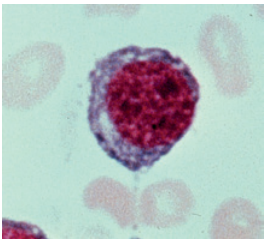
Eritropoez şu basamakları içerir. Proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast, ortokromatik eritroblast, retikülosit ve eritrosit (Dzierzak, 2013;Wilkins, 1992).

Kemik iliği pluripotensiyel ana hücrelerinde bulunan **proeritroblastları** meydana getirirler. Kırmızı kan hücre serisinin tanınabilen en erken safhadaki hücresidir (Şekil 2). Eritropoietinin olgun öncül hücreleri uyarması sonucunda gelişir. Çekirdek içerir. Sitoplazmasında hemoglobin sentezinde rol oynayan bol miktarda poliribozom içerir. 14-20 µm çapında olan bu hücreler büyük bir veya küçük bir kaç çekirdekçik içeren çok büyük bir çekirdeğe, iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi ile çok sayıda serbest ribozom ve mitokondriye sahiptirler. Mitoz ve farklılaşmayla bazofilik eritroblastları oluştururlar.



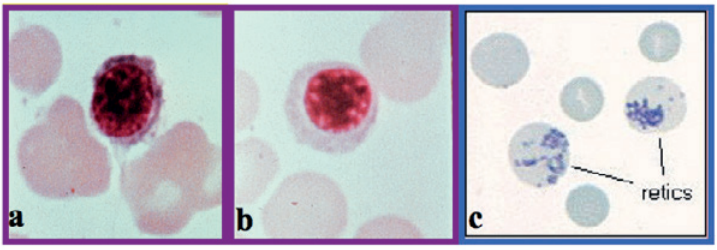
Şekil 2. Kemik iliğinde proeritroblastın görüntüsü (Wright Leishman boyama) (Luca, 2012).

Bazofilik eritroblast koyu bazofilik sitoplazmalı ve çok sayıda poliribozom içeren büyük hücredir (Şekil 3). Çapı 12-16 µm arasında değişir. Çekirdek kaba kromatin kümesi içerir ve çekirdekçik çoğu zaman ayırt edilemez. Bu hücre mitozla bölünebilir. Bazofilik eritroblastlar, proeritroblastlardan gelişir ve çapı proeritroblastlardan küçüktür. Çekirdek kromatini yoğunlaşmaya başladığından çekirdekçikler belirgin değildir. Hemoglobin miktarı artmış olmakla beraber henüz maskelenecek düzeydedir.



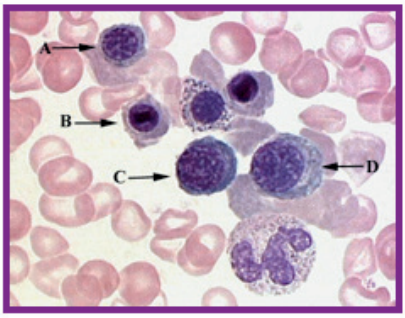
Şekil 3. Bazofilik eritroblast (Luca, 2012).

Bazofilik eritroblastların sık mitozu ve sitoplazmalarında hemoglobin miktarının giderek artması sonucu, **polikromatofilik eritroblastlar** meydana gelir (Şekil 4a). Bu hücrenin çapı giderek küçülerek 9-15 arasında değişir. Yoğun kromatin kümeleri arasında açık alanların olduğu çekirdek içerir. Çekirdekçik ayırt edilemez. Sitoplazma hemoglobin sentezinden sorumlu poliribozom kümeleri ile dolu olabilir. Polikromatofilik eritroblasttan sonra mitoz bölünme görülmez. Çekirdek kromatini iyice yoğunlaştığından çekirdeği seçilemez. Çekirdek çapı iyice küçülür ve mitoz gösterebilirler. Sitoplazmadaki hemoglobin miktarı arttıkça sitoplazma bazofilinde azalma olur. Çünkü hemoglobin asidofiliktir, ayrıca hemoglobin sentezi için sitoplazmanın bazofilisini veren serbest ribozomlar harcanmaktadır. Bu hücre aşamasına polikromatofilik (çeşitli-farklı boyanma) adı verilmesinin nedeni, sitoplazmasının bazı alanlarının mavi (bazofilik) ve bazı alanlarının kırmızı (asidofilik) boyanmasıdır. Bunun sonucunda sitoplazmaları grimsi pembe olmaktadır.



Şekil 4. a. Polikromatofilik eritroblast b. Asidofilik (ortokromatik) eritroblast c. Retikülosit (Luca, 2012).

Sitoplazmalarında hemoglobin baskın duruma geçtikten sonra polikromatofilik eritroblast artık, **asidofilik (ortokromatik) eritroblast** ya da daha yaygın olarak normoblast adını alır (Şekil 4b).



Şekil 5. A. Olgunlaşmamış polikromatofilik eritroblast B. Olgun polikromatofilik eritroblast C. Olgunlaşmamış bazofilik eritroblast D. Olgun bazofiik eritroblast (Luca, 2012).

Bu hücre yaklaşık olarak 8-10 µm'dir. Sitoplazma pembedir ve retikülosite benzer. Hücrenin ve çekirdeğin çapı çok küçülmüş olup kromatini iyice yoğunlaşan çekirdek eksentrik konumdadır. Bu hücreler eksantrik yerleşimli piknotik çekirdek içerir. Ortokromatik eritroblast post-mitotiktir. Retikülosite farklılanır iken, çekirdek atılır ve sadece sitoplazma bulunur. Atılan çekirdek makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır. Piknotik çekirdek denilen bu yapıdan dolayı normoblast üç kez daha mitozdan sonra, artık mitotik yeteneğini yitirir. Nihayet çekirdeğin dışarı atılması ile normoblast, 9 µm çapında, asidofilik sitoplazmalı, kalan bir miktar RNA nedeniyle tek tük bazofilik alanlar (ağ şeklinde) içeren proeritrosit ya da retikülosit adı verilen hücreleri oluşturur (Şekil 4c). Çekirdeksiz olan bu hücre 7-8 µm büyüklüktedir (Kierszen, 2006; Dzierzak, 2013; Luca, 2012; Wilkins, 1992).

Eritropoezde eritrosit oluşumu; çekirdeğin ve hücrenin çapı küçülürken kromatinin yoğunlaşması ve çekirdekçiğin kaybolması, RNA'nın azalıp hemoglobinin artması sonucu sitoplazma bazofilisinin azalıp asidofilisinin artması, mitokondri ve diğer organellerin dejenerasyonu ve nihayet çekirdeğin atılmasıdır. Proeritroblasttan olgun eritrosite kadar geçen süre yaklaşık 4 gündür. Normalde günde yaklaşık 250 milyar eritrosit (saniyede 3 milyon) dolaşıma katılmaktadır ve bir o kadar da yıkıma uğrarlar. Dolaşıma katıldıktan sonraki ömürleri 110-120 gün kadardır ve sonra retiküloendotelyal sistemin hücreleri tarafından dalak, kemik iliği, karaciğerde fagosite edilirler.

Eritropoezin esas düzenleyicisi başlıca böbreklerden (böbreğin dış medulla ve iç korteks kısmında bulunan peritübüler interstisyel hücrelerden) sentezlenen bir glikoprotein olan eritropoietindir. Hipoksiye (dokuda veya havada bulunan oksijenin seviyesinin azalması) cevap olarak, eritrositer CFU hücreleri, proeritroblast ve bazofilik eritroblast gibi olgun eritrositer progenitör hücrelerin farklılaşmaları sırasında, farklı basamaklarda artmış eritropoietinin gen trankskripsiyonuna cevap verirler. Kronik böbrek hastalıklarında eritropoietin üretimi aksar. Rekombinant eritropoietin böbrek kaynaklı eritropoietin yapımındaki azalmaya bağlı olarak gelişen anemilerin tedavilerinde intravenöz olarak kullanılabilir. Eritropoietin tedavisinin etkisi kandaki artmış retikülosit sayısı ile kontrol edilebilir. Retikülosit, retiküler ağ içerisinde artık poliribozomların supravital boyanması ile tanınabilir. Polikromatofilik eritroblast eritropoietinden bağımsızdır, mitotik olarak aktiftir ve özellikle hemoglobin sentezini yapar. Farklılaşan ortokromatik eritroblastlar, retikülosit ve olgun kırmızı kan hücreleri mitoz sonrası hücrelerdir (mitoz göstermezler) (Tsiftsoglou, 2009; Maguer-Satta, 2004; Jameson, 2018; Luca, 2012; Kiersen, 2006).

1.2.2. Lökopoez

Lökopoez granülosit ve agranülosit serisine ait hücrelerin farklılaşma olayıdır. Granülosit serisi, miyeloblast, promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit band formunda hücre ve olgun formunu içerir. Granülosit ve makrofaj öncül hücreleri nötrofil ve monositlere farklılanır. Miyeloid kök hücre eozinofil ve bazofil öncüllerini verir. Agranülositler lenfosit ve monositlerdir (Remy, 1963; Suljevic ve Hamzic, 2017).

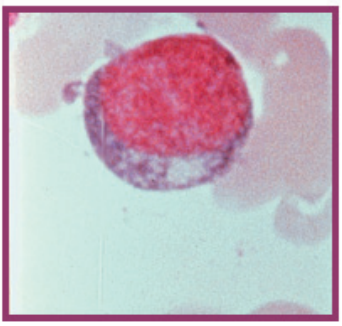
1.2.2.1. Granülopoez

Nötrofil ve makrofaj hücre serilerinin ortak öncülleri: granülosit-makrofaj CFU'dur. Eozinofil ve bazofiller birbirlerinden bağımsız olarak eozinofil ve bazofil CFU dan farklılanırlar. Nötrofil, eozinofil ve bazofil granülositlerin proliferasyonları, farklılaşmaları, olgunlaşmaları ve kemik iliğinde depolanmaları aynı şekilde olur. Bu gelişimlerinin ayrıntıları en iyi kanda ve kemik iliğinde hücre sayısı en fazla olan nötrofilde görülebilir. Nötrofillerin öncül hücrelerden gelişleri 10-14 gün sürer fakat bu süre herhangi bir enfeksiyon varlığında veya granülosit koloni stimülan faktör (CSF) veya granülosit makrofaj CSF tedavileri sonrasında değişebilir. Miyeloblast, promiyelosit ve miyelosit mitozla bölünebilirken, metamiyelosit ve band formundaki hücreler bölünemezler, fakat farklılaşmalarına devam edebilirler. Granülositlerin gelişimleri sırasındaki tipik özellikleri sitoplazmalarında primer (azurofilik) granüller ve 'özgün' veya sekonder granüllerin varlığıdır. Miyeloblastlar sitoplazmik granüllerden yoksun farklılaşmamış hücrelerdir. Promiyelosit ve miyelositler nötrofil, eozinofil ve bazofil serilerine ait primer granüller içerirler. Sekonder granüller miyelosit hücrelerinde görülür. Primer granüller özgün granüllere değişmez. Primer granüller özgün granüllere değişmez. Primer granüller hücre farklılaşması süreci boyunca vardır (Chaucair ve ark., 2008).

Eozinofiller nötrofiller ile aynı olgunlaşma sürecine sahiptir. Eozinofillerin özgün granülleri nötrofillerin granüllerinden daha büyüktür ve ışık mikroskobunda refraktil olduklarından görülebilir. Eozinofilik granüller miyeloperoksidaz ve birçok katyonik proteinler (bakterileri öldüren major bazik protein, MBP, antiparaziter aktivite gösteren eozinofil katyonik protein, ECP) içerir.

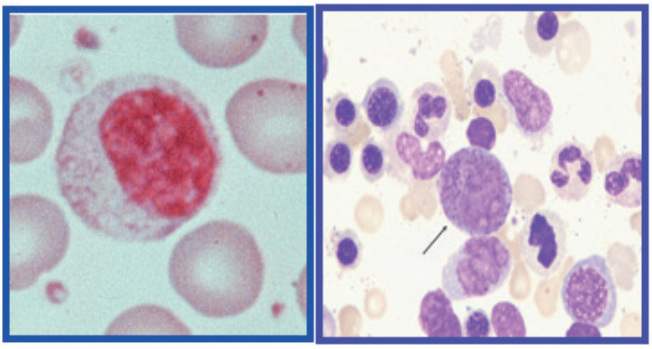
Bazofiller büyük, kaba ve koyu olarak boyanan granüller ile dolu sitoplazma ve çok iyi ayırt edilemeyen çekirdek içerir. Granüller peroksidaz, heparin, histamin ve eozinofilleri tanıyabilen kallikreini içerir (Chaucair ve ark., 2008; Lawrence ve ark., 2018).

Granülosit farklılaşması sırasında esas değişiklik çekirdeğin yapısında ve sitoplazma içeriğinde olur. **Miyeloblast** (10-20 µm; Wright ile boyalı preparatlarda ayırt etmek zordur) yoğunlaşmamış yuvarlak çekirdek ve çentiklidir, daha sonra parçalı hale gelir ve kromatin yoğunlaşması artar. Myeloblastın sitoplazması genellikle granülden yoksundur (Şekil 6).



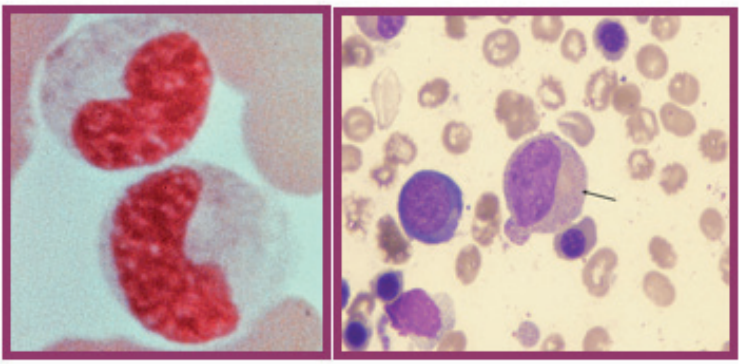
Şekil 6. Myeloblast (Suljevic ve Hamzic, 2017)

Primer granüller **promiyelosit** safhasında görülür iken özgün veya sekonder granüller miyelosit tarafından sentez edilir. Promiyelosit hücre yaklaşık olarak 15-20 µm olduğu bir çekirdek içerir. Kırmızı veya mor boyalı primer granül sentezi yalnız bu safhada yapılır. Sitoplazma bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum içeriğinden bazofiliktir. Promiyeosit nötrofilik, eozinofillik ve bazofilik miyelosite farklılanır (Şekil 7).



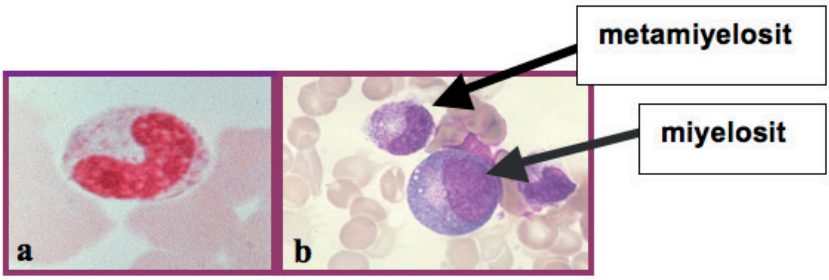
Şekil 7 . İnsan kemik iliğinde promiyelosit (May–Grünwald–Giemsa boyama) (Suljevic ve Hamzic, 2017).

Sitoplazma bazofilisi henüz devam eden bu hücrelerin mitozla çoğalması ve farklılaşması ile **miyelositler** (Şekil 8). oluşur.



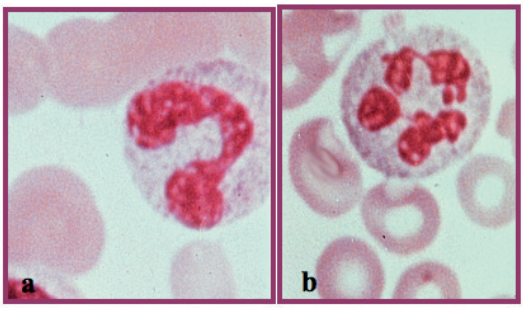
Şekil 8. İnsan kemik iliğinde miyelosit (Suljevic ve Hamzic, 2017)

Miyelositler promyelositlerden daha küçük çaplı, yoğun kromatinli ve belirsiz çekirdekli hücrelerdir. Bu hücreler 12-18 µm büyüklüğünde, yuvarlak ve oval çekirdekli olup çekirdekçik içermez. Bazofilik sitoplazma promiyelosit safhasında üretilen primer granüller ve miyelosit safhasında üretilen spesifik (özgün) granüllerle sahiptir. Gerek azurofilik gerekse spesifik granüllerin sentezi için RNA harcanması, sitoplazma bazofilisinin ve çekirdek belirginliğinin azalmasına neden olmaktadır. Azurofiliki granüller ve spesifik granüller, golgi kompleksi sisternalarında şekillenirler. Miyelositler stoplazmalarında beliren spesifik granüllerin olgun bazofil, eozinofil veya nötrofil sitoplazması olarak ayırt edebilir. Miyelosit bu seride mitoz gösterebilen en son hücredir.



Şekil 9. a. Metamiyelosit b.Kemik iliğinde nötrofil metamiyelosit ve nötrofil miyelosit görüntüsü (Suljevic ve Hamzic, 2017).

Metamiyelositler eksantrik yerleşimli, fasulyeye benzer kromatini yoğun çekirdeğe sahiptir (Şekil 9a ve 9b). Sitoplazma olgun forma çok benzer. Özgün granül sayısı primer granül sayısından daha fazladır. Spesifik granüllerin miktarı iyice artmıştır ve granül çeşidine göre yine üç çeşit metamiyelosit bulunur. Bir bakıma genç granülositler olan metamiyelositler artık mitoz göstermezler ve matür granülositlere kadar kendilerine uyan hücre tipine farklaşma gösterirler. Bu farklaşmada çekirdeğin loblanması iyice belirginleşir, spesifik granül sayısı artarken azurofilik granül sayısı azalır. Miyeloblasttan olgun granülosite kadar geçen süre 12-14 gün kadardır. Kemik iliğinin şekillenme kompartımanında gelişen granülositler, hemen kana verilmezler, 4 gün kadar kemik iliğinin rezerve kompartımanında kalırlar. Yalnız mikrobik enfeksiyonlar gibi çeşitli etkiler altında 4 günden daha önce ya da hiç rezerve olmadan kana verilirler. Bu yüzden enfeksiyonlarda kanda parçalı loblanmasını tamamlamamış çomak ya da band şekilli çekirdeği olan nötrofillerin sayısı artar. Dolaşıma geçen granülositlerden nötrofil lökositlerin bir kısmı damar duvarına tutunmuş olarak (marginasyon kompartımanı) bir kısmı ise kan içinde dolaşan hücreler olarak (dolaşım kompartımanı) 6-10 saat kadar dolaşımda kalırlar. Daha sonra vücudun doğal boşluklarına ve bağ dokuya göç ederek burada yaklaşık bir iki gün fonksiyon görürler ve sonra bir hafta içinde ölürler. Günde yaklaşık 150 milyon kadar granülosit yapılmakta ve bir o kadar da yıkılmaktadır. **Band formasyonu** olan hücreler 9-15 µm büyüklüğündedir. Çekirdek U şeklinde olup uçları yuvarlak olarak sonlanır. Sitoplazma olgun forma benzerdir (Kreisel ve ark., 2011; Suljevic ve ark., 2017; Remy, 1963; Lawrence ve ark., 2018). (Şekil 10a ve Şekil 10b).



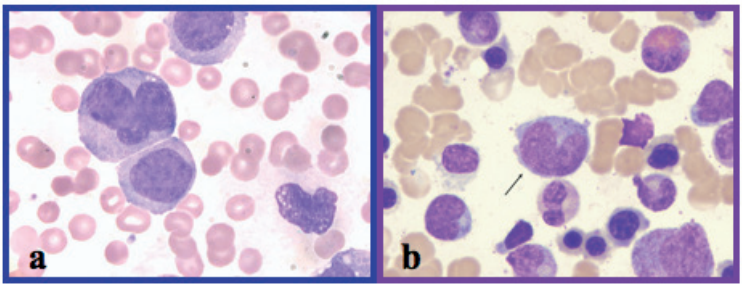
Şekil 10. a. Band formasyonu hücre. b. Loblanmış nötrofil (Suljevic ve Hamzic, 2017).

1.2.2.2. Agranülopoez

1.2.2.2.1. Monopoez

Monositler granülosit- makrofaj progenitör CFU hücrelerinden farklılanırlar. Granü-

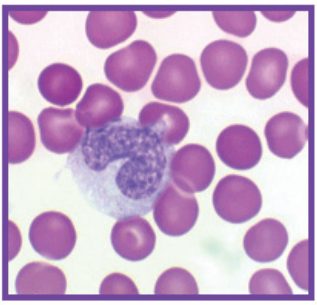
losit- makrofaj progenitör CFU hem nötrofil hem de makrofaj serilerine ait progenitör hücre kendi serisinde farklılaşmaya devam eder. Granülosit CSF (G-CSF) granülosit öncül hücreleri miyeloblast yoluna girer; granülosit-makrofaj CSF (GM-CSF) monosit öncüllerini monoblast yoluna yönlendirir; böylece periferik kandaki monosit ve doku makrofajı gelişir. M-CSF reseptörü monosit serisi için özgündür (Li ve ark., 2013).



Şekil 11. a. Monoblast b. Promonosit (Goud ve ark., 1975).

Monoblast morfolojik özellikleri bakımından neredeyse miyeloblastın eşi olan bir öncü progenitör hücredir. Çapı 14 µm olan monoblast, kemik iliğinde bulunur ve özellikleri ile ayırt etmek zordur. Sitoplazma bazofiliktir ve çekirdek büyüktür bir veya daha fazla çekirdekçik içerir (Şekil 11a). Seriyi takip eden hücre promonosittir. **Promonosit** 11-13 µm çapında çentikli büyük bir çekirdek ve yoğunlaşmamış kromatine sahiptir. Çekirdekçik ayırt edilebilir. Poliribozomlardan dolayı bazofilik olan sitoplazma primer granüller (peroksidaz, arilsülfataz ve asit fosfataz içeren lizozom) içerir. Primer granüller küçüktür ve promiyelositte bulundan daha azdır. Hem monoblast hem de promonosit mitoz gösterebilen aktif hücrelerdir (Şekil 11b).

Kemik iliğinde ve kanda bulunan **monositler** 12-20 µm çapında sitoplazmasının merkezine yerleşmiş çentikli çekirdek içerir (Şekil 12). Granüller (primer lizozomlar) ve küçük vakuoller tipik özellikleridir. Lizozomlar peroksidazdan yoksundur, fakat diğer proteaz ve hidrolazları içerir. Makrofajlar (15-80 µm çapında) ve farklı dokulara (akciğer, dalak, karaciğer, lenf düğümü, periton gastrointestinal sistem kemik [osteoklast]) kandan göç eden monositten farklılanan ve bulunduğu bölgede cevap oluşturabilen hücrelerdir (Junqueira ve Kelley 1998; Kierszen, 2006; Goud ve ark., 1975; Gnanasekaran ve ark., 2016; Singleton ve ark., 1999).



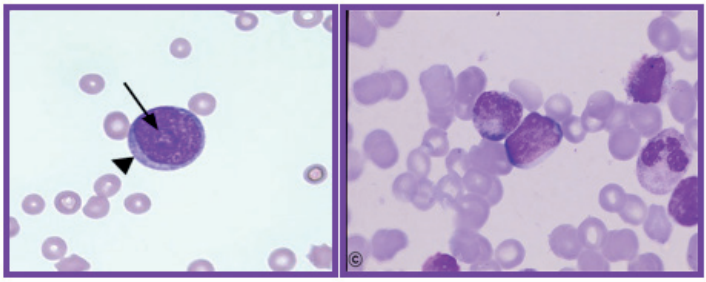
Şekil 12. Monosit (Goud ve ark., 1975).

1.2.2.2.2. Lenfopoez

Lenfositler köken aldıkları orijinleri, hücre yüzey reseptörü, lenfoid organ içerisinde tercih ettikleri yerleşim yeri ve yaşam süreleri açısından farklılık gösteren hücrelerden oluşur. Pluripotent kök hücrelerinden lenfosit B ve T hücre serileri dahil olmak üzere tüm

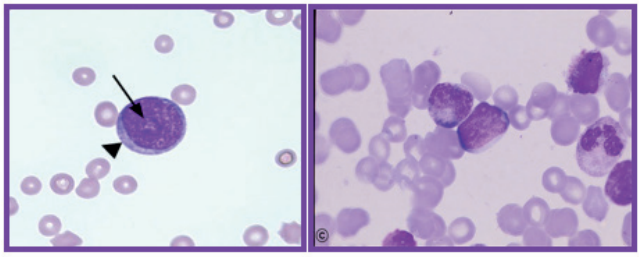
hematopoietik hücre serileri gelişir. B hücreleri kemik iliğinde olgunlaşır ve daha sonra diğer lenfoid organlara göç eder. T hücreleri olgunlaşmasını timusta tamamlar ve daha sonra özgün lenfoid organlara göç eder.

Lenfoblast olgun lenfositin gelişimi sırasında bir ara basamak olan prolenfosite farklılanır. B ve T lenfositler nonfagositik hücrelerdir



Şekil 13. Köpek te bazofilik sitoplazmalı lenfoblast (Van deer Meer ve ark., 2007).

Lenfoblastlar yuvarlak, 8-12 µm büyüklüğünde, bazofilik stoplazmalı olup auzorifilik granül içermezler. 2-3 nukleusu bulunur ve lenfositlere göre daha az yoğun kromatinli nukleusları vardır (Şekil 13).

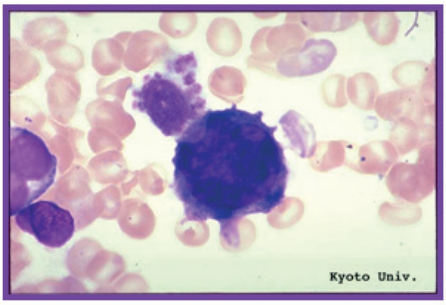


Şekil 14. a. Prolenfosit görüntüsü b. Lenfosit görüntüsü (Van deer Meer ve ark., 2007).

Lenfoblastlar mitozla çoğalıp prolenfositleri ya da büyük lenfositleri yaparlar. Bunlar 10 µm veya daha az çapında, yuvarlak veya hafifçe çentikli, kromatini yoğun bir çekirdek içerir. Bazofili biraz azalmakla beraber bazofilik ve bol azurofilik granül bulunan sitoplazmalıdırlar. Artık kromatin yoğunlaştığı için çekirdekçik kolay seçilemez (Şekil 14a ve Şekil 14b). Kemik iliğinden kana oradan da timus, mukozaların lenfoid dokuları, lenf düğümleri ve dalağa göç ederler. Timusa gidenler T-Lenfositlerini, timusa uğramadan doğrudan diğer organlara gidenleri ise B-lenfositlerini oluştururlar (Van deer Meer ve ark., 2007; Ford W.L, 1979; Akay, 2001; Junqueria ve Kelley, 1998).

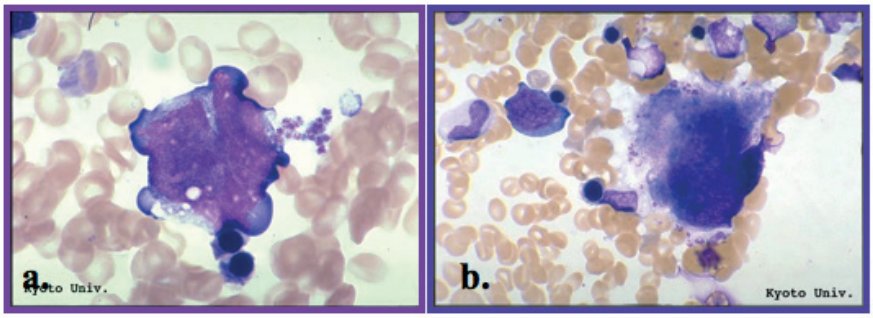
1.2.3. Trombopoez

Kemik iliği pluripotensiyel stemsel kompartımanında bulunan hemositoblastlardan köken alan megakaryoblastlar, trombositlerin prekürsör hücresi olan megakaryositlere farklılaşırlar. Trombositler de eritrositler ve granülositler gibi yalnızca kırmızı kemik iliğinde yapılmaktadır. Kan pulcuklarının öncü hücresi megakaryoblast, megakaryosit CFU'dan farklılanır.



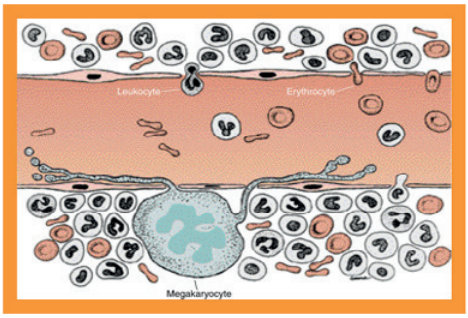
Şekil 15. Megakaryoblast (Harvey, 2012).

Megakaryoblastlar 15-50 µm çapındadır ve sayısız çekirdekciği olan oval veya böbrek şeklinde bir çekirdeği bulunur. Çekirdek, trombositler oluşmaya başlamadan önce büyük ölçüde poliploid hale gelir (yani normal bir hücrenin 30 katı kadar fazla DNA içerir). Bu hücrenin sitoplazması düzenli ve yoğun olarak bazofiliktir (Şekil 15). Megakaryoblastlar, 20-80 µm çapında olan **promegakaryositlere** dönüşerek büyür (Şekil 16a). Promegakaryoksit olgun megakaryosite dönüşür.

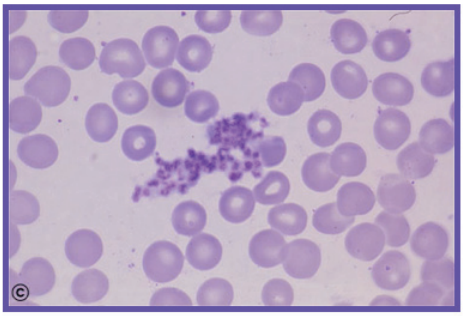


Şekil 16. a. Promegakaryosit b. Megakaryosit (Harvey, 2012).

Megakaryosit 35-160 µm çapındadır. Hücre bölünmesi olmadan çekirdek bölünmesinin olması nedeni ile oluşan endomitotik nükleer çıkıntılardan dolayı düzensiz loblu çekirdek (polipoid çekirdek) içerir. Sitoplazma sayısız mitokondri Çekirdekçik seçilemez (Şekil 16b). Sitoplazma sayısız mitokondri, iyi gelişmiş bir kaba endoplazma retikuluma ve geniş bir Golgi kompleksi içerir. Trombositlerin, Golgi kompleksinden köken alan, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, von Willebrand faktörü (trombositlerin endotelyal hücrelere adezyonu artırır) ve trombosit faktör IV (kan pıhtılaşmasını uyarır) gibi biyolojik olarak aktif maddeler içeren dikkat çekici granülleri bulunmaktadır. Megakaryositin olgunlaşması ile, plazma zarının çok sayıda içe kıvrımları sitoplazmanın her tarafına dallanarak **demarkasyon membranlarını** oluşturur. Bu sistem **trombositleri**, dolaşıma atarak döken megakaryosit sitoplazması alanlarını tanımlar (Şekil 17 ve Şekil 18). (Junqueira ve Kelley, 1998; Kierszen, 2006; Harvey, 2012; Jacob, 2016; Reems, ve ark., 2010).



Şekil 17. Megakaryositin olgunlaşması ile, plazma zarının çok sayıda içe kıvrımları sitoplazmanın her tarafına dallanarak parçalı membranları oluşturur. Megakaryositler sinüzoid duvarını geçer ve uçlarda parçalara ayrılarak trombositleri oluşturur (Junqueira ve Kelley, 1998).



Şekil 18. Plateletler (trombositler) (Harvey, 2012).

5. KAYNAKLAR

1. Akay, M.T., 2001. Genel Histoloji, 5.Baskı. 83-116.
2. Chaucair, B.Z., Yves, L., Pancin, G., Thiry, A., 2008. Human Bone Marrow Adipoctes Black Granulopoiesis Through Neutropilin-Induced Granulocyte Colony- Stimulating Factor Inhibition Stem cells. 26(6):1558-64.
3. Dzierzak, E., Philipsen, S., 2013. Eritropoiesis; Development and Differentation Cold Spring Harb. Perspect Med. 3(4): a011601.
4. Ford, W.L., 1979. Distribution of Lymphocytes in Health. Journal of Clinical Pathology. 63-69.
5. Gnanasekaran, K. K., Chacko, M.P., Manipadam, T.M., 2016. Acute Monoblastic Leukemia with Abnormal Eosinophils and Inversion. Indian Journal of Pathology ∞ Microbiology.
6. Goud, T.J., Schotte C., Van Furth, R., 1975. Identification and Characterization of the Monoblast in Mononuclear Phogocyte Clonies Grown in vitro. In Journal of Experimantal Medicine. 142 (5): 1180-99.
7. Harvey, J.W., 2012. Bone Marrow Examination. Veterinary Hematology. 234-359.
8. Jacob, A., 2016. Complete Blood Cell Count and Peripheral Blood Film, Its Significant in Laboratory Medicine: A Review Study. American Journal of Laboratory Medicine. 34-57.

9. Jameson, J.L., Fouci, S.A., Kasper, L.D., Houser, L.S., Lango, L.D., Lascalzo, J., 2018. Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter 32.

10. Junqueira, C., Kelley, C., 1998. Basic Histology. Eighth Edition. Beta A.Ş. 233-246, 253, 249- 261.

11. Kawahara, R., Shiozawa, Y., 2015. Hematopoiesis. Biomedikal Sciences .1238-5054.

12. Kierszenbaum, L. A., 2006. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Palme yayıncılık. 147-174.

13. Kreisel, D., Sugimato, S., Zhu, J., Nava, R., 2011. Emergency Granulopoiesis Promaotes Neutrophilic-Dentrictic cell Encounters that Mouse lung Allograft Acceptance –Blood. 6172-6182.

14. Lawrence, S.M., Carriden, R., Nizet, V., 2018. The Ontogeny of a Neutrophil: Mechanism of Granulopoiesis and Homeostasis. Microbiology and Molecular Biology Reviews 1-17.

15. Li, Y., Chen, Q., Zheng, D., Hian, Y., 2013. Induction of Functional Human Macrophages from Bone Marrow. Promonocytes by M-CSF in Humanized Mice. The Journal of Immunulogy 191: 3192-3199.

16. Liuba, K., 2009. Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Potentials for Application in Fetal Cell Replacement Therapy Deparment of Obstetrics and Gynecology. Lund universty. 1652-8220.

17. Luca, C.D., 2012. Bone Marrow-Nonneoplast: Alterations in Cellularity, Treatment Related Changes in Bone Marrow. Internal Medicine Journal. 35-626.

18. Maguer-Satta, V., 2004. In Vitro Use of Primary Human Hematopoietic Cells as to Model to Investigate the Regulation of Eritropoiesis, Transfusion Medicine and Hematherapy 31(1): 33-40.

19. Reems, J., Pineault, N., Sun, S., 2010. In vitro Megakaryocte Production and Platelet Biogenesis: State of the Art. Transfusion Medicine Reviews. 33-43.

20. Remy, D., 1963. Functional Cytology of Leukopoiesis. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft . (Veth.Anat.Ges) 18-36.

21. Singleton, P.T., Anderson, M.M., Ross, M., Schnitzer, B., 1999. American Society of Clinical Pathology, 495-500.

22. Smith, C., 2003. Hematopoietic Stem Cells and Hematopoiesis. Cancer Control .9-15.

23. Suljevic, D., Hamzic, A., Focak, M., Zahirovic, A., 2017. Morphological and Cytochemical Characterization of the Steral Leukopoietic cell lineages in Wistar Rat. International Journal of Fauna and Studies: 4(5)-99-103.

24. Tiedemann, K., Oogen, V.B., 1978. Prenatal Hematopoiesis and Blood Characteristics of the Cat. Anatomy and Embryology. 243-267.

25. Tsiftsoglou, A. S., Vizianakis, I. S., Strouboulis, J., 2009. Eritropoiesis: Model Systems Molecular Regulators and Developmental Programs. International Union of Biochemistry and Molecular Biology.226-800.

26. Van deer Meer, M., Van Gelder, W., Kejizer, B., Williams, H., 2007. The Divergent Morphological Classification of Variant Lymhocytes in Blood Smears. Journal of Clinical Pathology. 838-839.

27. Wilkins, B. S., 1992. Histology of Normal Haemopoiesis: Bone Marrow Histology. Journal Clinical Pathology. 645-649.

28. Williams, W.J., 1995. Hematology. 4.Baskı. 129.