DOI:10.5281/zenodo.10060751



Temel Tıp Bilimleri Alanında Akademik Araştırma ve Derlemeler

Editörler
Prof. Dr. Metin DOĞAN
Doç. Dr. Bülent IŞIK

Temel Tıp Bilimleri Alanında Akademik Araştırma ve Derlemeler

Editörler

Prof. Dr. Metin DOĞAN

&

Doç. Dr. Bülent IŞIK

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editörler
Prof. Dr. Metin Doğan

Doç. Dr. Bülent Işık

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Aralık, 2023

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6517-39-4

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

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



PLATANUS PUBLISHING®

İçindekiler

BÖLÜM 1..... 5

PREEKLAMPSİ VE LEPTİN
Doç. Dr. Suat ÇAKINA

BÖLÜM 2..... 17

SEROTONİN SİSTEMİ VE İNTİHAR DAVRANIŞI
Uzm. Dr. Fatih EKİCİ

BÖLÜM 3..... 27

JUVENİLE SIÇANLARDA TEKRARLI KETAMİN UYGULAMALARININ SONUÇLARI
Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÇALIŞKAN

BÖLÜM 4..... 35

RATLARDA PANKREAS DOKUSUNUN FARKLI HAFTALARDA DEĞERLENDİRİLMESİ
Araş. Gör. Dr. Berna ÖZDENOĞLU KUTLU

BÖLÜM 5..... 45

SENESENTETİK/ YAŞLANAN HÜCRELER
Doç. Dr. Fatma FIRAT

BÖLÜM 6..... 51

AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE FOTODİNAMİK TEDAVİ
Dr. Öğr. Üyesi Metin ÇALIŞKAN
Doç. Dr. Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN

BÖLÜM 7..... 61

AİLE PLANLAMASI VE ÖNEMİ
Öğr. Gör. Sümeyye AHİ
Arş. Gör. Nihal KARSLI DURMAZ

BÖLÜM 8..... 71

TÜRKİYE'DE KIZAMIK
Arş. Gör. Nihal KARSLI DURMAZ
Öğr. Gör. Sümeyye AHİ

BÖLÜM 9 81

D VİTAMİNİ VE KALP DAMAR HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ
Doç. Dr. Songül DOĞANAY

BÖLÜM 10 93

DÖRTLÜ NEGATİF MEME KANSERİ: FARKLI VE ZORLU BİR ALT TİP
Asst. Prof. Betul CELİK
Asst. Prof. Seref Bugra TUNCER

BÖLÜM 11 107

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DÜZENLEYİCİ ÇEVRENİN ANLAŞILMASINDA mikroRNA'ların ÖNEMİ
Prof. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU

BÖLÜM 1

PREEKLAMPSİ VE LEPTİN

Doç. Dr. Suat ÇAKINA[1]

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID:0000-0002-3990-7641

GİRİŞ

Preeklampsi (PE) ciddi bir gebelik komplikasyonudur. PE'nin kesin patogenezi belirsizliğini korumaktadır, ancak immün, inflamatuar, dolaşım ve oksidatif stres faktörleriyle ilişkilidir. Leptin bu süreçlerde rol oynayan bir proteindir ve normal bir gebeliğin ve sağlıklı fetal büyümenin sürdürülmesi için gereklidir. PE'li hastaların periferik kanında ve plasentasında leptin seviyelerinde anormal artışlar gözlenmiştir. Leptindeki bozukluklar, plasentasyon için önemli olan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve hipertrofisini etkileyebilir. Leptin ayrıca hamile kadınlarda arteriyel gerilimi ve trofoblast fonksiyonunu da düzenler. Buna ek olarak, sürekli yüksek leptin seviyeleri hem PE'li hastalarda hem de hayvan modellerinde hiperaktif inflamasyon ve oksidatif stres reaksiyonlarıyla bağlantılıdır. Bu bölümün amacı, leptinin PE patofizyolojisindeki rolüne odaklanmakta ve potansiyel mekanizmalarını açıklamaktadır.

PREEKLAMPSİ

Preeklampsi (PE) yaklaşık %2-8 oranında görülen ciddi bir obstetrik komplikasyondur ve ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. her yıl dünya çapında anne ve yenidoğan ölümlerine neden olmaktadır (Chappell, Cluver, Kingdom, & Tong, 2021). PE sadece gebelik sırasında anne ve çocuk sağlığını tehlikeye atmakla kalmaz, aynı zamanda doğum sonrası dönemde sağlık durumu üzerinde uzun vadeli etkilere sahiptir (Hauspurg, Countouris, & Catov, 2019). PE'nin patogenezi bugüne kadar tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak genellikle immün toleranstaki dengesizlikler, anormal plasental oluşum, oksidatif stres, aterotromboz ve aşırı inflamasyon yanıtı ile ilişkilendirilmektedir (Jung et al., 2022; C. W. G. Redman, 2014).

Bağışıklık sistemindeki düzenleyici T hücrelerinin (Treg), sitotoksik T hücrelerinin (CTL) ve yardımcı T hücrelerinin (Th) homeostazı, gebeliğin sürdürülmesi ve anne ve çocuk sağlığının sağlanması için gereklidir (Kinder et al., 2020). Gebelik sırasında anne-fetüs ara yüzeyindeki bağışıklık hücrelerindeki fizyolojik artış, spiral arterin yeniden şekillenmesini ve plasental oluşumu destekleyebilir (Lappas, Permezel, & Rice, 2005). Bununla birlikte, CTL, Th1 veya Th17 hücrelerinde anormal artışlar, ancak Treg hücrelerinde azalma, maternal-fetal arayüzde aşırı bir bağışıklık tepkisine yol açabilir, bu da orijinal immün tolerans homeostazını bozar, plasentadaki kan damarlarına zarar verir ve PE ile sonuçlanır (Christopher W. G. Redman, Sacks, & Sargent, 1999). Ayrıca, plasental oluşumun erken aşamalarında, uterus spiral arterlerinin yetersiz yeniden şekillenmesi lüminal daralmaya ve tromboza yol açarak plasental perfüzyonu

sınırlar. Uzun süreli hipoperfüzyon durumu, çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1), endotelyal glikoproteinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-enflamatuar faktörlerin dolaşımdaki seviyelerinde artışa yol açarak plasental iskemiye ve hatta enfarktüse neden olur ve hastalarda hipertansiyon ve proteinüri semptomları gelişir (Falco, Sivanathan, Laoreti, Thilaganathan, & Khalil, 2017). Ayrıca, gebelik sırasında enfeksiyona bağlı sistemik enflamatuar yanıt da PE'nin önemli bir nedenidir. Gestasyonel diyabet (GDM), metabolik sendrom, obezite ve insülin direnci (IR) gibi metabolik bozukluklar PE gelişme riskini artırır. Bu patolojik mekanizmalar sistemik enflamatuar yanıt, oksidatif stres dengesizliği ve endotelyal bozukluğu içerir (Bakker, Eringa, Sipkema, & van Hinsbergh, 2009).

LEPTİN

İlk olarak 1994 yılında tanımlanan leptin, 167 amino asitten oluşan, 16 kDa moleküler ağırlığa sahip ve esas olarak beyaz yağ dokusundan sentezlenen hormonal bir proteindir. (Münzberg & Morrison, 2015). Leptinin klasik rolü, enerji depolarını yenileyerek iştahı ve gıda alımını kontrol etmektir. Son yıllarda araştırmacılar leptinin glukolipid metabolizması, anjiyogenez, kan basıncı (KB) regülasyonu, immün yanıt, plasental oluşum ve intrauterin fetal gelişim gibi fizyolojik süreçlerde de rol oynadığını bulmuşlardır (Childs, Odle, MacNicol, & MacNicol, 2021; Picó, Palou, Pomar, Rodríguez, & Palou, 2022). Beyaz yağ dokusuna ek olarak, plasenta ikinci en büyük leptin üreten organdır.Plasenta döllenmeden yaklaşık yedi hafta sonra leptin salgılamaya başlar. Endometrium, göbek kordonu, karaciğer, kas ve diğer organlar da leptin sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir (Ashworth et al., 2000; Fasshauer & Blüher, 2015). Fizyolojik etkilerini göstermesini sağlayan leptin ve leptin reseptörlerinin bir kombinasyonudur. Leptin reseptörleri esas olarak merkezi hipotalamusta bulunur ve endotel ve plasenta gibi periferik doku ve organlarda yaygın olarak dağılır Uzun tip reseptörlerin leptine bağlandığı ve fizyolojik işlevleri için aşağı akış Janus kinaz-sinyal dönüştürücüler ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK-STAT), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolaklarını aktive ettiği çeşitli leptin reseptör izoformları mevcuttur (Hegyi, Fülöp, Kovács, Tóth, & Falus, 2004).

Leptin hem gebelik sürecinde hem de fetal büyümede önemli bir rol oynar. Leptin seviyelerinin PE'li hastalarda sağlıklı hamile kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Song et al., 2016). Bu yüksek seviyeler trofoblast fonksiyonu, enflamatuar immün yanıt, KB regülasyonu, oksidatif stres ve beslenme metabolizması gibi süreçlerde bozukluklara yol açabilir (Agrawal, Gollapudi, Su, & Gupta, 2011; Wu, Fortin, Cochrane, Chen, & Shyng, 2017).

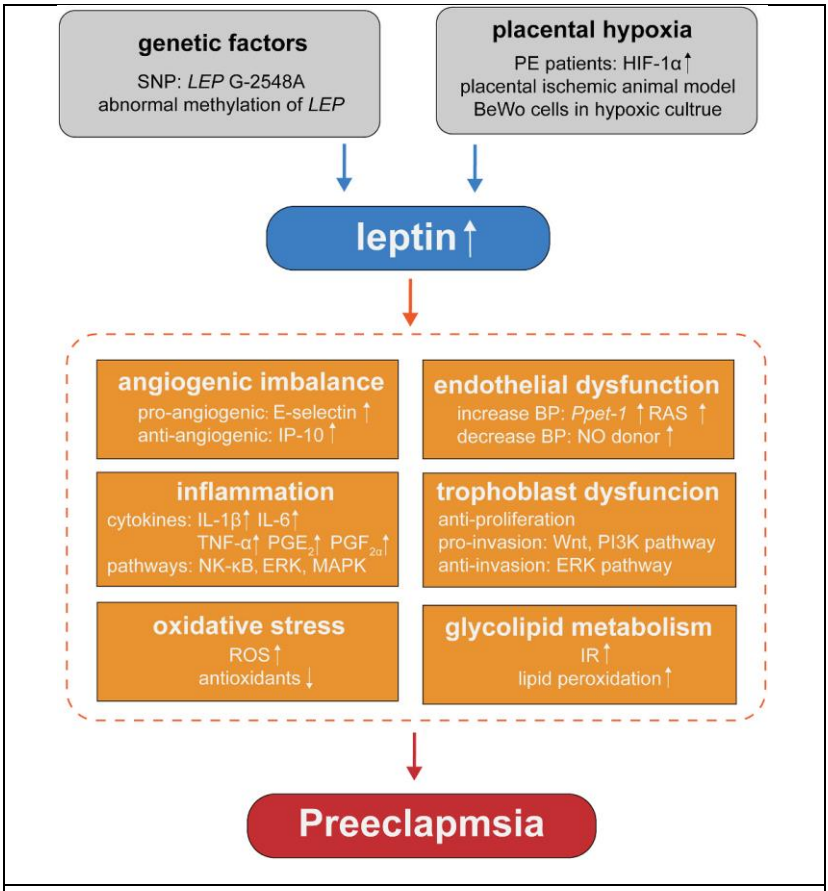
NORMAL GEBELİKTE LEPTİNİN ROLÜ

Enerji metabolizması yolunda kilit bir molekül olan leptin, gebeliğin normal seyrini sürdürmek ve fetüste nörolojik, kardiyovasküler, renal ve endokrin sistemlerin gelişimini desteklemek için gereklidir (Pérez-Pérez et al., 2018). Hamilelik sırasında, fetal büyüme ve gelişme için sistemik besin rezervlerini harekete geçirmek üzere anne vücudunda leptin seviyeleri artar (Khant Aung, Grattan, & Ladyman, 2020). Gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, serum leptin seviyeleri gebe kadınlarda genellikle 2-3 kat daha yüksektir ve gebeliğin 28-32. haftaları civarında zirveye ulaşır, doğumdan sonra hızla gebelik öncesi seviyelere döner. Hipotalamusta leptin, aguti ile ilişkili peptidin (AGRP) salınımını inhibe edebilir ve proopiomelanokortini (POMC) aktive edebilir, böylece iştahı bastırır.Fetal büyüme için artan kalori ihtiyacı maternal vücut adaptasyonu ile sonuçlanır (Anim-Nyame, Sooranna, Steer, & Johnson, 2000). Gebe kadınlarda leptin seviyeleri kanda artmış olarak bulunmuş, ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) leptin seviyelerinde gebe olmayan kadınlara kıyasla herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Buna karşılık, BOS AGRP/POMC oranı hamile kadınlarda belirgin şekilde daha yüksekti ve bu da leptin direnci durumuna işaret ediyordu (Page-Wilson et al., 2013). Plasenta gebeliğin erken dönemlerinde leptin salgılamaya başlar ve gebeliğin ortalarından sonra yağ birikimi ve kilo alımı leptin sentezini daha da teşvik eder. Plasenta sadece leptin üreten bir organ olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda bol miktarda leptin reseptörü dağıtır, bu da plasentada leptinin otokrin veya parakrin yollarla fizyolojik etkiler gösterebileceğini düşündürür (Challier et al., 2003). Leptin, trofoblast hücrelerinde gonadotropin sentezini indükler, plasental hücre proliferasyonunu, invazyonunu, apoptozu ve protein sentezini düzenler ve blastosist oluşumu, embriyo implantasyonu ve plasentasyon için gereklidir (Schanton, Maymó, Pérez-Pérez, Sánchez-Margalet, & Varone, 2018; Song et al., 2016).

PE hastalarında leptin düzeyleri ve etkileyen faktörler

Leptin sadece PE gelişimi için bir risk faktörü değil, aynı zamanda önemli bir biyobelirteçtir. Birçok çalışma, plasental leptin ekspresyon düzeyleri ile serum ve plasental leptin konsantrasyonlarının PE'li hastalarda sağlıklı gebe kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Leptin düzeyleri PE'li hastalarda gebelik ve klinik semptomlar başlamadan önce bile yüksektir. PE hastalarında artmış leptin seviyelerinin nedenleri çok yönlü olabilir (Şekil 1.) (Chrelias et al., 2016; Zeng, Liu, Fan, Yang, & Liu, 2023).

Genetik ve transkripsiyonel düzeylerde yapılan çalışmalar, in vivo leptin ve leptin reseptörlerindeki değişikliklerin PE riskini etkilediğini öne sürmüştür. PE'li hastalardan alınan plasentaların analizinde, leptin proteinini kodlayan gen olan LEP'in sağlıklı popülasyonlara göre daha az metillendiği ve bunun da ekspresyon seviyelerinin artmasına neden olduğu bulunmuştur (Hogg, Blair, von Dadelszen, & Robinson, 2013). Ek olarak, genetik polimorfizmler leptin ve reseptör proteinlerinin ekspresyonunu veya uzaysal yapısını ve bağlanma etkinliklerini etkileyebilir. LEP G-2548A'nın A aleli, protein kompleksi için G aleline göre daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve LEP ekspresyonunu ve leptinin adipoz doku salgılanmasını teşvik eder (Hoffstedt, Eriksson, Mottagui-Tabar, Arner, & research, 2002).



Şekil 1: Leptinin PE patofizyolojisindeki rolü. (Zeng et al., 2023)

Ek olarak, LEP G-2548A, özgüllük proteini 1 (Sp1) bağlama modülünün yakınında bulunur ve A aleli, nükleolin ve Sp1'in transkripsiyon bölgesine bağlanmasını düzenleyerek LEP promotörünü aktive edebilir, böylece aşağı akış transkripsiyonunu ve ekspresyonunu teşvik edebilir (Terrasi et al., 2009). Leptin reseptörlerini kodlayan gen olan LEPR'deki mutasyonlar, leptinin fizyolojik işlevlerini etkileyebilir. I-Mutant, protein dizisi modellemesini kullanarak LEPR A223G'nin leptin reseptörünün uzaysal yapısında ve stabilitesinde değişikliklere yol açarak leptine bağlanmasını etkileyebileceğini öngörmüştür (Capriotti, Fariselli, & Casadio, 2005). LEPR A668G polimorfizminin de leptin reseptör hücre zarının hücre dışı yapısal alanının üç boyutlu bileşiminde değişikliklere yol açtığı, leptinin bağlanma etkinliğini etkilediği ve dolayısıyla aşağı yönlü sinyal iletimini etkilediği bulunmuştur (Quinton, Lee, Ross, Eastell, & Blakemore, 2001). LEP ve LEPR gen polimorfizmlerinin mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır; ancak bazı raporlar bu mutasyonların leptin veya leptin reseptörlerinin seviyelerini ve PE gelişme riskini etkilediğini öne sürmektedir (Saad, Adam, Elzaki, Awooda, & Hamdan, 2020).

Buna ek olarak, bazı araştırmacılar PE'nin patofizyolojik mekanizmalarını da bir giriş noktası olarak kullanmışlardır. Leptinin potansiyel olarak pro-anjiyojenik bir faktör olarak hareket ederek neovaskülarizasyonun teşvik edilmesine ve plasental kan akışında artışa yol açabileceğini öne sürmektedirler. Bu nedenle, PE'li hastalarda yüksek leptin aslında plasental hipoksik strese bağlı telafi edici bir yanıttır (Pérez-Pérez et al., 2018). Bu görüş klinik, hayvan ve hücresel düzeylerde desteklenmiştir. PE'li hastalardan ve sağlıklı gebelerden plasentalar toplandıktan sonra, PE'li hastaların plasentalarında hem LEP hem de hipoksi indüklenebilir faktör-1α (HIF-1α) mRNA seviyelerinin yüksek olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Iwagaki et al., 2004). Hayvan deneylerinde, aort ve yumurtalık arterleri klemplenerek plasental perfüzyonun azaltılması, serum leptin seviyelerinde müteakip bir artışla sonuçlanmıştır (Moore et al., 2003). Mise ve arkadaşları hücresel düzeyde bir çalışma yürütmüş ve BeWo hücre hatlarının hipoksik kültürünün kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek leptin seviyeleri ile sonuçlandığını bulmuşlardır ki bu da yukarıda bahsedilen gözlemlerle tutarlıdır (Mise et al., 1998). Bununla birlikte, LEP'in metilasyonu ve LEP ve LEPR'deki mutasyonlar PE'li tüm hamile kadınlarda yaygın değildir ve transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel seviyelerdeki mekanizmalar iyi çalışılmamıştır. Hipoksi, PE'li bazı hastalarda erken gebelikte plasental oluşumdan önce veya hatta gebe kalmadan önce bulunan artmış leptin seviyelerini etkili bir şekilde açıklayamaz. Bu nedenle, PE'li hastalarda anormal

derecede yüksek leptin seviyelerinin nedenlerini araştırmak için daha fazla deneysel çalışma yapılması gerekmektedir (Zeng et al., 2023).

SONUÇ

PE, hem anne hem de bebek sağlığını tehlikeye atan ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Karmaşık bir etiyolojisi ve patogenezi vardır. PE hastalarının çoğunda leptin seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Bu fenomen, leptin ve reseptörlerinin genlerindeki varyasyonlardan veya anormal metilasyondan kaynaklanabilir. Preeklampsinin neden olduğu plasental underperfüzyon ve hipoksi gibi süreçler de leptinin telafi edici bir şekilde yükselmesine yol açabilir. Bu bölümde, PE üzerine yapılan araştırmalarda leptin ile ilgili patofizyolojik süreçleri özetlemektedir. Leptin anjiyogenezi düzenleyebilir, kan basıncını artırabilir, proinflamatuar faktörleri uyarabilir, trofoblast proliferasyonunu inhibe edebilir, oksidatif stresi aktive edebilir ve IR'yi teşvik edebilir. Bununla birlikte, leptinin bazı etkileri hala tartışmalıdır. İlk olarak, hem pro hem de anti-anjiyojenik moleküller PE hastalarının serumundaki leptin ile ilişkilendirilmiştir. Gebe olmayan modellerde yapılan birkaç çalışma leptinin VSMC'lerde proliferasyon ve hipertrofiyi indükleyebileceğini bildirmiş olsa da, PE'de daha doğrudan kanıtlara ihtiyaç vardır. Örneğin, periferik veya göbek kordonu kanında artmış miktarda anjiyojenik faktör tespit edilebilir. Ayrıca, çeşitli çalışmalar leptinin trofoblast hücre hattı istilası üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili kanıtlar bildirmiştir. Hamile bir hayvan modelinden toplanan patolojik kanıtlar, leptinin trofoblast istilasını ne ölçüde etkilediğini aydınlatabilir. Leptin yaklaşık 30 yıldır keşfedilmiş ve birçok metabolik ve immün bozuklukta kapsamlı olarak araştırılmıştır. Buna rağmen, PE üzerine yapılan birçok çalışma, nedenselliği ve potansiyel mekanizmaları aydınlatmadan leptin ile belirli patolojik süreçler arasında sadece bir korelasyon kurmuştur. Leptine maruz bırakılan ve genetik manipülasyona tabi tutulan hamile hayvan modellerini içeren daha ileri çalışmalar, leptinin PE patogenezi üzerindeki etkisine dair doğrudan kanıtlar sunacaktır. Bu çalışmalar, PE'nin esrarengiz patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacak ve daha etkili tedavi yöntemlerinin önünü açacaktır.

KAYNAKLAR

Agrawal, S., Gollapudi, S., Su, H., & Gupta, S. (2011). Leptin Activates Human B Cells to Secrete TNF-α, IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 Signaling Pathway. Journal of Clinical Immunology, 31(3), 472-478. doi:10.1007/s10875-010-9507-1

Anim-Nyame, N., Sooranna, S. R., Steer, P. J., & Johnson, M. R. (2000). Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. Human Reproduction, 15(9), 2033-2036. doi:10.1093/humrep/15.9.2033

Ashworth, C. J., Hoggard, N., Thomas, L., Mercer, J. G., Wallace, J. M., & Lea, R. G. (2000). Placental leptin. Reviews of Reproduction, 5(1), 18-24. doi:10.1530/ ror. 0.0050018

Bakker, W., Eringa, E. C., Sipkema, P., & van Hinsbergh, V. W. M. (2009). Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. Cell and Tissue Research, 335(1), 165-189. doi:10.1007/ s00441-008-0685-6

Capriotti, E., Fariselli, P., & Casadio, R. (2005). I-Mutant2.0: predicting stability changes upon mutation from the protein sequence or structure. Nucleic Acids Research, 33(suppl_2), W306-W310. doi:10.1093/nar/gki375

Challier, J., Galtier, M., Bintein, T., Cortez, A., Lepercq, J., & Hauguel-de Mouzon, S. (2003). Placental Leptin Receptor Isoforms in Normal and Pathological Pregnancies. Placenta, 24(1), 92-99. doi:https://doi.org /10.1053/plac.2002.0805

Chappell, L. C., Cluver, C. A., Kingdom, J., & Tong, S. (2021). Pre-eclampsia. The Lancet, 398(10297), 341-354. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7

Childs, G. V., Odle, A. K., MacNicol, M. C., & MacNicol, A. M. J. E. (2021). The importance of leptin to reproduction . 162(2), bqaa204.

Chrelias, G., Makris, G.-M., Papanota, A.-M., Spathis, A., Salamalekis, G., Sergentanis, T. N., Chrelias, C. (2016). Serum inhibin and leptin: Risk factors for pre-eclampsia? Clinica Chimica Acta, 463, 84-87. doi:https://doi.org/ 10.1016/j.cca.2016.10.013

Falco, M. L., Sivanathan, J., Laoreti, A., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2017). Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 50(3), 295-301. doi:https://doi.org/10.1002/uog.17494

Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. Trends in Pharmacological Sciences, 36(7), 461-470. doi:https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014

Hauspurg, A., Countouris, M. E., & Catov, J. M. (2019). Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? Current Hypertension Reports , 21(12). doi:10.1007/s11906-019-0999-7

Hegyi, K., Fülöp, K., Kovács, K., Tóth, S., & Falus, A. (2004). Leptin-induced signal transduction pathways. Cell Biology International, 28(3), 159-169. doi:https:// doi.org/10.1016/j.cellbi.2003.12.003

Hoffstedt, J., Eriksson, P., Mottagui-Tabar, S., Arner, P. J. H., & research, m. (2002). A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. 34(07), 355-359.

Hogg, K., Blair, J. D., von Dadelszen, P., & Robinson, W. P. (2013). Hypomethylation of the LEP gene in placenta and elevated maternal leptin concentration in early onset pre-eclampsia. Molecular and Cellular Endocrinology, 367(1), 64-73. doi:https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.12.018

Iwagaki, S., Yokohama, Y., Tang, L., Takahashi, Y., Nakagawa, Y., & Tamaya, T. (2004). Augmentation of leptin and hypoxia-inducible factor 1α mRNAs in the pre-eclamptic placenta. Gynecological Endocrinology, 18(5), 263-268. doi:10.1080/09513590420001962 77

Jung, E., Romero, R., Yeo, L., Gomez-Lopez, N., Chaemsaithong, P., Jaovisidha, A., . . . Erez, O. (2022). The etiology of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 226(2), S844-S866. doi:10. 1016/j.ajog.2021.11.1356

Khant Aung, Z., Grattan, D. R., & Ladyman, S. R. (2020). Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. Molecular and Cellular Endocrinology, 516, 110933. doi:https://doi.org/10. 1016/j.mce.2020.110933

Kinder, J. M., Turner, L. H., Stelzer, I. A., Miller-Handley, H., Burg, A., Shao, T.-Y., Way, S. S. (2020). CD8+ T Cell Functional Exhaustion Overrides Pregnancy-Induced Fetal Antigen Alloimmunization. Cell Reports, 31(12), 107784. doi:https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107784

Lappas, M., Permezel, M., & Rice, G. E. (2005). Leptin and Adiponectin Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines and Prostaglandins from Human Placenta and Maternal Adipose Tissue via Nuclear Factor-κB, Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor-γ and Extracellularly Regulated Kinase 1/2. Endocrinology, 146(8), 3334-3342. doi:10.1210/en.2005-0406

Mise, H., Sagawa, N., Matsumoto, T., Yura, S., Nanno, H., Itoh, H., Nakao, K. (1998). Augmented placental production of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placental hypoxia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83(9), 3225-3229. doi:10.1210/jc.83.9.3225

Moore, L. E., Wallace, K. L., Alexander, B. T., May, W. L., Thigpen, B. D., & Bennett, W. A. (2003). Reduced Placental Perfusion Causes an Increase in Maternal Serum Leptin. Placenta, 24(8), 877-881. doi:https://doi.org/10.1016/S0143-4004(03)00139-5

Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. Metabolism, 64(1), 13-23. doi:https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010

Page-Wilson, G., Reitman-Ivashkov, E., Meece, K., White, A., Rosenbaum, M., Smiley, R. M., & Wardlaw, S. L. (2013). Cerebrospinal Fluid Levels of Leptin, Proopiomelanocortin, and Agouti-Related Protein in Human Pregnancy: Evidence for Leptin Resistance. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(1), 264-271. doi:10.1210/jc.2012-2309

Pérez-Pérez, A., Toro, A., Vilariño-García, T., Maymó, J., Guadix, P., Dueñas, J. L., . . . Sánchez-Margalet, V. (2018). Leptin action in normal and pathological pregnancies. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 22(2), 716-727. doi:https://doi.org/ 10.1111 /jcmm.13369

Picó, C., Palou, M., Pomar, C. A., Rodríguez, A. M., & Palou, A. (2022). Leptin as a key regulator of the adipose organ. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 23(1), 13-30. doi:10.1007/s11154-021-09687-5

Quinton, N. D., Lee, A. J., Ross, R. J. M., Eastell, R., & Blakemore, A. I. F. (2001). A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. Human Genetics, 108(3), 233-236. doi:10.1007/s004390100468

Redman, C. W. G. (2014). The six stages of pre-eclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 4(3), 246. doi:https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.04.020

Redman, C. W. G., Sacks, G. P., & Sargent, I. L. (1999). Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 180(2), 499-506. doi:https://doi.org/ 10.1016/S0002-9378(99)70239-5

Saad, A., Adam, I., Elzaki, S. E. G., Awooda, H. A., & Hamdan, H. Z. (2020). Leptin receptor gene polymorphisms c.668A>G and c.1968G>C in Sudanese women with preeclampsia: A case-control study. BMC Medical Genetics, 21(1). doi:10.1186/s12881-020-01104-z

Schanton, M., Maymó, J. L., Pérez-Pérez, A., Sánchez-Margalet, V., & Varone, C. L. (2018). Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. Reproduction, 155(1), R1-R12. doi:10.1530/REP-17-0512

Song, Y., Gao, J., Qu, Y., Wang, S., Wang, X., & Liu, J. (2016). Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. Clinica Chimica Acta, 458, 133-137. doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.036

Terrasi, M., Fiorio, E., Mercanti, A., Koda, M., Moncada, C. A., Sulkowski, S., Surmacz, E. (2009). Functional analysis of the -2548G/A leptin gene polymorphism in breast cancer cells. International Journal of Cancer, 125(5), 1038-1044. doi:https://doi.org/10.1002/ijc.24372

Wu, Y., Fortin, D. A., Cochrane, V. A., Chen, P.-C., & Shyng, S.-L. (2017). NMDA receptors mediate leptin signaling and regulate potassium channel trafficking in pancreatic β-cells. Journal of Biological Chemistry, 292(37), 15512-15524. doi:https://doi.org/10.1074/jbc.M117. 80 2249

Zeng, S., Liu, Y., Fan, P., Yang, L., & Liu, X. (2023). Role of leptin in the pathophysiology of preeclampsia. Placenta, 142, 128-134. doi:10.1016/j.placenta.2023.09.005

BÖLÜM 2

SEROTONİN SİSTEMİ VE İNTİHAR DAVRANIŞI

Uzm. Dr. Fatih EKİCİ[1]

[1] Konya Şehir Hastanesi / Psikiyatri Kliniği, ORCID: 0000-0003-4000-7429

GİRİŞ

Serotonin (5-hidroksitriptamin veya 5-HT), ilk kez 1948'de kanda tanımlanan başlıca monoaminerjik nörotransmiterdir ve beynin birçok alanında işlev gören serotonin sisteminin ruh halinde ve davranışta önemli rol oynadığı bilinmektedir (Rapport, Green, & Page, 1948). 5-HT; triptofan hidroksilaz (TPH) ve aromatik L-amino asit/DOPA dekarboksilaz (DDK) enzimleri tarafından katalize edilen, esansiyel bir amino asit olan L-triptofan öncü molekülünden sentezlenir. 5-HT'nin, depresyon başta olmak üzere birçok ruhsal bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Schildkraut, 1967). Ayrıca diğer tanılardan bağımsız olarak 5-HT sisteminin intiharda rol oynadığına dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Bu bölümün amacı serotonin sisteminin intihar davranışındaki rolünü tartışmaktır.

Serotonin

Serotonin ile intihar arasındaki ilişki, yaklaşık yarım asır önce intihar kurbanlarının çeşitli beyin bölgelerinde 5-HT ve 5-HT metaboliti (5-hidroksi-indol-asetikasit/5-HIAA) seviyelerinin düştüğünün gözlemlenmesiyle ilgi odağı olmaya başlamıştır (Pare, Yeung, Price, & Stacey, 1969; Shaw, Camps, & Eccleston, 1967). Ayrıca depresyon ve şiddetli intihar girişimleri ile ilişkili olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) 5-HIAA'nın azalması ve fenfluramine karşı künt prolaktin yanıtının gözlenmesi bu ilişkiyi desteklemiştir (Åsberg, 1997; Åsberg, Träskman, & Thorén, 1976). İntihar ve serotonin ile ilişkili olarak etkilendiği gösterilen beyin bölgeleri, diğerlerinin yanı sıra, esas olarak beyin sapı (dorsal raphe çekirdekleri)/limbik sistem ve prefrontal kortekstir (PFC). Bu bölgeler stres tepkisi, bilişsel ve davranışsal tepkilerle ilişkilidir. Tüm bu nörobiyolojik gözlemler, serotonin sisteminin dürtüsel-saldırgan davranışların sıklığını arttırarak intihar girişimi ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Çünkü intihar genellikle dürtüsel bir eylem ve/veya içe yönelik bir saldırganlık olarak kabul edilir.

5- HT anabolizması: triptofan hidroksilaz (TPH)

Triptofan, serotonin sentezi için hız kısıtlayıcı rolü olan esansiyel bir amino asittir. Diyete bağlı serotonin eksikliklerini ortadan kaldırabilecek yüksek miktarda triptofan içeren bir diyetin, sanayileşmiş toplumlarda daha düşük intihar seviyeleri ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Voracek & Tran, 2007). Tersine, düşük triptofanlı diyetle serotoninin tükenmesi antidepresan tedavisinin etkilerini tersine çevirir (Delgado ve ark., 1990). TPH enzimi serotonin biyosentezinde yer alır ve L-triptofanı hız sınırlayıcı bir adımda serotoninin öncülü olan 5-

hidroksitriptofana dönüştürür. Dolayısıyla mevcut triptofan ve TPH serotonerjik fonksiyon için önemlidir.

Birçok intihar çalışması TPH1 genine odaklanmıştır. TPH1 ile yürütülen ilk aday gen ilişkilendirme çalışmasında bu polimorfizme sahip bireylerde intihar eğiliminin varlığı ortaya konmuştur (Nielsen ve ark., 1994). Daha sonra yayınlanan bir meta-analiz intron 7 A218C SNP'nin intihar davranışı bağlantılı olmadığını öne sürmüştür (Lalovic & Turecki, 2002). Daha sonra yapılan bir meta-analiz ise hem sabit etki yöntemi hem de rastgele etki yöntemi kullanılarak A218C polimorfizmi ile intihar davranışı arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (Bellivier, Chaste, & Malafosse, 2004). Diğer yandan sonraki çalışmaların bu ilişkiyi doğrulamadığı görülmektedir. Ortaya çıkan tutarsız bulguların gen/polimorfizm çalışmalarında gerekli istatistiksel gücü taşıyan yeterli örneklem büyüklüğünün (binlerden on binlere kadar) toplanması ile aşılabileceği düşünülmektedir (González-Castro, Juárez-Rojop, López-Narváez, & Tovilla-Zárate, 2014).

TPH1'in ilk tanımlanmasından neredeyse yirmi yıl sonra insanlarda beyin bölgelerinde izole olan TPH (TPH2) keşfedildi (Walther ve ark., 2003). TPH2 geninin kodlama ve ekson-yan intronik dizisini tarayan ilişkilendirme çalışmaları tamamlanmış intihar ile SNP'ler ve haplotipler arasında bir ilişki ortaya koysa da sonraki çalışmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır (Zill ve ark., 2004). Bununla birlikte, kapsamlı bir araştırma, dört farklı popülasyondan 1798 denek üzerinde bir bağlantı analizi gerçekleştirmiş ve TPH2'nin intihar girişimi ve majör depresyon ile anlamlı haplotip bağlantısı olduğunu tespit etmiştir (Zhou ve ark., 2005). Bu haplotip ile yapılan başka bir çalışmada hem intihar girişimi hem de bipolar duygudurum bozukluğu ile anlamlı ilişki saptanmıştır (Lopez ve ark., 2007). Özetle, TPH2 ile ilgili sonuçlar ümit vericidir ve en son meta-analizler henüz TPH2 genetik varyantlarının ilişkisini desteklemese de, daha ileri çalışmalar bu genin intihar davranışının çeşitli yönlerindeki rolünü açıklığa kavuşturabilir (González-Castro ve ark., 2014).

Monoamin katabolizması: monoamin oksidaz

Monoamin oksidaz (MAO); serotoninin (ve noradrenalinin) ana katabolik enzimidir ve MAO'yu inhibe eden antidepresanların ortaya çıkışından bu yana, intihar eğilimi de dahil olmak üzere ruhsal bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Schildkraut, 1967). Yapılan bir ikiz çalışması, enzim aktivitesindeki varyasyonların şizofreni gelişimini ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Wyatt ve ark., 1973). Sonraki çalışmalar bu tür farklılıkların intihar eğilimiyle de ilişkili olduğu öne sürmüştür (Buchsbaum, Haier, & Murphy, 1977).

DNA teknolojilerindeki hızlı gelişmeyle birlikte daha sonra TPH'de olduğu gibi, X kromozomunda yer aldığı belirlenen majör MAO izoformlarından (MAO-A ve MAO-B) iki genin sorumlu olduğu gösterilebilmiştir (Breakefield & Edelstein, 1980). MAO-A gen fonksiyonun kaybının intiharla bağlantılı artan saldırganlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cases ve ark., 1995). MAO-A uVNTR polimorfizmi ile intihar davranışı arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmalar ise tutarsız sonuçlar vermiştir. Her ne kadar güncel meta-analizler şu anda MAO-A VNTR genetik varyantının ilişkisini desteklemiyor olsa da, gelecekteki çalışmalar muhtemelen bu genetik varyasyonun intihar eğilimiyle ilişkili rolünü açıklığa kavuşturacaktır (Hung ve ark., 2012).

5- HT nörotransmisyonu: taşıyıcı

Serotonin taşıyıcısı (5-HTT, SLC6A4), serotonerjik nöronların presinaptik membranında bulunur ve sinaptik aralığa salınan serotoninin nörotransmisyonunu düzenler. Taşıyıcı gendeki genetik varyasyonlar çeşitli psikopatoloji biçimleri bağlamında yoğun olarak araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir (Serretti, Calati, Mandelli, & De Ronchi, 2006). Presinaptik nöronda bulunan 5-HTT miktarları kısmen transkripsiyonel seviyede düzenlenir ve promoter bölgesi, genellikle 5-HTT bağlantılı promoter bölgesi (5-HTTLPR) olarak adlandırılır (Heils ve ark., 1996). 5-HTTLPR, 44 baz çiftinin eklenmesi/silinmesiyle polimorfik olan, sırasıyla kısa (S) ve uzun (L) alellerle sonuçlanan, tekrarlayan bir dizide bulunur; burada S-alel, azaltılmış 5-HTT transkripsiyonuna aracılık eder (Heils ve ark., 1996). Bu; sinapslarda serotonin alımının, serotonin duyarlılığının ve ayrıca BOS'ta 5-HIAA seviyelerinin azalmasına neden olur (Currier & Mann, 2008).

İntihar ve intiharla ilişkili özelliklerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olsa da sonuçlar oldukça tutarsızdır (Currier & Mann, 2008). En çok çalışılan polimorfizm, farklı bağlamlarda duygusal düzenlemeyi etkilediği gösterilen 5-HTTLPR'dir ve bu polimorfizm intihar davranışı ile ilişkilendirilmiştir (Caspi ve ark., 2003). Toplam 1.168 intihar vakası ve 1.371 kontrolden oluşan birleştirilmiş örneklemde, S alelinin intihar davranışıyla anlamlı ilişkisi bulunmuştur (Anguelova, Benkelfat, & Turecki, 2003). Lin ve Tsai (2004) daha sonraki bir meta-analizde 5-HTTLPR alelleri ile intihar davranışı arasında genel bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Lin ve Tsai, şiddete başvuran intihara meyilli deneklerin nispeten homojen bir grup olabileceği ve S aleli taşıyan hastaların daha dürtüsel ve saldırgan davranabilecekleri sonucuna varmıştır. Bu veriler intihar araştırmalarının temel teorisini (dürtüsel saldırganlık endofenotipi) oluşturmaktadır (Brent & Mann, 2005; Lin & Tsai, 2004) . Ocak 2006'ya kadar 38 çalışmanın tamamını kapsayan, toplam 3.096 vaka ve 5.936 kontrol içeren bir

meta-analizde, sonuçlar hem bir bütün olarak tüm çalışmalar arasında hem de alt gruplara ayrılmış çalışmalar arasında tutarlı ve güçlü ilişkiler göstermiştir (Li & He, 2007). Avrupa ve Asya popülasyonlarında alellik ve genotipik düzeylerde intihara meyilli bireylerde L alelinin sıklığının azaldığı bildirilmiştir.

5- HT nörotransmisyonu: reseptörler

5-HT reseptör genleri de intihar davranışı için dikkat odağı olan aday genlerdir. 5-HT'nin ruh hali ve davranış üzerindeki tüm işlevleri, reseptörler üzerindeki etki yoluyla gerçekleştirilir. 5-HT reseptör genleri; reseptör miktarı, afinitesi ve hücre içi sinyal yayılım seviyelerindeki değişiklikler yoluyla spesifik sinapsta 5-HT nörotransmisyonunun lokal düzenlenmesi için açık bir hedefi temsil ederler. Bu tür fonksiyonel farklılıklar, ekspresyon düzeylerini ve reseptör yapısını değiştirebilen genetik belirleyicilerle açıklanabilir. 5- HTR1A, 5- HTR1B, 5- HTR2A, 5- HTR1D, 5- HTR1E, 5- HTR1F, 5- HTR2C, 5- HTR5A ve 5- HTR6 genleri bugüne kadar genetik olarak çalışılmış olsa da, bunlar arasında sinaptik 5-HTR1A ve 5-HTR2A'nın çeşitli nörobiyolojik ölçümlere dayalı olarak intihar eğilimi ile kapsamlı bağlantıları göstermiştir (Norton & Owen, 2005).

Sinaps öncesi ve sonrası tarafta bulunan 5- HTR1A'nın depresyon/anksiyetenin nörobiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. 5- HTR1A; 5-HT sisteminin işlevlerinin düzenlenmesinde önemli görevleri yerine getirir. İntihar ve 5-HT1A geni ile ilgili olarak Lemonde ve ark. (2003), 5-HT1A geninin promoter bölgesindeki fonksiyonel bir C-1019G SNP'yi incelemiş ve G alelinin depresif, intiharı tamamlayan grupta önemli ölçüde fazla eksprese edildiğini bulmuşlardır (Lemonde ve ark., 2003). Ancak benzer şekilde tasarlanmış bir çalışmada bu tür bir ilişki gözlenmemiştir (Huang ve ark., 2004). Diğer 5-HTR1A polimorfizmleri Pro16Leu ve Gly272Asp'nin araştırılması, Japon deneklerde intihar davranışı ile hiçbir ilişki olmadığını ortaya çıkarmıştır (Nishiguchi ve ark., 2002). Pro16Leu polimorfizminin intihar eğilimi ile ilişkiyi araştıran ikinci bir Japon grubu da herhangi bir bağlantı bulamamıştır (Ohtani, Shindo, & Yoshioka, 2004).

İkinci bir gen olan 5-HTR1B reseptör geni New ve ark. tarafından incelenmiştir (New ve ark., 2001). Kişilik bozukluğu olan 90 beyaz ırktan hastadan oluşan bir alt örneklemde G861C SNP ile intihar girişimi öyküsü arasında bir ilişki gösterilmiştir. Farklı popülasyonlarda yapılan diğer çalışmalarda, 5-HTR1B reseptörünün gen varyantlarının intihar davranışına duyarlılıkta herhangi bir etkisi rapor edilmemiştir (Stefulj ve ark., 2004).

5-HTR2A'nın şiddetli intihar girişimlerinde sinyal iletimini azalttığı gösterilmiştir (Malone, Ellis, Currier, & John Mann, 2007). Çoğu genetik çalışma ortak C102T SNP'yi araştırmıştır. Bu varyantla ilgili bir meta-analiz, intiharı tamamlayan veya intihar girişiminde bulunan 596 kişi ve 1003 sağlıklı kontrolle yapılan dokuz çalışmayı bir araya getirerek, bu özel 5-HTR2A polimorfizminin intihar davranışıyla ilişkisinin olmadığını gösterdi (Anguelova ve ark., 2003).

İntiharı tamamlayan 106 vakadan ve 120 kontrolden oluşan bir örneklemde yedi farklı 5 HTR'deki (1B, 1D, 1E, 1F, 2C, 5A ve 6) varyasyonları inceleyen bir çalışma bu reseptörlerin hiçbirinde intiharla anlamlı bir ilişki olmadığını bildirdi (Turecki ve ark., 2003). Daha sonraki iki çalışmada Cys23Ser 5-HTR2C polimorfizmi incelenmiş ve bu varyant ile sırasıyla kasıtlı kendine zarar verme veya intihar davranışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Pooley, Houston, Hawton, & Harrison, 2003). Genel olarak, bu sonuçlar incelenen 5-HT reseptör varyantlarının intihar davranışına yatkınlık üzerinde önemli bir etkisi olduğuna dair kanıt sağlamıyor gibi görünmektedir. Özetle nörobiyolojik açıdan intihar ile en ilişki genler 5-HTR1A ve 5-HTR2A'dır. Bu sonuçlar geniş örneklemle yapılacak çalışmalara acil ihtiyacı vurgulamaktadır.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar serotonin sisteminin dürtüsel saldırganlığa aracılık ederek intihar davranışı ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Serotonin sistemi; nörotransmisyon, metabolik ve reseptör düzeyindeki değişikliklerle intihar davranışı için önemli biyobelirteç adaylarını bünyesinde barındırmaktadır. Ön plana çıkan aday biyobelirteçleri daha geniş örneklemde araştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Anguelova, M., Benkelfat, C., & Turecki, G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Molecular psychiatry, 8*(7), 646-653.

Åsberg, M. (1997). Neurotransmitters and suicidal behavior: The evidence from cerebrospinal fluid studies a. *Annals of the New York Academy of sciences, 836*(1), 158-181.

Åsberg, M., Träskman, L., & Thorén, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? *Archives of general psychiatry, 33*(10), 1193-1197.

Bellivier, F., Chaste, P., & Malafosse, A. (2004). Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 124*(1), 87-91.

Breakefield, X. O., & Edelstein, S. B. (1980). Inherited levels of A and B types of monoamine oxidase activity. *Schizophrenia Bulletin, 6*(2), 282.

Brent, D. A., & Mann, J. J. (2005). *Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior.* Paper presented at the American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.

Buchsbaum, M. S., Haier, R., & Murphy, D. L. (1977). Suicide attempts, platelet monoamine oxidase and the average evoked response. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 56*(1), 69-79.

Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., . . . Shih, J. C. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science, 268*(5218), 1763-1766.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., . . . Braithwaite, A. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science, 301*(5631), 386-389.

Currier, D., & Mann, J. J. (2008). Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatric Clinics of North America, 31*(2), 247-269.

Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Aghajanian, G. K., Landis, H., & Heninger, G. R. (1990). Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of general psychiatry, 47*(5), 411-418.

González-Castro, T. B., Juárez-Rojop, I., López-Narváez, M. L., & Tovilla-Zárate, C. A. (2014). Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry, 14*, 1-21.

Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., & Lesch, K. P. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry, 66*(6), 2621-2624.

Huang, Y.-y., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Harkavy-Friedman, J., Greenhill, L., Zalsman, G., . . . Mann, J. J. (2004). Human 5-HT1A receptor C (− 1019) G polymorphism and psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 7*(4), 441-451.

Hung, C.-F., Lung, F.-W., Hung, T.-H., Chong, M.-Y., Wu, C.-K., Wen, J.-K., & Lin, P.-Y. (2012). Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an

association study and meta-analysis. *Journal of affective disorders, 136*(3), 643-649.

Lalovic, A., & Turecki, G. (2002). Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior. *American journal of medical genetics, 114*(5), 533-540.

Lemonde, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., . . . Basak, A. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *Journal of Neuroscience, 23*(25), 8788-8799.

Li, D., & He, L. (2007). Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular psychiatry, 12*(1), 47-54.

Lin, P.-Y., & Tsai, G. (2004). Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biological psychiatry, 55*(10), 1023-1030.

Lopez, V. A., Detera-Wadleigh, S., Cardona, I., Kassem, L., McMahon, F. J., & Consortium, N. I. o. M. H. G. I. B. D. (2007). Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts. *Biological psychiatry, 61*(2), 181-186.

Malone, K. M., Ellis, S. P., Currier, D., & John Mann, J. (2007). Platelet 5-HT2A receptor subresponsivity and lethality of attempted suicide in depressed in-patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 10*(3), 335-343.

New, A. S., Gelernter, J., Goodman, M., Mitropoulou, V., Koenigsberg, H., Silverman, J., & Siever, L. J. (2001). Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological psychiatry, 50*(1), 62-65.

Nielsen, D. A., Goldman, D., Virkkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R., & Linnoila, M. (1994). Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Archives of general psychiatry, 51*(1), 34-38.

Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., & Maeda, K. (2002). Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims. *American journal of medical genetics, 114*(4), 423-425.

Norton, N., & Owen, M. J. (2005). HTR2A: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Annals of medicine, 37*(2), 121-129.

Ohtani, M., Shindo, S., & Yoshioka, N. (2004). Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 202*(2), 123-133.

Pare, C., Yeung, D., Price, K., & Stacey, R. (1969). 5-Hydroxytryptamine, noradrenaline, and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and of patients committing suicide by coal-gas poisoning. *The Lancet, 294*(7612), 133-135.

Pooley, E., Houston, K., Hawton, K., & Harrison, P. (2003). Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychological medicine, 33*(5), 775-783.

Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I. H. (1948). Crystalline serotonin. *Science, 108*(2804), 329-330.

Schildkraut, J. (1967). The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *International journal of psychiatry, 4*(3), 203-217.

Serretti, A., Calati, R., Mandelli, L., & De Ronchi, D. (2006). Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Current drug targets, 7*(12), 1659-1669.

Shaw, D. M., Camps, F. E., & Eccleston, E. G. (1967). 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. *The British Journal of Psychiatry, 113*(505), 1407-1411.

Stefulj, J., Büttner, A., Skavic, J., Zill, P., Balija, M., Eisenmenger, W., . . . Jernej, B. (2004). Serotonin 1B (5HT-1B) receptor polymorphism (G861C) in suicide victims: Association studies in German and Slavic population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 127*(1), 48-50.

Turecki, G., Sequeira, A., Gingras, Y., Seguin, M., Lesage, A., Tousignant, M., . . . Benkelfat, C. (2003). Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 118*(1), 36-40.

Voracek, M., & Tran, U. S. (2007). Dietary tryptophan intake and suicide rate in industrialized nations. *Journal of affective disorders, 98*(3), 259-262.

Walther, D. J., Peter, J.-U., Bashammakh, S., Hörtnagl, H., Voits, M., Fink, H., & Bader, M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science, 299*(5603), 76-76.

Wyatt, R., Murphy, D., Belmaker, R., Cohen, S., Donnelly, C., & Pollin, W. (1973). Reduced monoamine oxidase activity in platelets: A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science, 179*(4076), 916-918.

Zhou, Z., Roy, A., Lipsky, R., Kuchipudi, K., Zhu, G., Taubman, J., . . . Goldman, D. (2005). Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Archives of general psychiatry, 62*(10), 1109-1118.

Zill, P., Büttner, A., Eisenmenger, W., Möller, H.-J., Bondy, B., & Ackenheil, M. (2004). Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biological psychiatry, 56*(8), 581-586.

BÖLÜM 3

JUVENİLE SIÇANLARDA TEKRARLI KETAMİN UYGULAMALARININ SONUÇLARI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÇALIŞKAN[1]

[1] Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, ORCID: 0000-0002-3729-1863

Giriş

Ketamin, analjezik, hipnotik ve amnezik özellikleri olan anesteziktir. Anestezi pratiğinde uzun yıllardan beri tercih edilmektedir (Craven, 2007; Karacaer, 2015). Merkezi sinir sisteminde N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri üzerinde antagonist etkiye sahiptir (Karacaer, 2015).

Hayvan çalışmalarında ketaminin anestezi dışında kullanımı ve etkileri iki başlık altında toplanabilir. Kabaca ilk grup ketaminle yapılan çalışmalarda görülen olumlu ve pozitif etkilerdir. Ketaminin, özellikle yetişkin kemirgenlerde antidepresan benzeri etkileri gösterilmiştir (Garcia ve ark., 2007; Fitzgerald ve ark., 2019). Benzer şekilde anksiyete benzeri davranışların ketamin tedavisi ile azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Shin ve ark., 2019; Camargo ve ark., 2021). İkinci grup ise özellikle gelişimsel dönemlerde kullanımı ile oluşan olumsuz ve negatif etkileri bildiren çalışmalardır (Tablo1-2'e bakınız).

Sunulan bu kısa gözden geçirmede ise özellikle nörogelişimsel dönemde Ketamin maruziyeti sonucu oluşan etkiler incelenmiştir.

Araştırma	Ketamin uygulaması	Denekler	Davranış testleri	Sakrifikasyon zamanı
Zhao ve ark., 2019	40 mg/kg bir saat ara ile toplam 4 doz i.p	1-7 günlük erkek Spraque Dawley sıçanlar	MWM	3 ay
Li ve ark., 2019	40 mg/kg i.p	7 günlük ve embryonun 18–19. günündeki Sprague-Dawley sıçanlar	MWM	Bir grup kısa vadede 12 saat sonra sakrifikasyon, bir grup 42. Gün davranış analizi sonrası sakrifikasyon
Zhang ve ark., 2019	50 mg/kg 1 gün ara ile toplam 3 doz i.p	5 günlük Sprague-Dawley sıçanlar	MWM	60-65. gün davranış analizi sonrası sakrifikasyon
Sampaio ve ark., 2018	20 mg/kg 1 doz, sc	5 günlük Sprague-Dawley sıçanlar	NOR, OFT, FST	Bir grup 8. Gün bir grup, 60. Gün sakrifikasyon
Lu ve ark., 2017	40 mg/kg i.p	7 günlük Sprague-Dawley sıçanlar	MWM	14. gün sakrfikasyon hipokmapusteki nörolojik bozulma için, 42. Gün çalışmanın ikinci grubunda öğrenme deneyi
Stevens ve ark., 2017	20 mg/kg ketamine, 6 kez, 2 saat arayla sc	7 günlük sıçanlara	MWM	4-5 haftalıkken öğrenme deneyi
Zhang ve ark., 2016	75 mg/kg ketamine 3 gün üst üste	6 günlük sıçanlara	OFT (40.gün), Şartlı korkudan kaçınma testi 42. Gün, MWM: 50-55. Gün	60. Gün sakrifikasyon

Tablo1: i.p: intraperitoneal, s.c: subkutan, OFT: açık alan testi, MWM: Morris yüzme testi, FST: zorunlu yüzme testi, NOR: yeni obje tanıma testi.

Huang ve ark., 2016	40 mg/kg ketamine 4 kez 1 saat ara ile	7 günlük sıçanlara	MWM	8,14,21 ve 60. Gün sakrifkasyon
Borella ve ark., 2016	2.5-5 mg/kg ketamine 5 gün üst üste i.p	7 günlük sıçanlara	Y Labirent	75. Gün
Huang ve ark., 2014	75 mg/kg 3 gün üst üste, i.p	1 aylık sıçanlara	MWM	33. gün
Duan ve ark., 2014	75 mg/kg 3 gün üst üste, sc	7 günlük sıçanlara	MWM	2. ay
Yan ve ark., 2014	75 mg/kg 3 gün üst üste,i.p	7 günlük sıçanlara	MWM	10. gün ve 60. Gün sakrifikasyon
Turner ve ark., 2012	20 mg/kg, 4 Kez, 3 saat ara ile	7 günlük sıçanlara	X	Aynı gün
Lin ve ark., 2010	50 mg/kg bir kez	7 günlük sıçanlara	MWM	14 gün sonra
Boctor ve Ferguson, 2009	20 mg/kg, 6 Kez, 2 saat ara ile	7 günlük sıçanlara	Pre pulse İnhibisyon Testi 25. gün	29. gün
Rovnaghi ve ark., 2008	2.5 mg/kg 2 kez	1 ve 4. Günlük sıçanlara	Radial Arm Maze Test	Yetişkin 10-12 haftalık

Tablo 2: i.p: intraperitoneal, sc: subkutan MWM: Morris yüzme testi, X: davranış deneyi yok.

Davranış çalışmalarının genel sonuçları

1. Zhao ve ark., 2019 çalışmasının ana sonucu: Hipokampüste oluşan yeni nöron sayısı azalmış, uzaysal öğrenme deneklerde yetişkinlik döneminde bozulmuştur.

2. Li ve ark., 2019 çalışmasının ana sonucu: uzun vadede öğrenme bozulmuş, hipokampüste yeni oluşan nöron sayısında azalma ve kaspaz aktivitesinde artış bildirilmiştir.

3. Zhang ve ark., 2019 çalışmasının ana sonucu: Dişi sıçanlarda prefrontal korktekste overmiyelizasyon görülmüş, hem erkek hem dişi sıçanlarda ise yetişkinlik dönemlerinde öğrenmede bozulma bildirilmemiştir.

4. Sampaio ve ark., 2018 çalışmasının ana sonucu: Uzun vadede öğrenme bozulmuştur. Açık alan testinde lokomotor aktivitede bir değişiklik görülmemiştir. Hem akut hem de uzun dönem sonuçlarında glutamat metabolizması değişmiştir.

5. Lu ve ark., 2017 çalışmasının ana sonucu: nörogenez belirteçleri olumsuz yönde etkilenmiş, öğrenmede bozulma görülmüştür.

6. Stevens ve ark., 2016 çalışmasının ana sonucu: Öğrenme bozulmuştur.

7. Zhang ve ark., 2016 çalışmasının ana sonucu: Öğrenmede bozulma, lokomotor aktivitede yetişkinlik evresinde değişim olmamakla birlikte, anksiyete benzeri davranışlarda artış olmadığı görülmüştür.

8. Huang ve ark., 2016 çalışmasının ana sonucu: Hipokampuste nörogenezde ve öğrenmede bozulma bildirilmiştir.

9.Borella ve ark., 2016 çalışmasının ana sonucu: Öğrenmede bozulma, cinsiyete bağlı BDNF düzeylerinde değişme bildirilmiştir.

10. Huang ve ark., 2014 çalışmasının ana sonucu: Öğrenme bozulmuş, hipokampuste apoptoz artmıştır.

11. Duan ve ark., 2014 çalışmasının ana sonucu: Öğrenme bozulmuş ve nörotoksisite bildirilmiştir.

12. Yan ve ark., 2014 çalışmasının ana sonucu: öğrenmede bozulma, kısa ve uzun vadede apoptoz belirteçlerinde artış gösterilmiştir.

13. Turner ve ark., 2012 çalışmasının ana sonucu: Aynı gün uygulama sonrası, sakrifiye edilen deneklerin singulat korteks ve hippokampüs C3 bölgesinde nörogenezde gerileme saptanmıştır.

14. Lin ve ark., 2010 çalışmasının ana sonucu: Öğrenmede bozulma, hipokampüs C3 bölgesinde nörogenezde gerileme bildirilmiştir.

15. Boctor ve Ferguson, 2009 çalışmasının ana sonucu: Pre Pulse İnhibisyon testinde fark olmadığı bildirilmiştir.

16. Rovnaghi ve ark., 2008 çalışmasının ana sonucu: Frontal, kortekste hücre sayılarında olumlu yönde değişim, öğrenmede formalin ile oluşan olumsuz durumun ketamin ile düzeldiği bildirilmiştir.

Ketamine uygulaması ile yapılan çalışmalar incelendiğinde: Ketaminin 5-7 günlük annesinden ayrılmamış, sütten kesilmemiş sıçanlara uygulandığı görülmektedir. Davranışlarda görülen olumsuzlukların ise özellikle öğrenme açısından ve yetişkin dönemde incelendiği görülmektedir. Farklı günlerde, farklı dozlarda, farklı zaman dilimlerinde davranışsal ve moleküler incelemeler yapılmıştır. Juvenil sıçan çalışmalarında bulguların büyük çoğunluğu, ketaminin tekrarlı uygulamasının merkezi sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olduğu yönündedir.

Kaynaklar

Boctor, S. Y., & Ferguson, S. A. (2009). Neonatal NMDA receptor antagonist treatments have no effects on prepulse inhibition of postnatal day 25 Sprague–Dawley rats. *Neurotoxicology*, *30*(1), 151-154.

Camargo, A., Dalmagro, A. P., Fraga, D. B., Rosa, J. M., Zeni, A. L. B., Kaster, M. P., & Rodrigues, A. L. S. (2021). Low doses of ketamine and guanosine abrogate corticosterone-induced anxiety-related behavior, but not disturbances in the hippocampal NLRP3 inflammasome pathway. *Psychopharmacology*, *238*(9), 2555-2568.

Célia Moreira Borella, V., Seeman, M. V., Carneiro Cordeiro, R., Vieira dos Santos, J., Romário Matos de Souza, M., Nunes de Sousa Fernandes, E., ... & Macêdo, D. (2016). Gender and estrous cycle influences on behavioral and neurochemical alterations in adult rats neonatally administered ketamine. *Developmental Neurobiology*, *76*(5), 519-532.

Craven, R. (2007). Ketamine. *Anaesthesia*, *62*, 48-53.

Duan, X., Li, Y., Zhou, C., Huang, L., & Dong, Z. (2014). Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *58*(9), 1121-1126.

Garcia, L. S., Comim, C. M., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Barbosa, L. M., Andreazza, A. C., ... & Quevedo, J. (2008). Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, *32*(1), 140-144.

Fitzgerald, P. J., Yen, J. Y., & Watson, B. O. (2019). Stress-sensitive antidepressant-like effects of ketamine in the mouse forced swim test. *PloS one*, *14*(4), e0215554.

Huang, C., Zhang, X., Zheng, J., Chen, C., Chen, Y., & Yi, J. (2014). Upregulation of miR-137 protects anesthesia-induced hippocampal neurodegeneration. *International journal of clinical and experimental pathology*, *7*(8), 5000.

Huang, H., Liu, C. M., Sun, J., Hao, T., Xu, C. M., Wang, D., & Wu, Y. Q. (2016). Ketamine affects the neurogenesis of the hippocampal dentate gyrus in 7-day-old rats. *Neurotoxicity research*, *30*, 185-198.

Karacaer, F. (2015). Ketamin: Yeni Bir Antidepresan? *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *7*(1), 30-40.

Li, W., Li, H., Wei, H., Lu, Y., Lei, S., Zheng, J., ... & Zhang, P. (2019). 17β-estradiol treatment attenuates neurogenesis damage and improves behavior performance after ketamine exposure in neonatal rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*, 251.

Lin, L., Zhang, L. C., & Guo, Y. Z. (2010). Effect of ketamine combined with penehyclidine hydrochloride on the expression of synaptophysin in the brain of neonatal rats. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, *12*(1), 51-55.

Lu, Y., Giri, P. K., Lei, S., Zheng, J., Li, W., Wang, N., ... & Zhang, P. (2017). Pretreatment with minocycline restores neurogenesis in the subventricular zone and subgranular zone of the hippocampus after ketamine exposure in neonatal rats. *Neuroscience*, *352*, 144-154.

Rovnaghi, C. R., Garg, S., Hall, R. W., Bhutta, A. T., & Anand, K. J. (2008). Ketamine analgesia for inflammatory pain in neonatal rats: a factorial randomized trial examining long-term effects. *Behavioral and Brain Functions*, *4*, 1-12.

Sampaio TB, de Oliveira LF, Constantino LC, Costa AP, Poluceno GG, Martins WC, Dal-Cim T, de Oliveira KA, Ludka FK, Prediger RD, Tasca CI, Pereira FC. Long-Term Neurobehavioral Consequences of a Single Ketamine Neonatal Exposure in Rats: Effects on Cellular Viability and Glutamate Transport in Frontal Cortex and Hippocampus. Neurotox Res. 2018 Oct;34(3):649-659. doi: 10.1007/s12640-018-9927-x. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29968149.

Shin, S. Y., Baek, N. J., Han, S. H., & Min, S. S. (2019). Chronic administration of ketamine ameliorates the anxiety-and aggressive-like behavior in adolescent mice induced by neonatal maternal separation. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, *23*(1), 81.

Stevens, R. A., Butler, B. D., Kokane, S. S., Womack, A. W., & Lin, Q. (2017). Neonatal inhibition of Na+-K+-2Cl−-cotransporter prevents ketamine induced spatial learning and memory impairments. *Neurotoxicology and teratology*, *60*, 82-86.

Turner, C. P., Gutierrez, S., Liu, C., Miller, L., Chou, J., Finucane, B., ... & Phillips, A. (2012). Strategies to defeat ketamine-induced neonatal brain injury. *Neuroscience*, *210*, 384-392.

Yan, J., Huang, Y., Lu, Y., Chen, J., & Jiang, H. (2014). Repeated administration of ketamine can induce hippocampal neurodegeneration and long-term cognitive impairment via the ROS/HIF-1α pathway in developing rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *33*(6), 1715-1732.

Zhang, J., Chen, B., Deng, X., Wang, B., & Liu, H. (2019). Neonatal exposure to the experimental environment or ketamine can induce long-term learning dysfunction or overmyelination in female but not male rats. *NeuroReport*, *30*(7), 491.

Zhang, Y. H., Zhang, J., Song, J. N., Xu, X., Cai, J. S., Zhou, Y., & Gao, J. G. (2016). The PI3K-AKT-mTOR pathway activates recovery from general anesthesia. *Oncotarget*, *7*(27), 40939.

Zhao, Z., Li, B., Wu, Y., Chen, X., Guo, Y., Shen, Y., & Huang, H. (2019). Ketamine affects the integration of developmentally generated granule neurons in the adult stage. *BMC neuroscience*, *20*, 1-10.

BÖLÜM 4

RATLARDA PANKREAS DOKUSUNUN FARKLI HAFTALARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş. Gör. Dr. Berna ÖZDENOĞLU KUTLU[1]

[1] Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bölümü
ORCID: 0000-0002-0345-3940

GİRİŞ

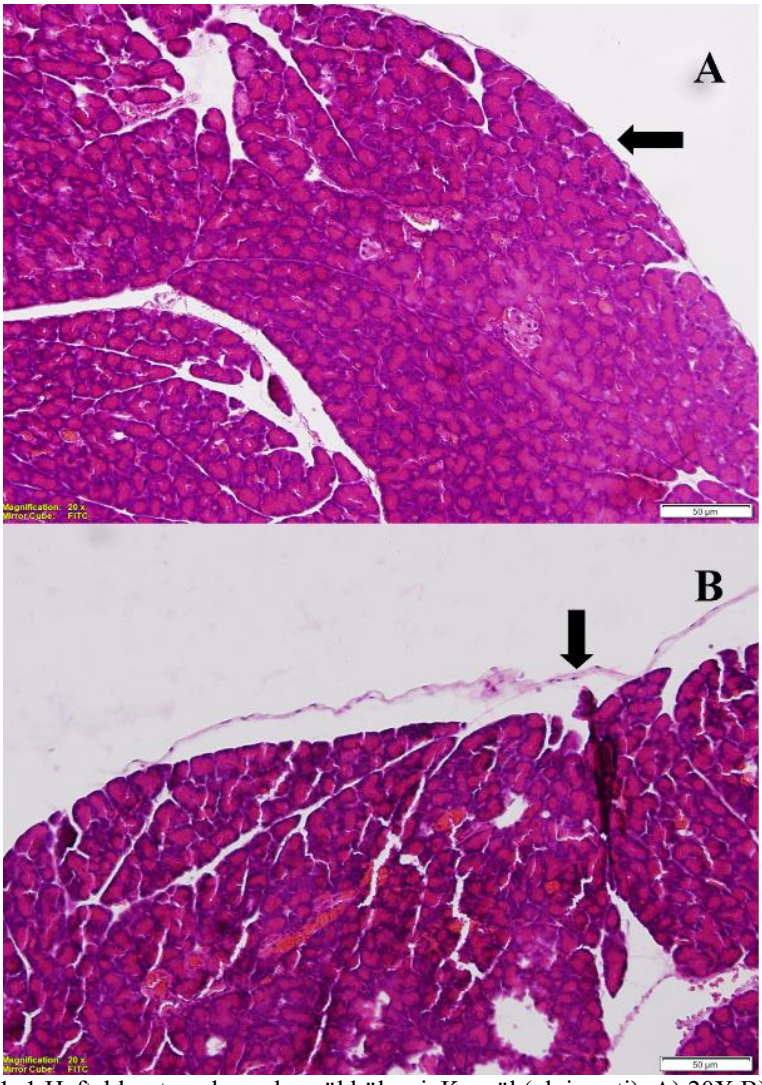
Pankreas, histolojik olarak tubulo-asiner yapıda bir salgı bezi olarak tanımlanmaktadır. Kapsül olarak çevresinde yer alan bağ dokusu ile kuşatılmıştır. Organ içerisinde yer alan lob ve lobüller bu bağ dokusu ile birbirlerinden ayrılmış halde bulunurlar. Pankreasın en öenmli histolojik yapıları asinüsler, Langerhans adacıkları ve küçük kanallardır (Fusco vd., 2019). İnsan sağlığı açısından oldukça önemli bir organ olan pankreas hem endokrin hem de ekzokrin görev yapmaktadır. Sindirim sistemine salgıladığı enzimler ile ekzokrin fonksiyonunu sağlarken kan dolaşımına salgıladığı hormonlar ile de endokrin fonksiyonunu yerine getirmektedir (Slack, 1995). Pankreasın ekzokrin bölümü, pankreas asiner hücrelerin meydana getirdiği ve organ bünyesinde yayılan asinüslerle beraber bu hücrelerin açıldığı kanal sistemlerinden oluşmaktadır. Kanal sistemi pankreasın ortalama %2 ile %4'ünü kaplamaktadır. Endokrin pankreas bölümü ise, ekzokrin parankiması içerisinde dağınık şekilde yer alan endokrin hücrelerden meydana gelen Langerhans adacıklarından oluşmaktadır (Longnecker ve Wilson 2002).

YÖNTEM

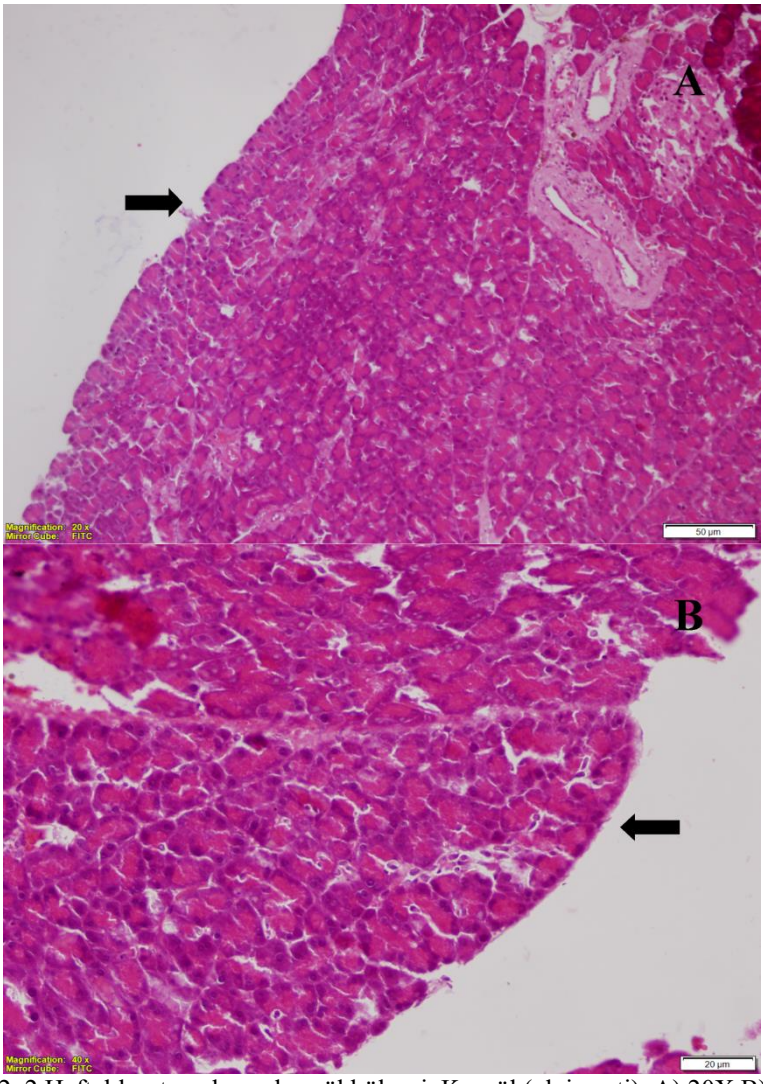
Çalışmamızda, ağırlıkları yaklaşık 30-200 gr arasında değişen 1, 2, ve 8 haftalık wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi. Hayvanlardan, neonatal dönemde, 1, 2 ve 8 haftanın sonunda ayrı ayrı pankreas doku örnekleri alındı. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra farklı konsatrasyonlarda alkoller ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflandırma işlemi yapılarak devamında parafin bloklara gömüldü. Daha sonra parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan pankreas dokusu örnekleri morfolojik olarak değerlendirebilmek amacıyla hematoksilen-eozin boyama yöntemi uygulandı. Mikroskopik değerlendirme için alınan kesitler ışık mikroskopta değerlendirilip, uygun alanlardan fotoğraflar çekildi.

BULGULAR

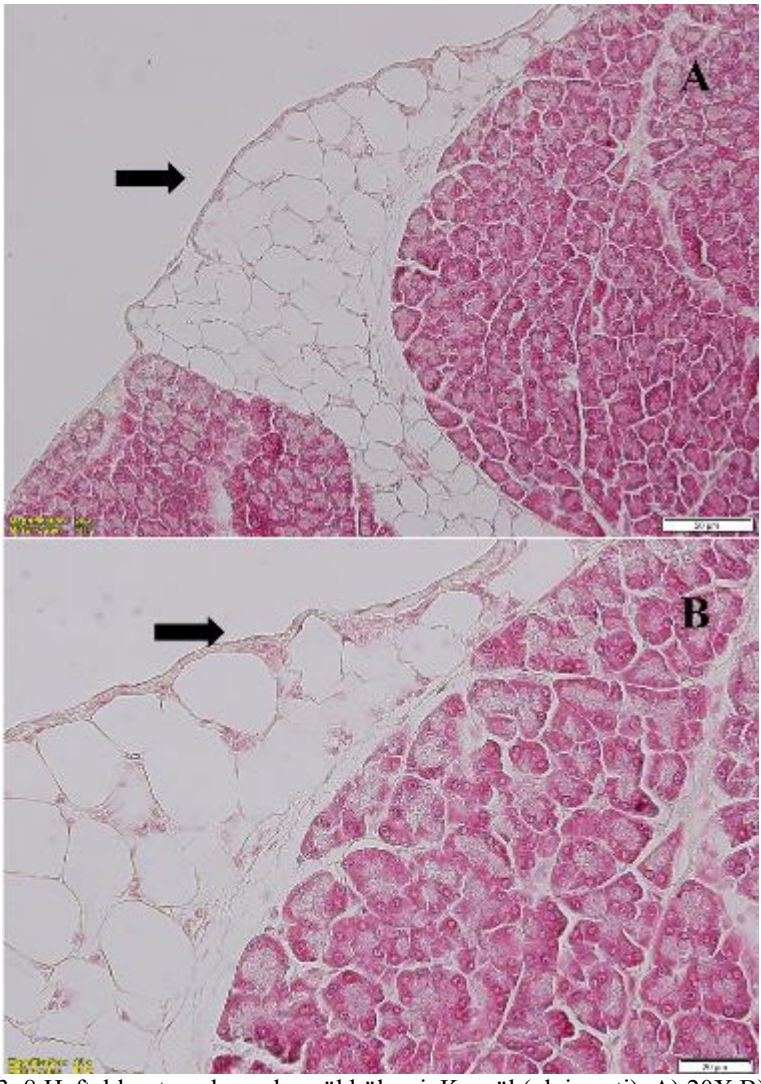
1, 2 ve 8 haftalık ratlardan alınan pankreas doku örnekleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında farklılıklar gözlendi. 1 (Şekil 1) ve 2 (Şekil 2) haftalık ratların pankreas kapsül yapılarının 8 (Şekil 3) haftalık gruba oranla daha ince olduğu izlendi. 8 haftalık grubun diğer iki gruba oranla bağ dokusu alanlarında özellikle yağ dokusunun oldukça artış göstermiş olduğu belirlendi (Şekil 4). 1 ve 2 haftalık gruplarda bağ dokusu alanları da kapsül yapısında olduğu gibi benzer şekildeydi (Şekil 4). Gruplar arası asinüs yapıları karşılştırıldığında ise asinüs çaplarının benzer şekilde olduğu fakat haftalar ilerledikçe hücrelerin belirginleşmesiyle beraber büyüklüklerinin artış gösteriği dikkat çekti (Şekil 5-7).



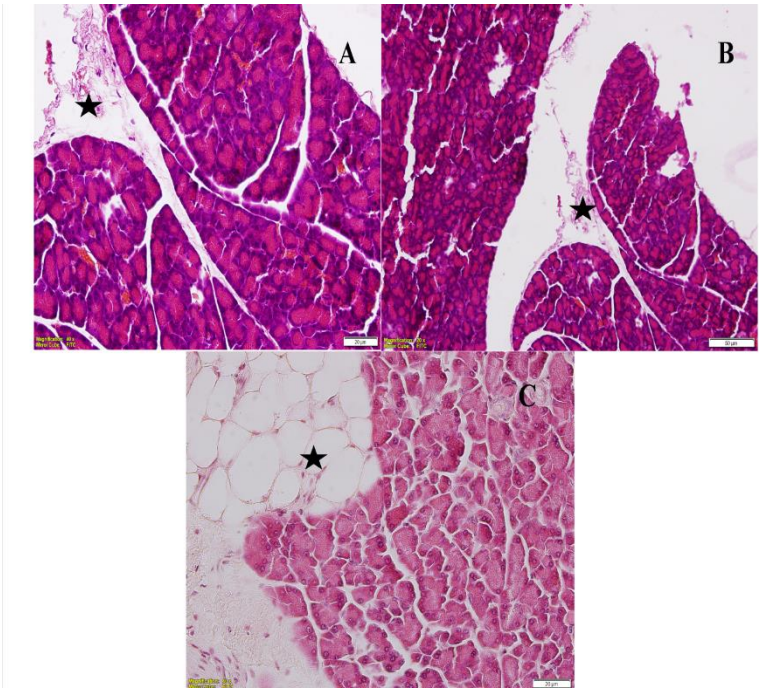
Şekil 1. 1 Haftalık rat pankreas kapsül bölgesi. Kapsül (ok işareti). A) 20X B) 40X.



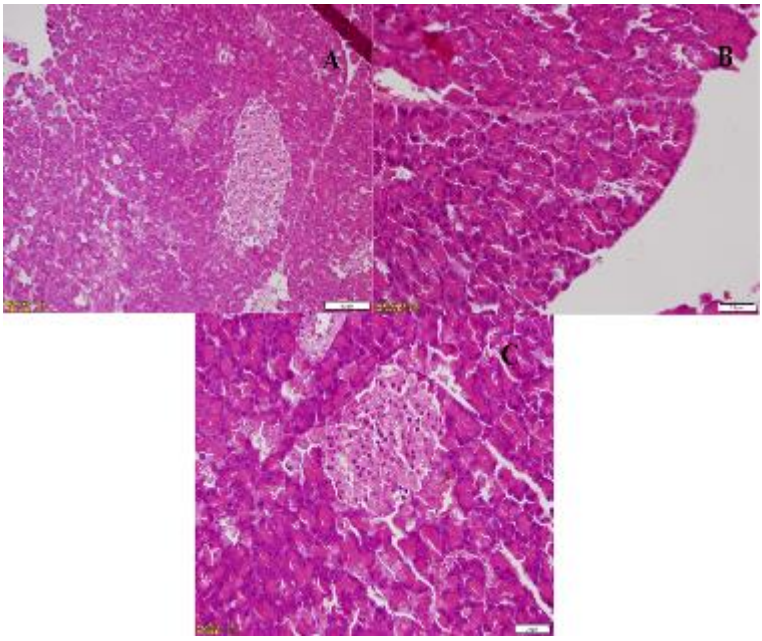
Şekil 2. 2 Haftalık rat pankreas kapsül bölgesi. Kapsül (ok işareti). A) 20X B) 40X.



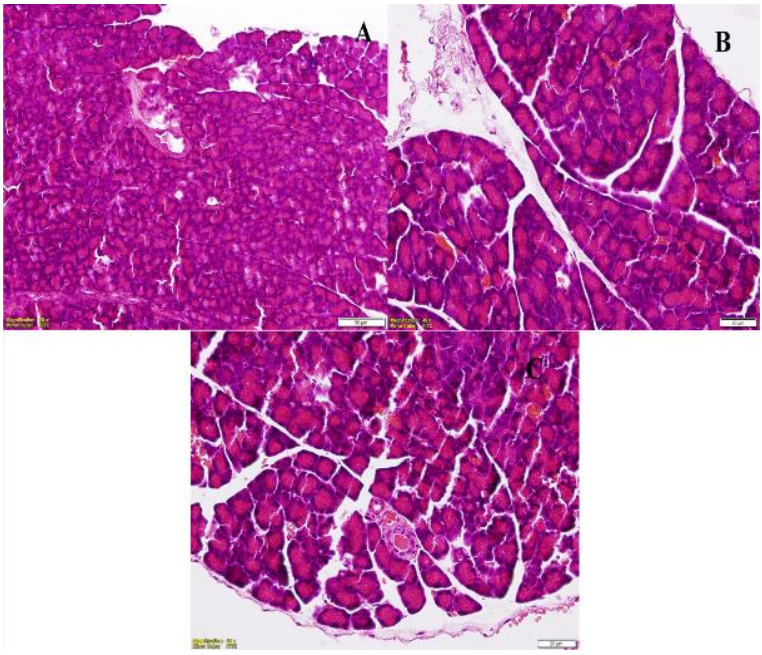
Şekil 3. 8 Haftalık rat pankreas kapsül bölgesi. Kapsül (ok işareti). A) 20X B) 40X.



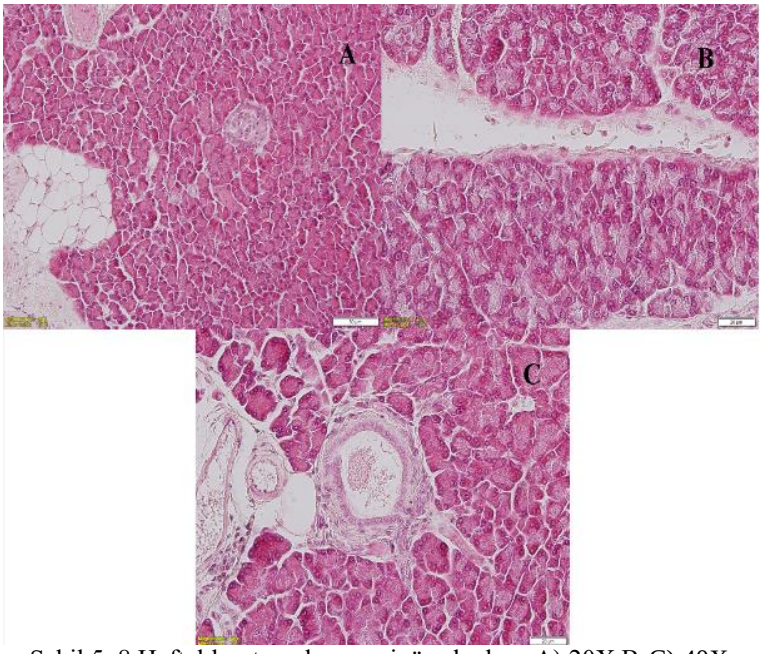
Şekil 4. 1, 2 ve 8 Haftalık ratların bağ dokusu alanları. Bağ dokusu (yıldız işareti). A-C) 20X.



Şekil 5. 1 Haftalık rat pankreas asinüs alanları. A) 20X B-C) 40X.



Şekil 6. 2 Haftalık rat pankreas asinüs alanları. A) 20X B-C) 40X.



Şekil 5. 8 Haftalık rat pankreas asinüs alanları. A) 20X B-C) 40X.

TARTIŞMA

Pankreas, insan sağlığı açısından önemli bir organdır (Braunwald K vd., 2004). Endodermal kökenli bir organ olan pankreasın büyümesinde ve diferansiyasyonunda mezoderm içerisinde yer alan bağlantı noktaları ve yine mezoderm tabakası içerisinde eksprese olan birkaç büyüme düzenleyici transkripsiyon faktörü rol oynamaktadır (Kochel vd., 2006, Schoenwolf GC vd, 2009). Çalışmamızda, ilerleyen haftalara ait pankreas dokusunun özellikle kapsül ve asinüs hücre alanlarında artış ve büyümenin yukarıda bahsedildiği gibi düzenleyici büyüme faktörlerinden kaynaklamış olabileceği söylenebilir. Ayrıca, çalışmamızda hafta artışına bağlı olarak bağ dokusu alanlarında gözlenen artışın yaşla beraber yağ dokusunun artması bilgisiyle benzerlik taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Braunwald K (ed), Hauser F, Jameson L. (2004) Harison's principles of internal medicine.15 th edition. New York: Mc Graw Hill, 537-39.

Fusco J, El-Gohary Y, Gittes GK. (2019) "Anatomy, Physiology, and Embryology of the Pancreas", Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2, Eds. Yeo CJ, Elsevier, Amsterdam, Hollanda, s.1062-1075.

Kockel L, Storm A, Delacour A, et al. (2006) Anamylase/cre transene marks the whole endoderm but the primordia of liver and ventral pancreas. Genesis, 44:287-96.

Longnecker DS, Wilson GL. (2002) "Pancreas", Handbook of Toxicologic Pathology, 2, Eds. Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Academic Press, Cambridge, Massachusetts, s.227- 254.

Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. (2009) Development of the gastrointestinal tract. Larsen's human embryolog. China: Elsevier; 450-2.

Slack JMW. (1995) Developmental biology of the pancreas. Development, 121 (6): 1569- 1580.

BÖLÜM 5

SENESENTETİK/ YAŞLANAN HÜCRELER

Doç. Dr. Fatma FIRAT[1]

[1] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp fakültesi
Orcid: 0000-0003-0027-5138

Giriş

Hasar görmüş hücreler organizma için potansiyel bir risk oluşturduğunda, geri dönüşü olmayan iki yanıttan birine maruz kalırlar. İlki, apoptoz olarak bilinen bir intihar programının etkinleştirilmesi, diğeri ise senesens olarak bilinen hücresel yaşlanmadır. Bu tepkiler, temel bir tümör baskılayıcı mekanizmayı temsil eden, hasarlı veya istenmeyen hücrelerin çoğalmasını sınırlayarak organizmayı korumaktadır.

Senesens hücre yaşlanması olarak kabul edilir. Telomerlerin kısalması, hücresel oksidatif stres, DNA hasarı ve onkojenik aktivite, mikro çevrede yer alan senesentetik komşu hücrelerin parakrin etkileri, hücre bölünmesinin kalıcı olarak duraklatıldığı senesensin nedenleri arasındadır. Hücrelerin senesenste olduğunu belirtmek için çeşitli biobelirteçler gereklidir. Bunlardan ilki hücre döngüsünün durmasıdır. Senesense giren hücreler hasarlı hücreler olarak kabul edilirler. Hasarlı hücreler, hücre döngüsü kontrol proteinleri tarafından tespit edilir ve hücre döngüsü G1 fazında durdurulur. Senesensteki hücrelerin sitoplazması genişlemiş, lizozomal aktivitesi yüksek ve genellikle çift çekirdekli oldukları gözlenmiştir. Hücrelerde çekirdek boyamalarında doğal olmayan heterokromatik bölgelerin varlığı tespit edilmiştir. Senesens, hücrenin kendini yenileme kabiliyetine etki ettiği için zamanla hücresel fonksiyonların kaybına da neden olmaktadır. Fakat diğer bir açıdan bakıldığında senesense giren hücrede tümörjenik aktivite de duracaktır.

Hücresel yaşlanmanın başlamasına sebep olan indükleyicilerin varlığında, ATM (ataksi-telenjiektazi, mutasyona uğramış) ve ATR (Serin/Treonin Kinaz) kinazları ve ARF'yi (ADP Ribozilasyon Faktörü) tetikler ve hücre döngüsünü durduracak olan DNA hasar yanıtı aktifleştirilir. DNA hasar yanıtlarının aktifleşmesiyle p53 ya da $p16^{lnk4a}$ uyarılır. Aktive p53, p21'i indükler ve Cdk2 (Sikline bağımlı kinaz 2) inhibe edilir, hücre döngüsü geçici olarak durdurulur. Alternatif bir yol da $p16^{lnk4a}$, Siklin D-Cdk4 ve siklin D-Cdk6'yi hedefleyerek hücresel bölünmenin duraklatılmasıdır. Bu aktivasyonlar sonucu hücre döngüsünde S-fazını indükleyen E2F genleri baskılanır ve ilerleme durdurulur. Böylece hücre senesense girmiş kabul edilir.

Ayrıca senesensteki hücreler çevrelerine bazı faktörler salgılarlar. Çevrelerine salgıladıkları bu faktörler senesensle ilgili salgı proteinleri (SASP) olarak bilinmektedir. SASP ler sensentetik hücrelerin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. En yaygın bilinenler interlökin-8 (IL-8), interlökin-6 (IL-6), insülin büyüme faktörü (IGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-7 (IGFB7) dir. SASP moleküllerinin hücreden salgılanarak çevredeki

hücrelerin senesensini de indükledikleri bildirilmiştir. Yaşlanan hücrelerin büyümesinin istikrarlı bir şekilde durdurulmasına rağmen, SASP' lerin esas olarak pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinler, yeniden modelleme enzimleri ve büyümeyi teşvik eden moleküllerden oluşan karmaşık bir salgı programını indüklediği bilinmektedir. Bu SASP' nin yaşlanmanın koruyucu aktivitesine katıldığı ancak aynı zamanda yaşlanma sırasında yaşlanan hücrelerin patolojik birikimi ile ilişkili zararlı etkilerden de sorumlu olduğu da gösterilmiştir. B-Gal boyaması ile senesentetik hücreler işaretlenebilir ve kalitatif olarak belirlenebilirler.

Birbirinden farklı birkaç senesens türü tanımlanmıştır. **Replikatif (kronik) senesens;** hücrelerin bölünme sayılarını tamamlaması ve artık telomer uzunluklarının bölünme için yeterli olmaması halindeki senesens durumudur. Replikatif senesens kültür ortamında çalışılan hücrelerde görülmektedir. Hücrelerin canlı ortamından ayrılıp laboratuvar ortamında bölünmelerini sürdürmeleri belli bir sınıra sahiptir ve buna *Hayflick Limiti* denir. Hayflick limitine ulaşan hücre yani bölünme sayısı sınırını tamamlamış olan hücre senesense girecektir.

Prematüre (akut) senensens iki farklı alt başlıkta tanımlanabilir. Hücrenin kemoteröpatikler ya da serbest oksijen radikalleri tarafından uyarılmak suretiyle senesense girmesi ***uyarılmış senesens,*** onkojenik aktiviteyle birlikte tümör baskılayıcı genlerin ya da onkogenlerin aktive olması sonucu oluşuyor ise ***onkogen-uyarılmış senesens*** olarak bilinmektedir.

Senesens ile hücre dışı matriks içeriğinin de değişime uğradığı bulunmuştur. Bu nedenle sadece hücre içi bir mekanizma olarak düşünülmesi hatalı olacaktır. insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma proteini 3 ve 1, plazmojen aktivatör inhibitörü 1 gibi proteinler ve hücreler arası matriks bileşenleri senesens mekanizmasının aktivasyonu ile birlikte tetiklenir.

Yetişkinlerde tümör baskılanmasında, organizma yaşlanmasında ve doku yeniden şekillenmesinde hücresel yaşlanmanın önemi iyi bilinmektedir. Yakın zamanda hücresel yaşlanmanın embriyogenez sırasındaki spesifik gelişim süreçlerinde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Embriyo gelişimi sırasında senesensin rolünü ortaya çıkarmak ve sürecin başlatılmasını ve düzenlenmesini yöneten mekanizmaların şifresini çözmek, hücresel yaşlanmayı daha iyi anlamak için esastır. Embriyogenezin organizma için olağanüstü önemi ve bu süreçteki senesens kusurlarının yaratabileceği etki göz önüne alındığında, açıklanamayan gelişimsel kökenli sendromların anlaşılmasında önemli bir yer tutacaktır.

Senesense giren hücreleri hedefe alıp ortadan kaldıran ilaç gruplarına senolotik ilaçlar denmektedir. Senolotik ilaçlar yaşa bağlı gelişen hastalıkları hedeflemektedir. 2004-2005 yıllarında ilk olarak senolotik ilaçların araştırılmasına başlanmış olupyaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılması hedeflenmiştir. Yaşlanan hücreler dokularda birikerek patolojik boyutlara ulaşabilmektedir. Örneğin hepatik stenoz, diyabet, pulmoner fibroz, osteoartirit, alzehimer gibi yaşa bağlı hastalıklar senesentetik hücrlerin birikimiyle ilerlemektedir. Senolotikler apoptoza giden yol ile yaşlanan hücreleri öldürerek ortadan kaldırır. Senolitikler Bcl-2/Bcl-xL, p53/p21 ve PI3K/AKT dahil olmak üzere hayatta kalma yolakları ve serpinler dahil antiapoptotik yolakları hedeflemektedirler. İlk keşfedilen senolitikler Dasatinib ve Quercetin kombinasyonu, navitoclaxtır.

Ayrıca senolitik hücrelerin SASP salgısını azaltarak veya durdurarak yaşa bağlı hastalıklarda iltihaplanmayı azaltmayı amaçlayan senomorfik/senostatik ilaçlar da bulunmaktadır. Senomorfikler, SASP inhibitörü olarak çalışırlar ve senesensi dolaylı olarak engellemektedirler. Senomorfiklerde, SASP ekspresyonu ile ilgili p38MAPK, PI3k/Akt, mTOR ve JAK/STAT yolakları ve NF-κB, C/EBP β ve NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin hedeflenmektedir. Bilinen FDA onaylı senomorfik ilaçlar, Metformin, Ruxotinilib, Kortizol Kortikosteron ve doğal bileşikler olan Rapamisin, Resveratrol ve Apigenin bileşikleridir.

KAYNAKLAR

Acar Burak Mustafa. (2015). Genç Ve Senesent Mezenkimal Kök Hücre Sekretomlarının Kanser Hücre Hatlarına Etkilerinin İncelenmesi.

Ahumada-Castro, U., Puebla-Huerta, A., Cuevas-Espinoza, V., Lovy, A., & Cardenas, J. C. (2021). Keeping zombies alive: The ER-mitochondria Ca2+ transfer in cellular senescence. In Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research (Vol. 1868, Issue 11). https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2021.119099

Al-Shabbani, N. (2015). Detection Of Human Papilloma Virus (Type 16 And 18) In Cytological Samples In Patients With Lung Cancer. An Evaluation By Chromogenic In Situ Hybridization Technique. Redox Biology, 5. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.09.019

Ayan, F. (2023). Investıgatıon Of The Effect Of Senescence On Antıoxıdant Responses For Mg-63 (Human Osteosarcoma) And Mc3t3-E1 (Mouse Pre-Osteoblast) Cell Lınes The Graduate School Of Natural And Applıed Scıences Of Atılım Unıversıty A Master Of Scıence In The Department Of Chemıcal Engıneerıng February 2023.

Binen, T. Y., & Nur Özcan, E. E. (2021). Hücresel Yaşlanma.

Bozalan Habibe. (2022). N-Asetil-Sistein (Nac) Uygulanmış Fare Modelinde Eklem Bağ Doku Fibroblastlarının Senesens Ve Apoptoz Durumlarının Değerlendirilmesi.

Da Silva-Álvarez, S., Picallos-Rabina, P., Antelo-Iglesias, L., Triana-Martínez, F., Barreiro-Iglesias, A., Sánchez, L., & Collado, M. (2019). The development of cell senescence. In Experimental Gerontology (Vol. 128). https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110742

Demir İmral Elif. (2022). Astrosit Hücrelerinde İndüklenen Senesens Üzerine Metforminin Etkisi.

Günaydın Zeynep. (2022). Nac (N-Asetilsistein) Kullanan Ve Kullanmayan Fare Modelinde Adipoz Doku Orijinli Mezenkimal Kök Hücrelerin Senesense Olan Yatkınlıklarının Belirlenmesi.

Kargıoğlu, E. (2022). A549 Kanser Hücrelerinde Kemoterapötiklerle İndüklenen Senesenste Teofilinin Sekretom Gelişimi Üzerindeki Etkisi.

Nugent, C., Berdine, G., & Nugent, K. (2018). The undead in culture and science. Baylor University Medical Center Proceedings, 31(2). https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1441216

Scudelları, M. (2017). To stay young,kill zombies.

Şentürk, G. H. (2018). Characterization of Androgen Receptor Variant Induced Senescence in Prostate Cancer.

BÖLÜM 6

AKCİĞER KANSERİ TEDAVİSİNDE FOTODİNAMİK TEDAVİ

Dr. Öğr. Üyesi Metin ÇALIŞKAN[1]
Doç. Dr. Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN[2]

[1] Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9243-4943
[2] Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-8464-5487

Günümüzde kanser dünya çapında en önde gelen ölüm sebeplerinden biridir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde kansere bağlı ölümlerin en önde gelen nedeni ise akciğer kanseridir (1). Tüm akciğer kanseri vakalarının %80 ila %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) iken geri kalanı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olarak isimlendirilir (2). KHDAK histolojik olarak iki ana alt tip olan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomdan oluşmakta ve epitel kökenli pulmoner nöroendokrin hücrelerden oluşan, metastaz yapma ve hızla büyüme eğilimi gösteren KHAK'tan hem fenotipik hemde histolojik olarak farklık göstermektedir. (3,4)

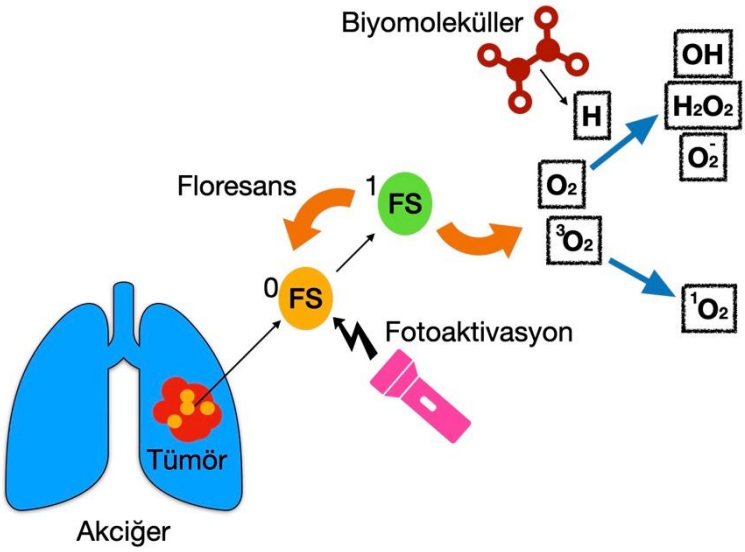
Akciğer kanserinin altında yatan sebepler arasında en önde sigara kullanımı ve maruziyeti gelmektedir. Ayrıca çevresel ve mesleki maruziyetler, radyasyon, viral enfeksiyonlar, beslenme, cinsiyet ve kalıtsal faktörler etyolojide rol oynamaktadır (5). Hastaların büyük çoğunluğu tanı esnasında ileri evrelerde tespit edilmektedir (6) Lokal ileri KHDAK tanısı alan hastaların ortalama sağ kalımı 10-17 ayken metastatik olgularda ortalama sağ kalım sadece 6-9 ayla sınırlı kalmaktadır (7). KHAK tanısı alan olguların ise %10'dan daha azı 5 yıllık sağkalıma ulaşabilmektedir (8).

Erken evere KHDAK olgularda altın standart tedavi cerrahi müdaheledir (9). Cerrahi müdahelenin mümkün olmadığı erken evre olgularında radyoterapi önerilmektedir (10). Radyoterapi akciğer kanseri olgularında palyatif ve küratif tedavi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca cerrahi müdahele sonrası nüksü engellemek üzere adjuvan terapi olarak kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır (11). Kemoterapi, akciğer kanseri için sistemik bir tedavi seçeneğidir ve küçük hücreli akciğer kanserinin birinci ve ikinci basamak tedavisinde standarttır (12). Ayrıca epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gibi belli genetik mutasyonları içeren sınırlı hasta popülasyonları için hedefe yönelik tedavi seçeneği (13) ve yine sınırlı hasta popülasyonunda mümkün olan programlanmış ölüm ligandı 1 ve 2 (PD-L1 ve PD-L2) reseptörlerini inhibe ederek çalışan bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi seçeneği mevcuttur (12,14). Ancak tüm bu bahsedilen tedavilerin normal hücreler üzerine oluşturdukları sitotoksisite, yüksek sistemik yan etkiler, tedaviye direnç ve oluşan nüks daha etkili ve alternatif tedavilere ihtiyacı artırmaktadır.

Fotodinamik terapi (FDT), kapsamlı olarak araştırılan, yeterince kullanılmayan bir akciğer kanseri tedavisi şeklidir. FDT'nin çok sayıda klinik çalışmada etkili bir kanser tedavisi stratejisi olduğu ve ameliyat edilemeyen kanser hastalarında yaşam kalitesini ve sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (15).

1900'lü yılların başlarında Oscar Raab'ın akridin boyasının ışıkla kombine edildiğinde sitotoksisiteyi indüklenebileceğini göstermesi ardından Von Tappeiner ve Jesionek'in bazal hücreli karsinom hastalarında eozin ve beyaz ışık uygulamasının başarılı sonuçlar vermesi fotodinamik tedavinin miladını oluşturmuştur (16). Meyer-Betz, hematoporfirin aracılı FDT'nin ilk insan denemesini gerçekleştirerek hematoporfirinin neoplastik dokuya spesifik lokalizasyonunu ve floresan özelliklerinden dolayı tümör oluşumunu tetiklediğini gösterilmiştir. Porfirinler ve porfirin türevlerini kullanan FDT'nin intravenöz enjeksiyon sonrası çeşitli tümörlerde lokalize olma yeteneği uzun yıllardır bilinmektedir (16,17). Klinik FDT uygulaması hematoporfirin türevi (HpD) bileşiğinin (Photofrin®) ticari olarak kullanılmaya başlaması ardından 1993 yılında çeşitli ülkelerde erken ve ileri evre akciğer kanseri tedavisi için onaylanmıştır. 1998 yılında erken evre akciğer kanseri için Amerika Birleşik Devletlerinde FDA onayını almıştır. FDT'nin akciğer kanseri için klinik bir tedavi olarak onaylanmasından bu yana, hem sebep olduğu birkaç küçük yan etkinin bertaraf edilmesi hem de tedaviyi optimize etmek ve mekanizmayı daha anlamak üzere farklı ışığa duyarlaştırıcılar ve ışık kaynakları araştırılmaya devam edilmiştir.

FDT, modern iyonlaştırıcı olmayan radyasyon tedavisinin invaziv olmayan bir şeklidir. Aktif veya pasif birikim yoluyla kanserli hücreler ve doku tarafından tutulan ışığa duyarlı bir bileşiğin yani fotosensitizerin lokal veya sistemik uygulaması, tek dalga boyundaki aktivasyon ışığıyla birlikte etki göstermesi bu tedavinin temelini oluşturur (18). Fotosensitier molekülleri uygun dalga boyundaki ışığı emerek, kanserin seçici olarak yok edilmesine yol açan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin aktivasyon süreçlerini başlatır (18,19). Temel durum fotosensitizer, foton absorpsiyonu yoluyla uyarılmış singlet durumuna uyarıldığında serbest radikaller oluşur. Uyarılmış singlet durum daha sonra sistemler arası geçiş yoluyla çevredeki moleküllerle etkileşime giren üçlü duruma dönüştürülür. Fotosensitizer, yakınındaki indirgeyici bir molekülden bir elektron ayırdığında ROS, moleküler oksijenle doğrudan etkileşime girdiğinde singlet oksijen üretir (20). Zararsız olan PS yalnızca doğrudan aydınlatma yoluyla etkinleştirilmesiyle lokal doku tahribatına neden olması yan etkileri önemli ölçüde azaltmaktadır. FDT'nin temel faydası, tümör bölgesinin yüksek seçiciliğidir (21,22).



Şekil 1. Fotodinamik Tedavi mekanizması

Bulgulara göre, organel hasarının türü ve buna bağlı olarak hücre ölümü mekanizması, fotosensitizer lokalizasyonu yoluyla belirlenir (23). Fotosensitizer, mitokondri, lizozomlar, endoplazmik retikulum (ER), plazma zarı, Golgi aygıtı ve sitoplazma dahil olmak üzere hücre içindeki çeşitli organellerde bulunabilir. Ayrıca klinik olarak fotosensitizer, damarların kapanmasını etkileyebilir ve bir bağışıklık tepkisini aktive edebilir. Bu, apoptoz, otofaji ve nekroz dahil olmak üzere çeşitli hücre ölümü mekanizmalarına yol açabilir (24). Ayrıca, FDT'den zarar gören hücreler, sitokinler üreten lökosit kemotaksisinin aktivasyonu yoluyla bağışıklık sistemini tetiklemektedir. Hasar görmüş hücreler, tehlikeyle ilişkili moleküler modelleri veya endojen sinyalleri vasküler sisteme salarak doğuştan gelen inflamatuar hücreleri toplar (25). Böylece FDT uyarlanabilir bağışıklık sisteminin aktivasyonundan kaynaklanan uzun süreli bir antitümör bağışıklığına, tümör metastazını kontrol etmeye ve FDT'yi takiben kanser nüksünün önlenmesine yardımcı olmaya hizmet etmektedir (26).

Akciğer kanserine yönelik ilk endoskopik FDT prosedürü, 1980 yılında 13 akciğer kanseri vakası ve bir ciddi atipik skuamöz metaplazi vakasında gerçekleştirilmiştir. Bir hastanın tümör kitlesinin gerilediği ve tedaviden 16 ay sonra tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir. Atipik skuamöz metaplazisi olan hastanında tam iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (27).

İkinci FDT prosedürü, 59 yaşında erken evre skuamöz hücreli karsinomu olan ve kardiyopulmoner fonksiyonun zayıf olması nedeniyle ameliyat edilemeyen bir hasta üzerinde uygulanmıştır. FDT uygulaması ardından lezyonun bir hafta içinde kaybolduğu ve hastanın 5 yıldan fazla bir süre hastalıksız kaldığı bildirilmiştir (28).

Endobronşiyal tümörlerin çeşitli evreleri (I-IV) için kombine yüksek doz hızlı brakiterapi ve FDT'nin iyi tolere edildiği ve kabul edilebilir morbidite ile uzun süreli lokal kontrol sağlayabildiği gösterilmiştir (29).

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi başarısızlığının ardından, fotofrin kullanılarak tedavi edilen evre II-IV inatçı bronşiyal akciğer kanserinde tedaviye cevap oranının %86,7 ve ortalama tümör yüzdesinin de azaldığı bildirilmiştir (30).

Radachlorin® aracılı FDT'nin ileri KHDAK da kullanılması, tedavi sonrası %70'lik 1 yıllık hayatta kalma oranıyla tedavinin etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir (31).

2-[1-heksiloksietil]-2-devinil pirofeoforbit-a kullanılarak yapılan FDT'nin, 6 ayda %72,7'lik tam yanıt ile KHDAK olgularında güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (32).

FDT'nin diğer akciğer kanseri tedavisi yöntemlerine göre non-invaziv olması, daha fazla hedef spesifikliği, yakındaki sağlıklı dokulara daha az zarar vermesi ve bir bütün olarak vücut üzerinde ihmal edilebilir yan etkiler dahil olmak üzere özellikle geleneksel cerrahi rezeksiyona göre çeşitli avantajları bulunmaktadır. FDT uygulanması basit bir yöntemdir. Ayakta tedavi ortamında yapılabilir ve iyileşme sonrasında herhangi bir yara izi bırakmaz. Kemoterapi ve radyoterapi, fotosensitizerler ve görünür ışık kaynaklarından çok daha toksiktir. Radyasyon, kemoterapi ve fototermal tedavinin tümü FDT ile birlikte kullanılabilir.

Akciğer kanserine yönelik diğer tedaviler gibi FDT'nin de dezavantajları vardır. FDT, kullanılan fotosensitizerin türü, dozu, uygulanması, toplam ışık dozu, akıcılık oranı ve ortamdaki oksijen konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlerden büyük ölçüde etkilenir (33). Fotosensitizerin normal hücrelere spesifik olmayan alımı olumsuz sonuçlara yol açabilir. Fotosensitizer, FDT tedavisinin bir sonucu olarak akciğer damar yapısında ve dokusunda lokalize olduğunda, normal akciğer hücreleri üzerinde benzer bir etkiye sahip olabilir, sağlıklı dokuyu tahrip edebilir ve istenmeyen yan etkilere neden olabilir (34).

FDT'nin bir diğer yan etkisi olarak ışığa duyarlılık söylenebilir. Genellikle hafif ila orta şiddettedir ve tedavi gerektirmez. Enjeksiyon bölgesinde lokalize

şişlik olarak ortaya çıkan sistemik immün yanıtda sıklıkla FDT tedavisini takiben görülür. Tümör damar yapısındaki değişiklikler, FDT'nin neden olduğu inflamasyonun erken bir göstergesidir (35).

Deneysel araştırmalarda fotosensitizer dozları belirlenmiştir, ancak fotosensitizerin ve ışığın nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda klinik bir anlaşmaya varılamamıştır. Dozajın yaygın olarak kabul edilen bir tanımı da mevcut değildir. Standartlaştırılmış protokoller kullanarak en yüksek yanıt oranlarına ulaşmak mümkün değildir çünkü optimal fotosensitizer ve ışık dozlarının yanı sıra ilaç-ışık zaman aralığı da vakadan vakaya farklılık gösterebilir.

Sonuç olarak FDT ile akciğer kanseri tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, ilaç spesifikliği ve lokalizasyonunun yanı sıra ışık verme yöntemleri de dahil olmak üzere geliştirilebilecek bazı sınırlamalar ve küçük yan etkiler hala mevcuttur. Penetrasyonun arttırılması için belirli bir nanopartikül platformuna konjuge fotosensitizerler geliştirilebilir. Ayrıca antikor yapıları, monoklonal antikorlar veya küçük molekül inhibitörleri gibi spesifik reseptör bazlı dedektörlerle donatılmış nanoplatformlar, fotosensitizerin akciğer kanseri hücrelerine verilmesine yardımcı olabilir. Mevcut akciğer kanseri tedavi seçeneklerinin, tedaviye dirençle sonuçlanabilecek olumsuz yan etkileri olduğu gösterilmiştir. FDT daha önce minimal invaziv akciğer kanseri olan hastaları, özellikle de erken evre santral akciğer kanseri olan hastaları tedavi etme yeteneğini göstermiştir. FDT tek başına veya akciğer kanserine yönelik diğer tedavilerle kombinasyon halinde de kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. Ca Cancer J Clin, 73(1), 17-48.

2. Araujo, L.H., et al., Ch. 69 - Cancer of the Lung: Non-small cell lung cancer and small cell lung cancer, in Abeloff's Clinical Oncology. 6th ed. 2020, Elsevier: Philadelphia, Pa.

3. Park, K-S., Liang, M-C., Raiser, D. M., Zamponi, R., Roach, R. R., Curtis, S. J., et al. (2011). Characterization of the cell of origin for small cell lung cancer. Cell cycle 10 (16), 2806–2815. doi:10.4161/cc.10.16.17012

4. Ko, J., Winslow, M. M., and Sage, J. (2021). Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. EMBO Mol. Med. 13 (1), e13122. doi:10.15252/emmm.202013122

5. Leiter, A., Veluswamy, R. R., & Wisnivesky, J. P. (2023). The global burden of lung cancer: current status and future trends. Nature Reviews Clinical Oncology, 20(9), 624-639.

6. Guerrini, S., Del Roscio, D., Zanoni, M., Cameli, P., Bargagli, E., Volterrani, L., et al. (2022). Lung cancer imaging: Screening result and nodule management. Int. J. Environ. Res. Public Health 19 (4), 2460. doi:10.3390/ijerph19042460

7. Simone II, C. B., & Jones, J. A. (2013). Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. Annals of palliative medicine, 2(4), 17888-17188.

8. Torres-Durán, M., Curiel-García, M. T., Ruano-Ravina, A., Provencio, M., Parente- Lamelas, I., Hernández-Hernández, J., et al. (2021). Small-cell lung cancer in never- smokers. ESMO Open 6 (2), 100059. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100059

9. Hartwig, M. G., and D'Amico, T. A. (2010). Thoracoscopic lobectomy: The gold standard for early-stage lung cancer? Ann. Thorac. Surg. 89 (6), S2098–S2101. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.102

10. Baker, S., Dahele, M., Lagerwaard, F. J., and Senan, S. (2016). A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. Radiat. Oncol. 11 (1), 1–14. doi:10.1186/s13014-016-0693-8

11. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. 2019.

12. Yang, S., Zhang, Z., and Wang, Q. (2019). Emerging therapies for small cell lung cancer. J. Hematol. Oncol. 12 (1), 47–11. doi:10.1186/s13045-019-0736-3

13. Fois, S. S., Paliogiannis, P., Zinellu, A., Fois, A. G., Cossu, A., & Palmieri, G. (2021). Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. International journal of molecular sciences, 22(2), 612.

14. Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D-W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J-Y., et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet 387 (10027), 1540–1550. doi:10.1016/S0140-6736(15)01281-7

15. Wang, K., Yu, B., and Pathak, J. L. (2021). An update in clinical utilization of photodynamic therapy for lung cancer. J. Cancer 12 (4), 1154–1160. doi:10.7150/jca.51537

16. Cengel, K. A., Simone, C. B., and Glatstein, E. P. D. T. (2016). Pdt: What's past is prologue. Cancer Res. 76 (9), 2497–2499. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0927

17. Hamblin, M. R. (2020). Photodynamic therapy for cancer: what's past is prologue. Photochem. Photobiol. 96 (3), 506–516. doi:10.1111/php.13190

18. Castano, A. P., Demidova, T. N., and Hamblin, M. R. (2004). Mechanisms in photodynamic therapy: Part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 1 (4), 279–293. doi:10.1016/S1572- 1000(05)00007-4

19. Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., et al. (2018). Photodynamic therapy–mechanisms, photosensitizers and combinations. Biomed. Pharmacother. 106, 1098–1107. doi:10.1016/j.biopha. 2018.07.049

20. Benov, L. (2015). Photodynamic therapy: Current status and future directions. Med. Princ. Pract. 24 (1), 14–28. doi:10.1159/000362416

21. Dos Santos, A. F., Inague, A., Arini, G. S., Terra, L. F., Wailemann, R. A., Pimentel, A. C., et al. (2020). Distinct photo-oxidation-induced cell death pathways lead to selective killing of human breast cancer cells. Cell Death Dis. 11 (12), 1–12. doi:10. 1038/s41419-020-03275-2

22. Wang, K., Yu, B., and Pathak, J. L. (2021). An update in clinical utilization of photodynamic therapy for lung cancer. J. Cancer 12 (4), 1154–1160. doi:10.7150/jca.51537

23. Tsubone, T. M., Martins, W. K., and Baptista, M. S. (2019). Focus: Organelles: Identifying specific subcellular organelle damage by photosensitized oxidations. Yale J. Biol. Med. 92 (3), 413–422.

24. Mroz, P., Yaroslavsky, A., Kharkwal, G. B., and Hamblin, M. R. (2011). Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. Cancers 3 (2), 2516–2539. doi:10. 3390/cancers3022516

25. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., et al. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 9 (6), 7204–7218. doi:10.18632/oncotarget.23208

26. Nath, S., Obaid, G., and Hasan, T. (2019). The course of immune stimulation by photodynamic therapy: Bridging fundamentals of photochemically induced immunogenic cell death to the enrichment of T-cell repertoire. Photochem. Photobiol. 95 (6), 1288–1305. doi:10.1111/php.13173

27. Hayata, Y., Kato, H., Konaka, C., Ono, J., and Takizawa, N. (1982). Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. Chest 81 (3), 269–277. doi:10.1378/chest.81.3.269

28. Kato, H., Konaka, C., Kawate, N., Shinohara, H., Kinoshita, K., Noguchi, M., et al. (1986). Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. Chest 90 (5), 768–770. doi:10.1378/chest.90.5.768

29. Weinberg, B. D., Allison, R. R., Sibata, C., Parent, T., and Downie, G. (2010). Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC). Photodiagnosis Photodyn. Ther. 7 (1), 50–58. doi:10.1016/j. pdpdt.2009.12.002

30. Cai, X-j., Li, W-m., Zhang, L-y., Wang, X-w., Luo, R-c., and Li, L-b. (2013). Photodynamic therapy for intractable bronchial lung cancer. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 10 (4), 672–676. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.08.002

31. Ji, W., Yoo, J-w., Bae, E. K., Lee, J. H., and Choi, C-M. (2013). The effect of Radachlorin® PDT in advanced NSCLC: A pilot study. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 10 (2), 120–126. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.01.004

32. Dhillon, S. S., Demmy, T. L., Yendamuri, S., Loewen, G., Nwogu, C., Cooper, M., et al. (2016). A phase I study of light dose for photodynamic therapy using 2-[1-hexyloxyethyl]-2 devinyl pyropheophorbide-a for the treatment of non–small cell carcinoma in situ or non–small cell microinvasive bronchogenic carcinoma: A dose ranging study. J. Thorac. Oncol. 11 (2), 234–241. doi:10.1016/j.jtho.2015.10.020

33. Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., et al. (2011). Photodynamic therapy of cancer: An update. Ca. Cancer J. Clin. 61 (4), 250–281. doi:10.3322/caac.20114

34. Van Straten, D., Mashayekhi, V., De Bruijn, H. S., Oliveira, S., and Robinson, D. J. (2017). Oncologic photodynamic therapy: Basic principles, current clinical status and future directions. Cancers 9 (2), 19. doi:10.3390/cancers9020019

35. Hwang, H. S., Shin, H., Han, J., and Na, K. (2018). Combination of photodynamic therapy (PDT) and anti-tumor immunity in cancer therapy. J. Pharm. Investig. 48 (2), 143–151. doi:10.1007/s40005-017-0377-x

BÖLÜM 7

AİLE PLANLAMASI VE ÖNEMİ

Öğr. Gör. Sümeyye AHİ[1]
Arş. Gör. Nihal KARSLI DURMAZ[2]

[1] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0003-0995-6714
[2] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0002-1132-7418

"Kendi bedenine sahip olmayan ve kendi bedenini kontrol edemeyen bir kadın özgür değildir. Ve hiçbir kadın bilinçli olarak anne olup olmamayı seçene kadar kendine özgürüm dememelidir."

Margeret Sanger

Aile Planlaması Nedir?

Aile planlaması, kişilerin istedikleri kadar çocuğa istedikleri zaman sahip olmalarına, istenmeyen gebeliklerin önlenmesine, çocuk sahibi olmak isteyen kişilerin ise çocuk sahibi olmalarına yardımcı olan uygulamaya verilen isimdir.

Aile Planlamasının Amacı Nedir?

- ✓ Eşlere aile planlamasını tanıtmak ve yöntemler hakkında bilgi vermek
- ✓ İstenmeyen gebeliklerin önüne geçilerek yasa dışı ve güvenli olmayan yollarla yapılacak olan düşükler ve doğum kaynaklı ölümleri engellemek
- ✓ Gebelikleri anne sağlığı için 18-35 yaş aralığında planlanmasını sağlama
- ✓ Eşlerin istedikleri sayıda istedikleri zaman çocuk sahibi olabilmelerini sağlamak
- ✓ Planlı gebelik için bireyleri gebeliğe hazırlama
- ✓ Eşleri üreme sağlığı hakkında eğitim vermek
- ✓ Eşlerin sağlıklı cinsel yaşamalarının devamlılığına destek olma
- ✓ Gebelik isteyen ancak olmayan infertil çiftlere yardımcı olmak
- ✓ Eşlerin aile planlaması yöntemlerine kolay ulaşmalarının sağlama
- ✓ Nüfus artışının kontrolünü sağlama

Aile Planlaması Hizmet Sunumu

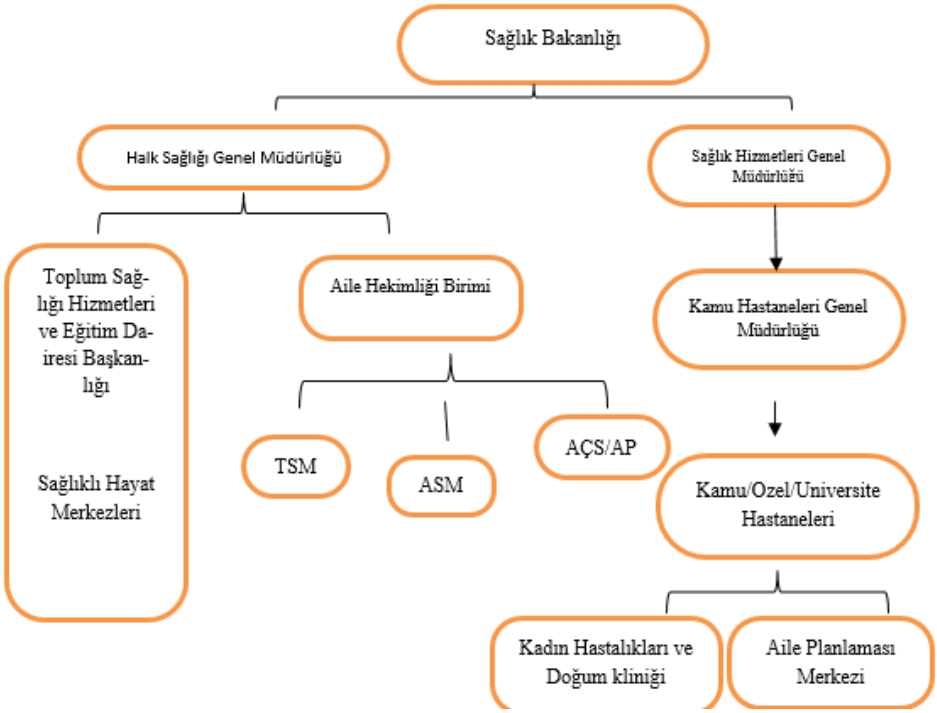
Türkiye'de aile planlaması hizmetleri; Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü koordinatörlüğünde devlet ve özel sağlık kuruluşlarında sunulmaktadır. Ayrıca aşağıda belirtilen kurumlar direk veya dolaylı yoldan aile planlaması hizmeti sunmaktadır.

- ✓ Üniversiteler
- ✓ Yerel yönetimler

- ✓ Sosyal Sigortalar Kurumu
- ✓ Eczaneler
- ✓ Özel hekim muayenehaneler
- ✓ Gönüllü kuruluşlar
- ✓ Gönüllü dernekler

Türkiye'de aile planlamasına yönelik hizmet sunum organizasyonu şekil-1'de verilmiştir.

Şekil-1. Türkiye'de Aile Planlamasına Yönelik Hizmet Sunum Organizasyonu



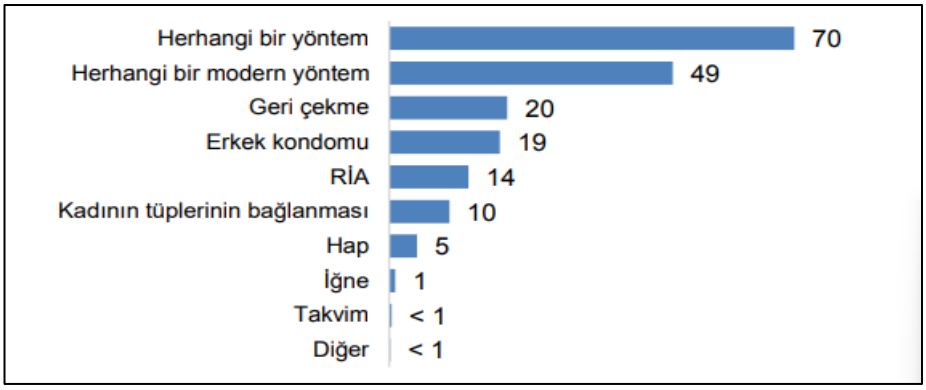
Kaynak: Çal, A., Bahar, Z. Doğurganlığın Düzenlenmesi (Ed. Ayşe Çal, Zeynep Ölçer). Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Hizmetleri. Vize Yayıncılık.Ankara. 2021. Ss. 1-19.

Türkiye'de Aile Planlamasının Durumu

Türkiye'de TNSA 2018 verilerine göre; modern aile planlaması yöntemi bilme oranı tüm kadınlarda %97, halen evli olan kadınlarda%99'dur. Buna karşın gebelikten korunmak için herhangi bir yöntem kullanan kadın oranı %70'dir. Bu kadınların en yaygın kullandığı üç yöntem sırası ile geri çekme (%20), erkek

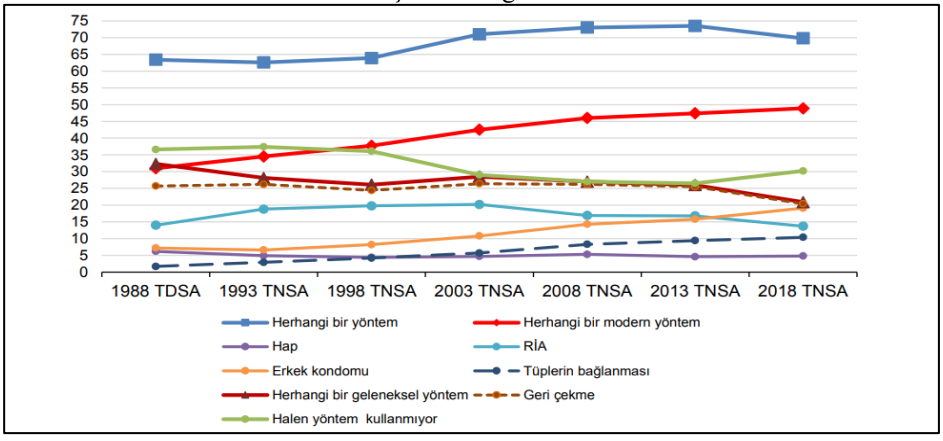
kondomu (%19), RIA (%14)'dır (Tablo 1). 2013 ve 2018 TNSA verisi karşılaştırıldığında halen evli kadınlarda yöntem kullanım oranı dört birim azalışla %74'ten %70'e inmiştir. Bu düşüşün sebebi geri çekme ve RIA kullanım oranlarındaki düşüştür. Modern yöntem kullanım oranı ise iki birimlik artış ile %47'den %49'a yükselmiştir (Tablo 2). Bunun sebebi ise erkek kondomu kullanım oranlarının artmasıdır. Eşler aile planlaması yöntem temini için genellikle kamu sektörünü (%52) tercih etmektedir. Halen evli kadınların %12'si ihtiyacı olduğu halde aile planlaması yöntemlerini kullanamamaktadır (Tablo 3).

Tablo 1. 5-49 yaş grubu halen evli kadınlar arasında gebeliği önleyici yöntem kullanım oranları/TNSA-2018



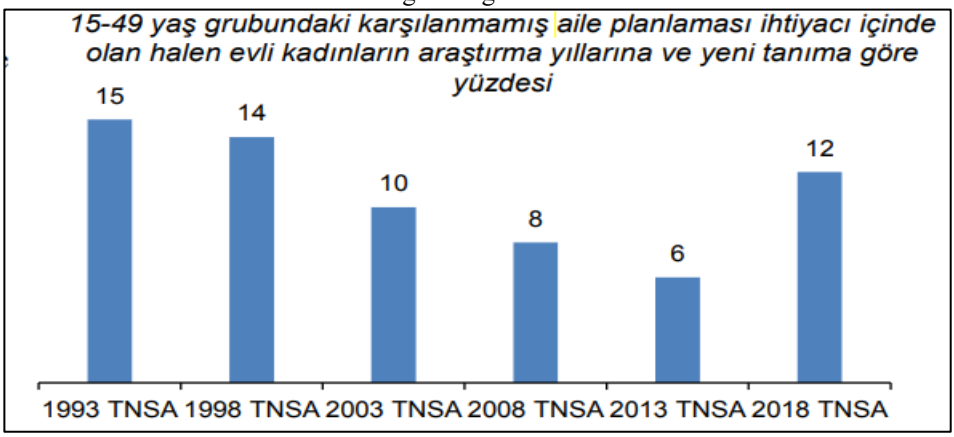
Kaynak: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları, 2018

Tablo 2. Halen evli kadınlar arasında gebeliği önleyici yöntem kullanımının zaman içindeki dağılımı



Kaynak: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları, 2018

Tablo 3. Halen evli kadınlar arasında karşılanmamış aile planlaması ihtiyacının yıllara göre dağılımı

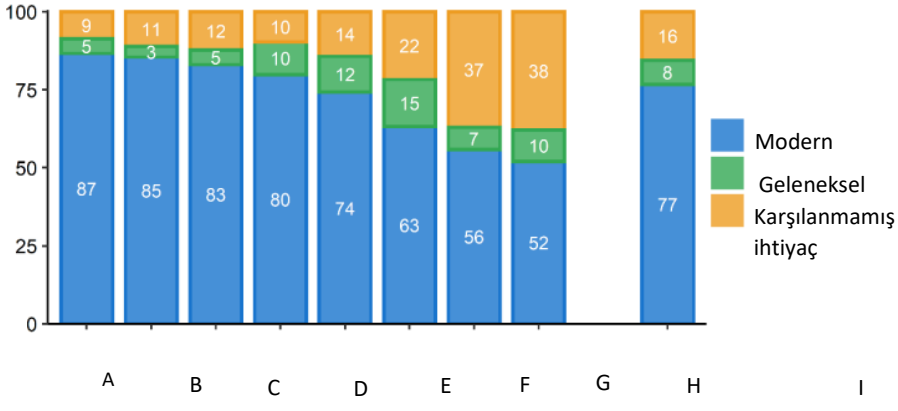


Kaynak: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları, 2018

Dünyada Aile Planlamasının Durumu

Dünya genelinde yaklaşık iki milyon kadın 15-49 yaş grubundadır. Bu kadınların yaklaşık yarısı modern aile planlaması yöntemi kullanmaktadır. 1990 yılından bu yana modern yöntem kullanım oranları neredeyse iki katına çıkmıştır. Fakat hala 164 milyon kadın aile planlaması ihtiyacını karşılayamamaktadır. Bölgeler arasında modern yöntem kullanım oranları incelendiğinde en yüksek oranın Doğu ve Güneydoğu Asya (%87), en düşük oranın ise Okyanusya çıkarılmış Avusturalya ve Yeni Zelanda (%52) olduğu görülmektedir. Dünya ortalaması ise %77'dir. Geleneksel yöntem kullanım oranlarının en yüksek olduğu bölge Kuzey Afrika ve Batı Asya (%15)'dır. Karşılanmamış aile planlaması ihtiyacının olduğu bölgeler Sahra altı Afrika (%37) ve Okyanusya çıkarılmış Avusturalya ve Yeni Zelanda (%38)'dır (Tablo 4).

Tablo 4. Dünya genelinde 15-49 yaş aralığında modern ve geleneksel yöntem kullanımı ile karşılanmamış aile planlaması ihtiyacının dağılımı (%)



A: Doğu ve Güneydoğu Asya, B: Avusturalya ve Yeni Zelanda, C: Latin Amerika ve Karayipler, D: Avrupa ve Kuzey Amerika, E: Merkez ve Güney Asya, F: Kuzey Afrika ve Batı Asya, G: Sahra altı Afrika, H: Okyanusya çıkarılmış Avusturalya ve Yeni Zelanda, I: Dünya

Kaynak: United Nations, World Family Planning 2022, Meeting the changing needs for family planning: Contraceptive use by age and method. Newyork, 2022.

Aile Planlamasının Önemi

Aile planlaması hizmetleri temel sağlık hizmetleri bünyesinde yer alan ve yeterli kullanıldığında toplum için pek çok sağlık ve sosyal yararları olan önemli bir konudur.

Aile Planlamasının Anne Sağlığı İçin Yararları

Eşlerin istemediği gebelikleri önleyerek cinsel yaşamlarının daha sağlıklı olmasını sağlar. Anne ölümüne sebep olabilecek; uygun olmayan koşullarda düşük yapma, gebelik doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar gibi durumları azaltır. Kadınların gebelikten kaynaklı tükenmişlik sendromuna girmelerine engel olur. Adolesan gebelikler önlenmiş olur. Gebeliklerin 18-35 yaş arasında olmasını sağlayarak oluşabilecek riskleri önler. Aşırı doğurganlığı önler. Annenin fiziki ve ruhsal iyilik halini sağlar. Aile planlaması yöntemi olarak kondom kullanıldığında hem erkek hem kadın cinsel yolla bulaşan hastalıklardan da korunmuş olurlar. Gebeliğin getirmiş olduğu anemi, beslenme bozukluğu diyabet, hipertansiyon ve jinekolojik yakınmaları azaltır. Toplumda sağlıklı anne sayısı artar. Kadınların gebelik sebebiyle iş kaybına uğramasına engel olur.

Aile Planlamasının Çocuk Sağlığı İçin Önemi

Annenin gebelik, doğum ve doğum sonu süreçte yaşamış oldukları komplikasyon çocuk sağlığını da etkilemektedir. Bu doğrultuda eşlerin aile planlaması yöntemlerini kullanmalarının çocuk sağlığı için avantajları şu şekilde sıralanabilir.

- ✓ İntrauterin, bebek ve çocuk ölümlerinde azalmalar görülür. Böylelikle perinatal mortalite hızı, bebek ölüm hızı ve beş yaş altı ölüm hızında azalmalar meydana gelir.
- ✓ 35 yaş üzeri gebelikler engelleneceği için bebeklerde konjenital anomalilerin oranı azalmış olacaktır.
- ✓ Riskli grup olan düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematür bebekler ve intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin oranı azalmış olacaktır.

- ✓ Ailede yeterli sayıda çocuğa sahip olduğunda onlara daha fazla zaman ayırabilecektir. Bu durum onların fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden gelişimine olumlu katkı sunacaktır.
- ✓ Ailelerin çocuklarının yeterli ve dengeli beslenmelerini sağlayacaktır.
- ✓ Çocuklarda oluşabilecek kardeş kıskançlığı, anne sütü alamama, kalabalık ortamda yaşama sonucu bulaşıcı hastalık görülme sıklığında artış gibi durumlar daha az görülecektir.
- ✓ Çocukların zekâ düzeyini olumlu etkileyecektir.

Aile Planlamasının Toplum Sağlığı Açısından Önemi

Annenin sağlıklı olması beraberinde toplumun sağlıklı olmasını getirecektir. Toplumun sağlıklı olması ülkeyi hem ekonomik hem de kalkınmışlık olarak olumlu etkileyecek bir durumdur. İstenmeyen gebelikler engellenerek daha huzurlu bir aile ortamı oluşması mümkündür. Toplumdaki kişi sayısının niceliği değil niteliğinin de artmasına katkı sunarak ülke genelinde hızlı ve sağlıksız nüfus artışı önlenmiş olur. Bu durum kişi başına düşen milli geliri arttırır. Refah içinde yaşam ile bireylerin içe ve dışa göç oranları azalmış olur. Bireylerin istedikleri zaman gebeliğini planlamaları ile iş kaybını önlenir. Toplumun genel olarak konut, sağlık, eğitim ve beslenme harcamaları azalmış olur. Anne, bebek ve beş yaş altı ölümler azalacağı için ülkemiz, sağlık göstergeleri sıralamalarında üst sıralara taşınır. Kombine oral kontraseptif ve kondom gibi bazı aile planlaması yöntemlerinin kontraseptif özelliğinin yanı sıra çeşitli kanser türlerine ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlanmış olur. Yaşam alanlarımızda belirli doğal kaynaklar vardır. Bu doğal kaynakların azalması veya tamamen yok olması insanlar arasında savaşlara sebep olacaktır. Bu nedenle nüfus yoğunluğunun azalması beraberinde sürdürülebilir bir çevre elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Aksu H. (2022). Aile planlaması danışmanlığı. (1. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Turan Z. (2021). Üreme sağlığı ve aile planlamasına giriş. (Ed. Mehtap Omaç Sönmez, Zekiye Turan), Üreme sağlığı ve aile planlaması içinde (246-256). Ankara: Nobel Yayıncılık.

United Nations (2022). World Family Planning 2022, Meeting the changing needs for family planning: Contraceptive use by age and method. Newyork, UN.

Çal A., Bahar Z. (2021). Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Hizmetleri. (Ed. Ayşe Çal, Zeynep Ölçer), Doğurganlığın Düzenlenmesi içinde (1-19). Ankara: Vize Yayıncılık.

Ahi S, Borlu A. (2021). Bir Üniversite Hastanesinde Doğan Bebeklerde Düşük Doğum Ağırlığı ve Doğum Kiloları ile İlişkili Faktörler. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(3), 140-150.

Ahi S, Borlu A, Balcı E ve ark. (2019). Bebek Dostu Bir Hastanede Doğum Yapan Annelerin Doğumdan Sonra İlk Bir Saatte Emzirmeye Başlama Durumları ve İlişkili Faktörler. Ahi Evran Medical Journal, 3(2), 41-47.

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK.

Htay, ZW, Kiriya J, Sakamoto JL et al. (2023). Association Between Women's Empowerment and Unmet Family Planning Needs in Low-and Middle-Income Countries in Southeast Asia: A Cross-Sectional Study. Women's Reproductive Health, 1-16.

Boamah-Kaali, EA, Ruiter RA, Rodriguez MJ et al. (2023). "Family Planning Is Not a Bad Thing": A Qualitative Study of Individual Level Factors Explaining Hormonal Contraceptive Uptake and Consistent Use Among Adolescent Girls in the Kintampo Area of Ghana. Women's Reproductive Health, 10(2), 201-221.

Gavas E, İnal S. (2019). Türkiye'de kadınların aile planlaması yöntemleri kullanma durumları ve tutumları: Sistematik derleme. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi, 1(2), 37-43.

Kodaz, ND, Altuntuğ K, Emel E. (2018). Aile Planlaması Yöntemlerinde Güncel Gelişmeler. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 4(1), 109-130.

Afshari M, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M. (2021). Oral contraceptives and hypertension in women: results of the enrolment phase of Tabari Cohort Study. BMC Women's Health, 21(1), 224.1-7.

Hatipoğlu H. (2022). Peridontal Durum ve Oral Kontraseptifler: Güncel Bir Bakış. Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi, 3(3), 30-36.

Çekici A, Balcı N. (2020). Oral kontraseptifler ve periodontal dokular üzerine olan etkisi. (Ed. Elif Ünsal), Kadın hastada periodontal tedavi içinde (41-45). İstanbul: Türkiye Klinikleri yayınevi.

Brunie A, Stankevitz K, Nwala AA, et al. (2021). Expanding long-acting contraceptive options: a prospective cohort study of the hormonal intrauterine device, copper intrauterine device, and implants in Nigeria and Zambia. The Lancet Global Health, 9(10), 1431-1441.

Cengizhan SÖ, Karslı Durmaz N. (2023). Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Gebelik. (Ed. Halime Aydemir). İç Hastalıkları ve Gebelik içinde (81, 138), Ankara: Nobel Yayıncılık

BÖLÜM 8

TÜRKİYE'DE KIZAMIK

Arş. Gör. Nihal KARSLI DURMAZ[1]
Öğr. Gör. Sümeyye AHİ[2]

[1] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0002-1132-7418
[2] Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0003-0995-6714

Kızamık bulaşıcılığı ve morbidite ile mortalite oranları yüksek olan, aşıyla önlenebilir viral bir hastalıktır Teması halinde %90 oranında bir bulaşıcılığa sahip olan kızamık enfeksiyonunun, pnönomi ve merkezi sinir sistemi komplikasyonları gibi birçok komplikasyonu görülebilmektedir. Kızamık, çocukluk çağı enfeksiyonu olarak bilinse de bütün yaş gruplarında ortaya çıkabilmektedir

Kızamık Etyolojisi

Kızamık enfeksiyonuna neden olan kızamık virüsü, Paramyxoviridae ailesi ve Mononegavirales takımı içindeki Morbillivirus cinsine ait zarflı bir virüstür. Pleiomorfik viral parçacıklar üreten, tek zincirli, altı yapısal protein (Nükleokapsid (N) proteini, fosfoprotein (P), matris (M) proteini, füzyon (F) proteini, hemaglutinin (H) proteini ve polimeraz (L) proteini) ve 15000'den fazla nükleotid içeren RNA'ya sahiptir. Virüs, oda sıcaklığındaki nesnelerin üzerinde iki saate kadar yaşayabilmekte, havada ise yarım saat enfektif kalabilmektedir.

Kızamık Patofizyolojisi

Kızamık virüsü, hedef hücrelerin enfeksiyonunu başlatmak için hemaglütinin proteini sayesinde hücre yüzeyindeki giriş reseptörüne bağlanmaktadır. Bu bağlanma, füzyon proteinini tetikleyerek konakçı hücre zarına giren hidrofobik füzyon peptitinin açığa çıkmasına neden olur. Füzyon proteini, sitoplazmada ribonükleokapsid (RNP) dağıtımına izin veren bir füzyon gözenek oluşturarak konakçı ve viral membranların birleşmesine izin veren bir seri konformasyonel değişikliklere uğrar. Hastalık, solunum yollarındaki miyeloid hücrelerin ya da komşu lenf nodlarının virüs ile enfekte olmasıyla başlamaktadır. Solunum yollarından hızla diğer organlara yayılmaktadır. Bu yayılım, döküntülerin görülmesinden önce klinik olarak asemptomatik bir kuluçka dönemi sırasında birkaç gün içinde meydana gelir.

Kızamık, burun, ağız veya boğaz salgılarından çıkan damlacıkların solunması veya damlacıklara temas yoluyla bulaşır ve genellikle salgına neden olmaktadır. Aşılama salgınları ciddi ölçüde önlese de aşılama programları yetersiz kalmış ve kızamık hiçbir zaman ortadan kaldırılamamıştır.

Kızamığın kuluçka süresi 8-12 gündür. Döküntülerin görülmesinden önceki ve sonraki ilk beş gün virüs bulaştırıcılığının olduğu dönemdir. Virüsün tek rezervuarı insandır. Dünya Sağlık Örgütü yayınladığı Bağışıklama Gündemi 2030'da (IA2030) kızamığa da dikkat çekerek aşı ile önlenebilir tüm hastalıkların mortalite ve morbiditesini azaltmayı ve aşılara herkes için adil erişim sağlamayı hedeflemiştir.

Kızamık virüsü bağışıklık hücrelerinin enfeksiyonuna neden olarak bağışıklık sistemin baskılanmasına sebebiyet vermektedir.

Kızamığın Belirti ve Bulguları

- ✓ 40-41 dereceye varan ateş
- ✓ Halsizlik
- ✓ Baş ağrısı
- ✓ Öksürük
- ✓ Miyalji
- ✓ Burun akıntısı
- ✓ Koplik lekeleri
- ✓ Konjektivit
- ✓ Otitis media
- ✓ Diyare
- ✓ Pnömoni
- ✓ İşitme kaybı
- ✓ Körlük
- ✓ Santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)
- ✓ Baş bölgesinden başlayıp el ve ayak haricinde tüm vücuda yayılan kırmızı maküller döküntüler

Şekil 1.Yaygın kızamık döküntüleri



Kaynak: https://dermnetz.org/topics/measles

Kızamık Teşhisi

Hastada yaygın komplikasyonların görülmesi ve yaşanılan bölgede kızamık vakası olması şüphe uyandırsa da teşhis koymak için serum örneğinde İmmünoglobulin M (IgM) antikor testinin sonucunun pozitif olması gerekmektedir.

Kızamık Tedavisi

Kızamığa özgü bir antiviral ajan kullanımı önerilmemektedir. Antiviral ilaçlar yerine A vitamini takviyesi, hidrasyon, analjezikler ve antipiretiklerin kullanımı hastalığın semptomlarını hafifletmek için kullanılmaktadır. Hastaneye yatışı olan vakalara tercihen negatif basınçlı odalarda solunum izolasyonu uygulanmalı ve hastanın temas ettiği araç gereçler dezenfekte edilmelidir. Ayrıca kızamığa karşı koruyucu önlemlerin alınması tedavi edilmesinden daha üstündür. Koruyucu önlem olarak çocukluk döneminde yer alan ve üçlü karma aşı (kızamık, kızamıkçık, kabakulak/ KKK) olarak bilinen aşının canlı aşı yaptırmanın kontraendike olmadığı tüm çocuklara yapılması gerekmektedir. Bu aşı atenüe bir aşıdır. Bu aşı 12. ve 48. Ayın sonunda çocukluk dönemi aşı takviminde yer almaktadır. Ek olarak 25 Eylül 2019 tarihinden bu yana riskli bölgelerde yaşayanlar için 9-11. ay arasında ilk doz ile başlanmaktadır. Yani toplamda bir çocuk kızamık bağışıklığı için 3 kez aşılanmalıdır.

Kızamık Epidemiyolojisi

En ciddi komplikasyonları sıklıkla, beş yaş altı ile yirmi yaş üstünde, hamilelerde, lösemi ve HIV enfeksiyonu gibi immünoglobin sistemin zayıflamasına neden olan hastalığa sahip kişilerde görülmektedir. Ayrıca yetersiz beslenme ve A vitamini eksikliği hastalığa bağlı komplikasyon ve ölüm oranlarını artırmaktadır. Bunun sonucunda gelişmemiş ülkelerde aşılama oranından bağımsız olarak ciddi komplikasyonlar beslenme imkanlarının yeterli olduğu diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir.

Türkiye'deki kızamık vakaları sayı olarak yıllara göre tablo 1'de verilmiştir. Tabloya göre; 2002 yılında 7810 olan toplam vaka sayısı 2017'de ciddi bir azalış ile 84 vakaya inmiş ancak 2019 yılında yaklaşık 30 kat artarak 2905 vakaya yükselmiştir. Hemen akabinde çocukluk dönemi aşı takvimine 9.-11. ay arasına KKK aşısı eklenmiştir. Son durumda Sağlık Bakanlığı'nın vermiş olduğu bilgi doğrultusunda 2021 yılı itibari ile 50 vaka görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Yıllara göre kızamık vakalarının sayıları

Kızamık	2002	2017	2018	2019	2020	2021
Yerli Vaka	7810	48	412	1958	316	48
Yabancı Vaka		36	304	947	301	2
Toplam	**7810**	**84**	**716**	**2905**	**617**	**50**

Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

Toplumda belirli bir dönem içerisinde yeni kızamık vakalarının risk altındaki nüfusa orantılanması ile elde edilen insidans değeri sonucuna göre; kızamık, Türkiye'de 2021 yılında 100,000 nüfusta 0,06 insidansa sahiptir (Tablo 2).

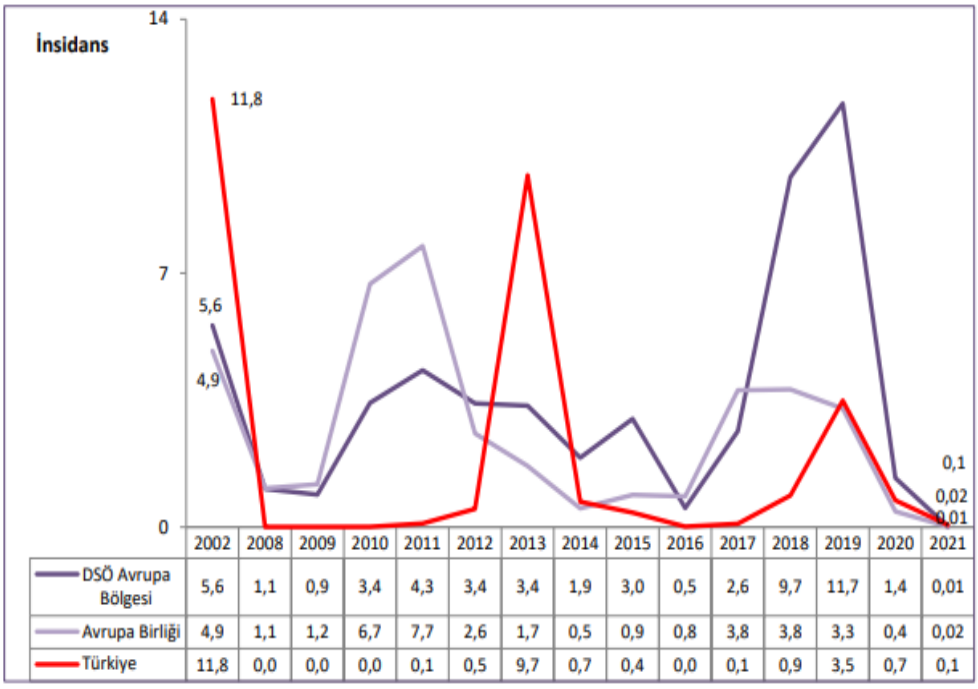
Tablo 2. Yıllara göre kızamık hastalığının insidansı (100,000 Nüfusta)

	2002	2017	2018	2019	2020	2021
Kızamık	**11,8**	**0,09**	**0,87**	**3,49**	**0,74**	**0,06**

Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

Kızamık insidansının uluslararası karşılaştırması yapıldığında 2002 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi ve Avrupa Birliği'ne kıyasla yaklaşık 2 kat fazla vakanın olduğu ancak Türkiye'nin 6 yılda çok ciddi vaka sayısında düşüş yaşadığı görülmektedir. 2013 yılında diğer ülkelerde vaka sayısı azalma eğilimine geçmişken ülkemizde dramatik vaka sayısı artışı olmuş sonrasında sıfırlamış ancak 2019 vaka sayıları tekrar artmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yıllara göre kızamık insidansının uluslararası karşılaştırılması (100,000 nüfusta)



	2002	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
DSÖ Avrupa Bölgesi	5,6	1,1	0,9	3,4	4,3	3,4	3,4	1,9	3,0	0,5	2,6	9,7	11,7	1,4	0,01
Avrupa Birliği	4,9	1,1	1,2	6,7	7,7	2,6	1,7	0,5	0,9	0,8	3,8	3,8	3,3	0,4	0,02
Türkiye	11,8	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	9,7	0,7	0,4	0,0	0,1	0,9	3,5	0,7	0,1

Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

Kızamığın Anne Sağlığı İçin Zararları

Hamilelikte kızamık geçiren kadınlarda gebeliğinin ilk üç ayında fetüs ölümü ve düşükler görülebiliyorken ilerleyen aylarda erken doğum ve maternal pnömoni gelişebilmekte hatta anne ölümü ile sonuçlanabilmektedir.

Kızamığın Çocuk Sağlığı İçin Zararları

Anne karnında kızamık virüsü ile enfekte olmuş olan yenidoğan da ensefalit, düşük doğum ağırlığı ve prematüriteliğin getirmiş olduğu riskler görülebilir.

Kızamığın aşı takviminde yer almasına karşın aşılanmamış olan çocuklar kırılgan grubu oluşturmaktadır. Aşılanmama sebeplerinin araştırılması gerekmektedir. Sağlık hizmetine ulaşamamanın sebebi; ebeveynlerin bilgi eksikliği mi? Sağlık birimine ulaşmada güçlük yaşanması mı? Yaşadığı kültürün etkisi mi? Bu soruların cevapları alınmalı buna yönelik girişimlerde bulunulmalıdır.

Bağışıklama toplum sağlığı için önemli bir konudur. Toplum bağışıklığının sağlanabilmesi için kızamığa yönelik %92-%94'ün aşılanması gerekmektedir. Bu doğrultuda yıllara göre Sağlık Bakanlığı tarafından veriler incelendiğinde %95'in üzerinde aşılanma hızının olduğu görülmektedir (Tablo 4).

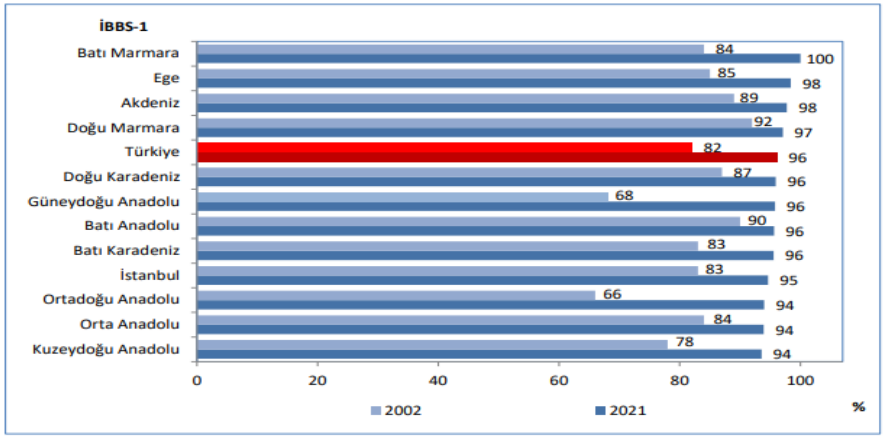
Tablo 4. Yıllara göre KKK aşılama hızları

	2002	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**
KKK	82	96	96	97	95	96

Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

KKK aşılama hızlarının yıllara ve ülkenin bölgelerine göre dağılımının verildiği tablo aşağıda yer almaktadır. Tabloya göre; 2002 ile 2021 yılı içerisinde 19 yıllık bir arada aşılama oranları %14'lük bir artış göstermiştir. En yüksek bağışıklanma oranına sahip bölge Batı Marmara (%100) iken en düşük bağışıklanma oranına sahip olan bölge Kuzeydoğu Anadolu (%94)'dur (Tablo 5). Bağışıklamada bölgeler arasındaki eşitsizliklerin giderilmesi anne ve çocuk sağlığı için önemlidir.

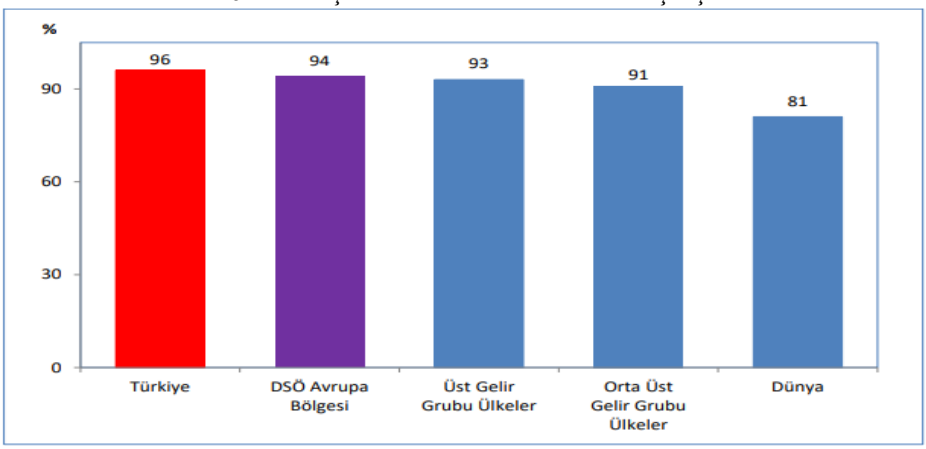
Tablo 5. KKK aşılama hızı (%)



Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

Uluslararsı düzeyde KKK aşılama oranları karşılaştırıldığında %96 ile Türkiye ilk sırada gelmektedir. Dünya ortalaması %81'dir (Tablo 6).

Tablo 6. KKK aşılama hızının Uluslararası karşılaştırması



Kaynak: Sağlık İstatistikleri yıllığı 2021, T.C. Sağlık Bakanlığı

Bağışıklama hizmetlerine ulaşma insaların en temel ihtiyaçlarıdır. Dünya genelinde bağışıklamaya ulaşmada yaşanılan dengesizliğin giderilmesi gerekmektedir. Bunun için dünyanın en ücra köşelerinde barınan insanlara dahi sağlık hizmetlerinin ulaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Ahi, S. İç Hastalıkları ve Gebelik (Ed. Halime AYDEMİR) Enfeksiyon Hastalıkları ve Gebelik. Nobel Yayın. Ankara. 2023. 391-394. .

Barakat, M., Abdaljaleel, M., Atawneh, N., Alkhazaleh, R., Aburumman, D., Hamed, E., & Sallam, M. (2023). Pervasive Parental Hesitancy and Resistance towards Measles Rubella Vaccination in Jordan. Vaccines, 11(11), 2-16. https://doi.org/10.3390/vaccines11111672

Buğdaycı Yalçın, NB., Eskiocak, M. Herkes için sağlık hedefinde bağışıklama. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, (2023); 16(1): 120-130.

Bülbül, B., & Hacımustafaoğlu, M. (2020). Kızamık Enfeksiyonu ve Korunma. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 12(1), 5-12.

DermNet. Measles İmages. https://dermnetnz.org/topics/measles-images (2002). (erişim tarihi 21 Aralık 2023).

Griffin D. E. (2020). Measles virus persistence and its consequences. Current opinion in virology, 41, 46–51. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.03.003

Güzel Tunçcan, Ö. Hasta nasıl yönetilmeli, kızamıklı hasta yönetimi. https://www.klimik.org.tr/wp-

content/uploads/2013/10/K%C4%B1zam%C4%B1k-hasta-nas%C4%B1l-y%C3%B6netilmeli-klimik-271113.pdf Erişim Tarihi: 29.11.2023

James Peter, O., Ojo, M. M., Viriyapong, R., & Abiodun Oguntolu, F. Mathematical model of measles transmission dynamics using real data from Nigeria. Journal of Difference Equations and Applications, (2022); 28(6): 753-770.

Korkut Öksüz, S., Çömlekçi, E. İç Hastalıkları ve Gebelik (Ed. Halime AYDEMİR) Enfeksiyon Hastalıkları ve Gebelik. Nobel Yayın. Ankara. 2023. 292-300.

Kuşçu F, Tütüncü E. Kitle Bağışıklığı (Herd Immunıty) ve Kızamık. İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı. 20-23 Mart 2014.

Mina, M. J., Kula, T., Leng, Y., Li, M., de Vries, R. D., Knip, M., Siljander, H., Rewers, M., Choy, D. F., Wilson, M. S., Larman, H. B., Nelson, A. N., Griffin, D. E., de Swart, R. L., & Elledge, S. J. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. Science (New York, N.Y.), (2019); 366(6465): 599–606. https://doi.org/10.1126/science.aay6485

Minta, A. A., Ferrari, M., Antoni, S., Portnoy, A., Sbarra, A., Lambert, B., Hatcher, C., Hsu, C. H., Ho, L. L., Steulet, C., Gacic-Dobo, M., Rota, P. A., Mulders, M. N., Bose, A. S., Caro, W. P., O'Connor, P., & Crowcroft, N. S. Progress Toward Measles Elimination - Worldwide, 2000-2022. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2023; 72(46): 1262–1268. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7246a3

Patel, M. K., Goodson, J. L., Alexander Jr, J. P., Kretsinger, K., Sodha, S. V., Steulet, C., ... & Crowcroft, N. S. Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000–2019. Morbidity and mortality weekly report, (2020); 69(45:, 1700-5.

Sbarra, A. N., Mosser, J. F., Jit, M., Ferrari, M., Ramshaw, R. E., O'Connor, P., Krause, L. K., Rogowski, E. L. B., & Portnoy, A. Estimating national-level measles case-fatality ratios in low-income and middle-income countries: an updated systematic review and modelling study. The Lancet. Global health, (2023); 11(4): 516–524. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00043-8

T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşılama Takviminde Değişiklik Yapıldı. https://asi.saglik.gov.tr/asi/asi-takvimi2 (Erişim: 21 Aralık 2023).

T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021. Ankara, 2023

Tariku, M. K., Worede, D. T., Belete, A. H., Bante, S. A., & Misikir, S. W. (2023). Attack rate, case fatality rate and determinants of measles infection during a measles outbreak in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. BMC infectious diseases, 23(1),2-9. https://doi.org/10.1186/s12879-023-08757-0

Tran, I. C., Gregory, C., O'Connor, P., Imohe, A., Do, L. A. H., & Suchdev, P. S. A scoping review on the associations and potential pathways between malnutrition and measles. MedRxiv, 2023-01.Ferren, M., Horvat, B., & Mathieu, C. (2019). Measles encephalitis: towards new therapeutics. Viruses, (2023); 11(11): 2-49.

Türkiye Enfaksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobilyoloji Uzmanlık Derneği. 10 soruda kızamık. https://www.ekmud.org.tr/haber/978-10-soruda-kizamik Erişim Tarihi: 29.11.2023

World Health Organizatiom. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy to Leave No One Behind. https://www.immunizationagenda2030.org/ Erişim Tarihi: 28.11.2023

BÖLÜM 9

D VİTAMİNİ VE KALP DAMAR HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

Doç. Dr. Songül DOĞANAY [1]

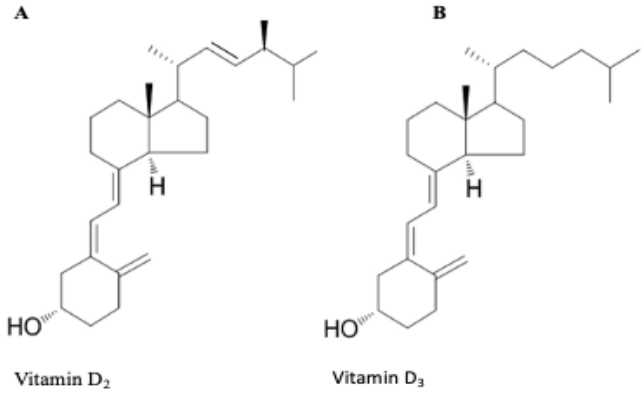
[1] Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı,
ORCID: 0000-0002-1730-1331

Steroid bir hormon olarak kabul edilen D vitamini vücutta çok sayıda fizyolojik fonksiyonlarda majör rol alan, ve yağda çözünen bir vitamindir. Çok sayıda çalışma D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Serumdaki 25-hidroksivitamin D düzeyinin 20 ng/dl'nin altında olması olarak tanımlanan D vitamini eksikliği, güneş ışığına yetersiz maruz kalma nedeniyle dünya çapında yaygındır. Genel olarak D vitaminin temel görevi kalsiyum ve fosfor dengesini korumak olsa da, çeşitli hücrelerde D vitamini reseptörlerinin mevcut olması, özellikle bağışıklık ve kardiyovasküler sistemlerde iskelet dışı etkileri olduğunu işaret etmektedir. Düşük düzeylerde D vitamini çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri, (hiperlipidemi, hiperglisemi), myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları insidansı ile ile ilşkili olduğu bildirilmektedir. D vitamini endotel ve düz kas hücreleri üzerindeki etkileriyle kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, D vitamini takviyesinin kardiyovasküler faydalarını doğrulamamıştır. Koruyucu bir rol belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen mevcut kanıtlar, kalp damar hastalıklarının önlenmesi için D vitamini takviyeleri önerilmemektedir.

D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini, güneş ışığına maruz kalmayla ciltte endojen olarak sentezlenebilen, başta kalsiyum ve fosfor homeostazisinin korunması olmak üzere birçok önemli fizyolojik fonksiyonlarda görev alan steroid yapıda prohormondur. Prohormon olarak tanımlanmasının nedeni, bir endokrin bez tarafından üretilip salgılanmamasına rağmen de novo sentezlenip, kendine özgü reseptöre bağlanarak hedef hücrelerde etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. D Vitamini vücutta, kolekalsiferol (D_3) ve ergokalsiferol (D_2) olmak üzere iki formda bulunur (Şekil 1A-1B). Her ikisi de aynı yolla metabolize oldukları için D vitamini olarak adlandırılmıştır. D vitamininin birincil formu olan D_3 vitamini (kolekalsiferol), %90-95 oranında deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole B (UVB) ışınları ile etkileşime girmesiyle deriden üretilebildiği gibi balık ürünlerinden veya hazır D_3 ürünleri aracılığıyla vücuda alınabilmektedir. D_2 ise yalnızca besinlerden, büyük çoğunlukla sebzelerden alınan formudur. D3 vitamini ve D2 vitamini yalnızca D halkasının yan zincirlerinde farklılık gösterir(Lehmann & Meurer, 2010; Walter, 2017). D3 vitaminindeki yan zincir (kolekalsiferol) kolesterolün karakteristiğidir, oysa D2 vitamininin yan zinciri (ergokalsiferol) bitki sterollerinin karakteristiğidir. D vitamini üretimindeki ilk adım (D 3 vitamini), optimal sağlığın korunması için hayati önem taşıyan bir dizi

karmaşık metabolik sürecin başlatılması ve yürütülmesine zemin hazırlamaktadır (Molnár, 2014; Norlin & Wikvall, 2023). **and D_3**

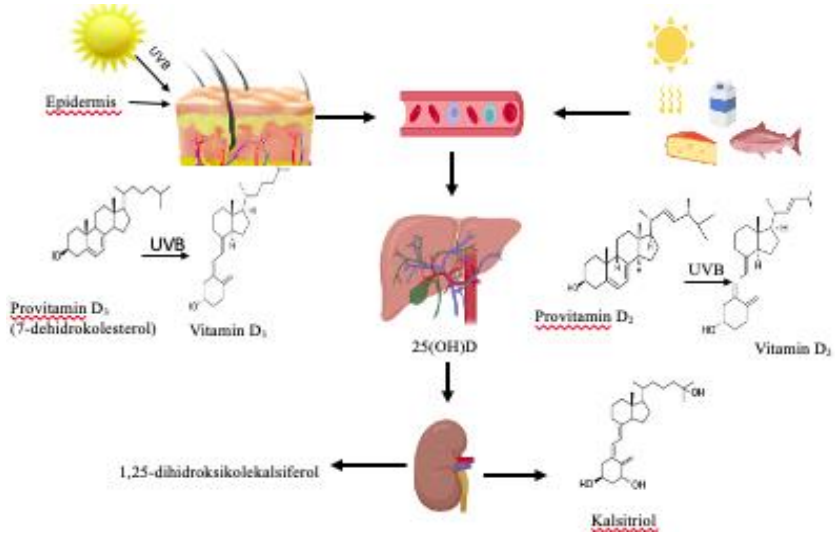


Şekil 1. D vitamini formları. A; D_2 **(ergokalsiferol), B; D_3 (kolekalsiferol).**

Dolaşımdaki D vitamini durumunu değerlendirmek için 1,25(OH)2D konsantrasyonundan ziyade 25(OH)D konsantrasyon seviyelerinin belirlemesinin D vitamini durumunu yansıtan en iyi belirteç olduğu kabul edilmektedir. Vücut için gerekli D vitamini miktarı yaş, vücut ağırlığı, genetik faktörler ve test metodolojisi gibi faktörlere bağlı olarak değişir (Giustina et al., 2020). Pek çok çalışma çocuklarda, ergenlerde, yetişkinlerde ve yaşlılarda D vitamini takviyesi sonrasında serum 25(OH)D konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. D vitamininin günlük ihtiyaç duyulan miktarı ve optimal serum değerleri hakkında henüz tam fikir birliği sağlanamasa da, serum 25(OH)D konsantrasyonunun 20-50 ng/mL (50-200 nmol/L) arasındaki seviyelerin genel sağlıklı popülasyon için güvenli ve yeterli iken 12 ila 20 ng/mL arasındaki seviyelerin ise yetersiz olduğu kabul edilmektedir (Lehmann & Meurer, 2010; Sempos et al., 2018). Yapılan araştırmalar sonucunda günlük D vitamini dozu, kişinin yaşına, cinsiyetine, sağlık durumuna, beslenme alışkanlıklarına, cilt rengine ve güneşe maruz kalma düzeyine bağlı olarak değişebilir. Genel olarak, D vitamini ihtiyacını karşılamak için günlük alım dozlarının genellikle çeşitli yaş grupları için 600 ila 1.800 IU arasında değiştiği bildirilmiştir. Özellikle bebeklerde raşitizmi önlemek ve serum 25(OH)D'yi minimum 12 ng/mL (30 nmol/L) eşiğinin üzerine çıkarmak için günlük 200-400 IU D (5-10 ug) oral D vitamini alımının yeterli olduğunu vurgulanmaktadır (Sempos et al., 2018).

Deriden ve besinler ile alınan D vitamininin iki formu (D3 ve D2) biyolojik olarak aktif değildir; karaciğer ve böbrekte aktivasyona ihtiyaç duyarlar. Dolaşıma geçtikten sonra taşıyıcı proteinlere özellikle D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak karaciğere taşınarak burada enzimatik olarak 25-

hidroksivitamin D'ye [25(OH)D, 25-hidroksikolekalsiferol] hidroksillenir. D vitaminindeki bu ilk hidroksillenme CYP2R1 (25 hidroksilaz enzimi) aracılığıyla mitokondri ve mikrozomlarda gerçekleşir. 25(OH)D hızla dolaşıma girer ve yarı ömrü yaklaşık on beş gündür. Daha sonra 25-hidroksivitamin D DVBP'ye bağlanarak böbreklere taşınır. Ayrıca böbreklerde, 25(OH)D başka bir hidroksilasyon basamağından geçerek CYP27B1 (25-hidroksivitamin D-1a-hidroksilaz;1aOHaz) ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25$(OH)_2$D, 1,25-dihidroksikolekalsiferol] hidroksillenir (Şekil 2). Kalsitriol aktif formdur ve minerallerin bağırsaklarda emilimini artırarak kalsiyum ve fosfor homeostazisinde önemli bir rol oynar. Barsak, kemik ve böbreklerdeki D Vitamini reseptörlerine bağlanarak bağırsaklarda kalsiyum emiliminin artışına, kemiklerde kalsiyum depolanmasını arttırarak ve paratiroid hormon konsantrasyonlarını düşürerek etki gösterir (Bikle & Christakos, 2020; Saponaro, Saba, & Zucchi, 2020; White, 2012).



Şekil 2. D_2 ve D_3 vitaminlerinin alımı, sentezi ve metabolizması (Li et al., 2023).

D vitaminin hepsi 25(OH)D vitaminine dönüşmeyip bir kısmı yağ dokusu tarafından emilir. Karaciğerde ilk hidroksilasyon sonucunda oluşan 25(OH)D vitamini safra salgısı ile ince bağırsaklara atılarak enterohepatik dolaşımla tekrar geri emilir(Ticho, Malhotra, Dudeja, Gill, & Alrefai, 2019) . Kalsitriolün böbreklerde biyolojik etkilerinin yanı sıra genomik veya non-genomik bir şekilde hareket etmek üzere DVBP tarafından D vitamini reseptörü (VDR) bulunan dokulara (temel olarak kemik, bağırsak ve paratiroid bezi) taşınır (Lehmann & Meurer, 2010). D vitaminin 24-hidroksilaz enzimi aracılığıyla metabolitlerine dönüştürülerek yıkımı gerçekleşir (Saponaro et al., 2020).

D Vitamini Reseptörleri

D vitamini reseptörü (VDR), DNA bağlayıcı bir transkripsiyon faktörüdür ve insan vücudundaki hemen hemen tüm doku ve organlarda eksprese edilen ve dağıtılan steroid hormon nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir (Pike & Christakos, 2017). İki ana D vitamini reseptörü bulunur: VDR (Vitamin D Reseptör) ve RXR (Retinoid X Reseptör). Bu reseptörlerin hormon ve DNA bağlayıcı bölgeleri vardır. D vitamini reseptörleri, genellikle hedef hücrelerin çekirdekleri içinde bulunan hücresel nükleer reseptörlerdir ve D vitamini hormonları ile etkileşime girerek gen ekspresyonunu düzenlerler. $1,25(OH)_2D$ A vitamini yardımıyla D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. Bu bağlanma konformasyonal bir değişikliğe neden olur ve retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşumuna yol açar. Oluşan heterodimer daha sonra DNA'da D vitaminine duyarlı elementler (VDRE'ler) olarak bilinen spesifik bölgelere bağlanır. VDRE'lerdeki bu etkileşim, gen transkripsiyon sürecini başlatır ve sonuçta hedef genlerin ekspresyonunu düzenler (Wang, Li, & Meng, 2023).

D vitamini reseptörü birçok kolekalsiferol formunu bağlamaktadır. Ancak, 1,25-dihidroksikolekalsiferole olan ilgisi 25-hidroksikolekalsiferole oranla oldukça fazladır. Buda 1,25-dihidroksikolekalsiferolün biyolojik olarak daha etkin olduğunu göstermektedir (Guyton & Hall, 2017). D vitamini reseptörleri, beyin, myositler, vasküler düz kas hücreleri, endotelyal hücreler, pankreatik beta hücreleri, iskelet kası, meme, prostat, kolon, makrofaj ve cilt gibi kalsiyum metabozlimasını etkileyen hücrelerin dışında da bir çok hücrede bulunur. Bunun sonucu olarak aktif D vitaminin hücre büyümesi, hücre çoğalması ve apoptozis, matriks homeostazı, membran transportu, oksidatif stress, bağışıklık sistemi işlevleri, gen regülasyonu ve yaşlanma ile ilgili olaylarda etkisi olabileceği görülmektedir. Bu dokularda aktif D vitamininin, daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü bildirilmaktedir. (Özkan & Döneray, 2011).

D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler

D vitamini alımı için çıplak derinin güneşe belirli bir süre maruz kalması önerilse de D vitaminin deriden sentezini etkileyebilecek pek çok neden bulunmaktadır. Yeryüzüne ulaşan ultraviyole ışın miktarı (UVB), mevsimsel değişimler, hava kirliliği, kapalı alanda çalışma, ileri yaşta olma, beslenme yetersizlikleri, yaşanılan bölgenin coğrafi konumu, cilt pigmentasyonu, cildi tamamen kaplayan giysiler giymek, genettik faktörler, obezite, deride prekürsör 7-dehidrokolesterol mevcudiyeti ve güneş koruyucularının kullanılması gibi faktörler dermal sentezi etkilemektedir (Al-Saleh et al., 2015; Bozkaya, Örmen, Bilgili, & Aksit, 2017; Passeron et al., 2019; Tamer & MA, 2016).

Güneş Işığı: D vitamini sentezi genellikle ciltte bulunan 7-dehidrokolesterolün UVB ışınlarına maruz kalarak D vitamini prekürsörüne dönüşmesi ile başlar. Güneşe maruz kalma süresi ve günün zamanı, D vitamini sentezi üzerinde etkilidir. Öğle saatlerinde güneşe maruz kalmak daha etkili olabilir (Tamer & MA, 2016).

Cilt Rengi: Koyu ten renkli bireyler, güneş ışığını daha az etkili bir şekilde emer ve bu nedenle daha az D vitamini sentezler. Daha açık ten rengine sahip bireyler, güneş ışığından daha etkili bir şekilde faydalanabilir (Kannan & Lim, 2014).

Coğrafi Konum: D vitamini sentezi, güneş ışığı yoğunluğuna bağlı olarak coğrafi konumla ilişkilidir. Daha yüksek enlemlerde, güneş ışığı daha dik geldiği için D vitamini sentezi daha etkili olabilir. Bulutlu hava, yağış ve kış aylarında güneş ışığına maruz kalma azalabilir, bu da D vitamini sentezini olumsuz etkiler (Springbett, Buglass, & Young, 2010; Telo, Kaman, & Akgöl, 2017).

Yaş: Yaşlanmayla birlikte derideki 7-dehidrokolesterolün azalmasının yaşlı bireylerde D vitamini sentezini etkileyebileceği düşünülmektedir (Telo et al., 2017).

Aşırı kozmetik ve Güneş Kremi Kullanımı: Son yıllarda ciltte kullanılan kozmetik ürünler ve güneş kreminin, güneş ışığının cilde ulaşmasını engelleyebilir UVB aracılığıyla deride oluşan D vitamini sentezini azaltabilmektedirrler (Tamer & MA, 2016).

Genetik Faktörler: Genetik farklılıklar, bireyler arasında D vitamini sentezini etkileyebilir. Bazı kişiler, diğerlerine göre daha etkili bir şekilde D vitamini sentezleyebilir. Bu etki DVBP'nin kalsidiolin dolaşımdaki konsantrasyonunda, afinitesinde ve etnik gruplar arasındaki varyasyonunda farklılık göstermesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (Balcı & Toktaş, 2021).

D Vitamini ve Kalp Damar Hastalıkları

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında olmaya devam etmektedir. 2015 yılında yaklaşık 17,9 milyon kişinin KVH nedeni ile öldüğü ve bu ölümlerin 7,3 milyonun koroner arter hastalığına (KAH) bağlı olduğu bildirilmiştir (Thomas et al., 2018). D vitamini eksikliğinin, kanser ve KVH gibi iskelet patofizyolojisi ile ilgisi olmayan bir dizi hastalık için potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlan olsada D vitamini takviyesinin etkileri ise netlik kazanmamıştır. Gözlemsel çalışmalar düşük plazma D vitamini seviyeleri ve KVH arasında risk olduğunu desteklerken, randomize çalışmalar ise ikisi arasında nedensel bir ilişkiyi desteklememektedir

(Gouni-Berthold & Berthold, 2021). Birçok klinik ve epidemiyolojik araştırma sonucunda D Vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk oluşturduğunu göstermektedir. Normal değerlerin altındaki D vitamini düzeylerinin hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, myokard infarktüsü risklerini arttırarak periferik arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği patogenezini etkileyebilmektedir (Gökhan et al., 2016). D vitamini reseptörleri, kardiyomiyositler, vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilmiştir. Ayrıca D vitamininin inflamasyon, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkilediği gösterilmiştir. D Vitamini reseptörlerinin ateroskleroz oluşumunda görev alan vasküler düz kas hücreleri ve endotel hücrelerle beraber bağışıklık sistemi hücreleri üzerine bir çok etkisi bulunmaktadır (Gouni-Berthold & Berthold, 2021). D vitamini eksikliğinin kalp damar sistemi üzerindeki potansiyet etkileri tablo 1 de özetlenmiştir (I. M. Kim, Norris, & Artaza, 2016).

Tablo 1. D vitamini eksikliğinin neden olabileceği kardiyovasküler mekanizmalar

Patolojik durum	Potansiyel etki Mekanizması
Hipertansiyon	-Renin-angiotensin mekanizmasının aşırı aktiflenmesi ve angiotensin II üretiminde artış -Vasküler düz kas hücrelerinin duyarlılığında değişiklik
Periferik arter hastalığı	-Kalsifikasyon artışı, endotel disfonksiyonu
Diyabetes Mellitus	-İnsülin reseptör ekspresyonunun azalması - İnsülin sekresyonunun azalmasına yol açan hücre içi kalsiyum seviyelerinin azalması
Lipit metabolizması	-Yüksek lipit profiline katkıda bulunarak periferik insülin direncinde artma - İnflamasyon ve serbest radikallerin artışı, düşük yoğunluklu lipoproteinin oksidasyonyla aterosklerozun tetiklenmesi
Koroner arter hastalığı	-Koroner arter disfonksiyonu, endotel hasarı
Kalp yetmezliği	- Miyokard kontraktilitesinde azalma -Vazodilatasyona ve pozitif inotropik stimülasyona yol açan sekonder hiperparatiroidizm

Koroner arter hastalığı stabil anjina, kararsız angina, miyokard enfarktüsü (MI) ve ani ölümü içeren genel bir klinik durumlar grubudur. KAH temel olarak lipid birikiminin aracılık ettiği bir hastalık olarak düşünülse de patofizyolojisinin oldukça karmaşık olduğu ve altında yatan mekanizmaların ne olduğu tam anlamıyla netlik kazanamamıştır. Ancak son yıllarda yapılan güncel araştırmalar, subintimal arteriyel boşlukta oluşan güçlü bir inflamatuvar yanıt sonucunda trombüs oluşumunun ortaya çıktığını öne sürmektedir (Badimon et al., 2017;

Fioranelli et al., 2018). Ayrıca, çeşitli çalışmalar KAH'lı bireylerde kan mikropartikül düzeylerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Mikropartiküllerin yüzeyindeki farklı moleküllerin, akut koroner olaylara yol açabilecek prokoagülan etkilere aracılık etmektedir. İlginç bir şekilde, yeni verilerin D vitamininin KAH için potansiyel olarak uygun maliyetli bir tedavi ajanı olduğunu göstermektedir (Rai & Agrawal, 2017). Güncel bir başka çalışmada D vitamini takviyesinin, başta miyokard enfarktüsü ve koroner revaskülarizasyon olmak üzere majör kardiyovasküler olayların görülme sıklığını azaltabileceğini, bu koruyucu etkinin statin veya diğer kardiyovasküler ilaçları kullananlarda daha belirgin olabileceği bildirilmiştir. Ancak araştırmacılar bu sonuçların, D vitamini takviyesinin kardiyovasküler hastalık riskini değiştirmediğini söylemenin henüz erken olduğunu, başka araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini de vurgulamışlardır (Thompson et al., 2023).

D vitamini antiaterosklerotik etkisini makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engelleyerek, nitrikoksit üretimini artırarak, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltarak, endotelyal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak gösterir (Bekir & DELİBAŞI, 2015; Hossein-nezhad & Holick). Yapılan gözlemsel çalışmalar düşük sevilerde D vitiminin endotel disfonksiyonu ve arteryal sertlikte artışa neden olduğunu göstermiştir. VDR ve 1α hidroksilazın bulunmadığı ancak normal kalsiyum seviyelerine sahip farelerde, kontraktilitede artış ve sistolik işlevlerde bozulma nedeniyle miyokard hipertrofisi geliştiği gösterilmiştir (Carlberg, Seuter, & Heikkinen, 2012). D vitamini ve analogları VDR ve 1α-hidoksilaz ekspresyonu sayesinde endotelyal hücrelere, vasküler düz kas hücrelerine ve makrofajlara etki etmektedir. 1,25(OH)2D endotelyal hücrelerdeki sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonlarının azalmasını sağlayarak aortun endotel bağımlı kontraksiyonunu azaltmıştır (Okcu & Keleş, 2009).

D vitamininin endotel fonksiyonundaki rolü ve ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkileri, D vitamini ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkisinin anlaşılması bakımından önemlidir. Nitrik oksit (NO) biyo-yararlılığının bozulması, oksidatif stres ve pro-inflamatuar sinyallemenin artmasıyla karakterize olan endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken evrelerinde önemli bir rol oynar (D.-H. Kim, Meza, Clarke, Kim, & Hickner, 2020). D vitamini, damar tonusunu düzenleyen ve optimal kan akışını koruyan önemli bir molekül olan NO üretimini destekler. Nitrik oksit vazodilatör etkisi nedeniyle kan damarlarının gevşemesine ve endotel fonksiyonunun iyileştirilmesine yardımcı olur. D vitamini, NO üretimini artırarak endotel disfonksiyonunun olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yardımcı olur ve böylece sağlıklı kan damarı

fonksiyonunun korunmasını destekler (Sun, Wu, Nie, & Bian, 2020). D vitamini, endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) yolu ile etkileşime girerek endotel hücre fonksiyonunu düzenler. Endotel nitrik oksit sentaz, endotelde NO üretilmesinden sorumlu bir enzimdir. D vitamini, eNOS'un ekspresyonunu ve aktivitesini arttırarak NO üretimini teşvik eder ve optimal endotel fonksiyonunu destekler. eNOS yolu, vasküler homeostazın sürdürülmesi ve endotel disfonksiyonunun gelişiminin önlenmesi için gereklidir (Forstermann & Münzel, 2006).

Ayrıca, D vitamini antioksidan özellikler göstererek endotel hücrelerindeki oksidatif stresi azaltır. Oksidatif stres, endotelyal disfonksiyona önemli bir katkıda bulunur, endotelyal yatakta hasara yol açarak kan akışını bozar. D vitamininin antioksidan etkileri, endotel hücrelerinin işlevselliklerini oksidatif hasardan korumaya ve damar sağlığını geliştirmeye yardımcı olur (Renke et al., 2023). Ek olarak D vitamini endotel içindeki inflamasyonun baskılanmasında rol oynar. Kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonunun ve ateroskleroz gelişiminin bir işaretidir. D vitamini, pro-inflamatuar sinyalleri azaltarak, endotel hücreleri üzerindeki inflamatuar yükü hafifletmeye, endotel fonksiyonunu iyileştirmeye ve aterosklerozun ilerleme riskini azaltmaya yardımcı olur (Sen, Vincent, Thakkar, Abraham, & Ramakrishnan, 2022).

Sonuç olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişkiler gösterilmiş olsa da, D vitamini takviyesinin kalp damar sağlığında iyileşme sağladığını gösteren kesin bir kanıt olmamakla birlikte bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Al-Saleh, Y., Al-Daghri, N. M., Khan, N., Alfawaz, H., Al-Othman, A. M., Alokail, M. S., & Chrousos, G. P. (2015). Vitamin D status in Saudi school children based on knowledge. *BMC pediatrics, 15*(1), 1-6.

Badimon, L., Suades, R., Arderiu, G., Peña, E., Chiva-Blanch, G., & Padró, T. (2017). Microvesicles in atherosclerosis and angiogenesis: from bench to bedside and reverse. *Frontiers in cardiovascular medicine, 4*, 77.

Balcı, C., & Toktaş, N. (2021). D Vitamini Sentezi, Metabolizmasi Ve Sağlik Üzerine Etkileri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi, 6*(1), 34-47.

Bekir, U., & Delibaşı, T. (2015). Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık. *Abant Tıp Dergisi, 4*(4), 428-435.

Bikle, D., & Christakos, S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. *Nature Reviews Endocrinology, 16*(4), 234-252.

Bozkaya, G., Örmen, M., Bilgili, S., & Aksit, M. (2017). vitamini için güneşten yeterince faydalanıyor muyuz. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 15*(1), 24-29.

Carlberg, C., Seuter, S., & Heikkinen, S. (2012). The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications. *Anticancer research, 32*(1), 271-282.

Fioranelli, M., Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., & Roccia, M. G. (2018). Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in immunology*, 2031.

Forstermann, U., & Münzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation, 113*(13), 1708-1714.

Giustina, A., Bouillon, R., Binkley, N., Sempos, C., Adler, R. A., Bollerslev, J., Heijboer, A. (2020). Controversies in vitamin D: a statement from the third international conference. *JBMR plus, 4*(12), e10417.

Gouni-Berthold, I., & Berthold, H. K. (2021). Vitamin D and vascular disease. *Current vascular pharmacology, 19*(3), 250-268.

Gökhan, E., Durgun, B., Selçuk, İ., Özken, G., Kadan, M., Karabacak, K., Demirkılıç, U. (2016). D-Vitamini Eksikliği: Aterosklerotik Damar Hastalıkları İçin Risk Faktörü Olabilir mi? *Turkish Journal of Vascular Surgery, 25*(1).

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2017). *Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji*: Güneş Tıp Kitabevleri.

Hossein-nezhad, A., & Holick, M. Vitamin D for health: a global perspective. InMayo clinic proceedings 2013 Jul 1 (Vol. 88, No. 7, pp. 720-755). In: Elsevier.

Kannan, S., & Lim, H. W. (2014). Photoprotection and vitamin D: a review. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 30*(2-3), 137-145.

Kim, D.-H., Meza, C. A., Clarke, H., Kim, J.-S., & Hickner, R. C. (2020). Vitamin D and endothelial function. *Nutrients, 12*(2), 575.

Kim, I. M., Norris, K. C., & Artaza, J. N. (2016). Vitamin D and cardiac differentiation. *Vitamins & Hormones, 100*, 299-320.

Lehmann, B., & Meurer, M. (2010). Vitamin D metabolism. *Dermatologic therapy, 23*(1), 2-12.

Li, Y., Zhao, P., Jiang, B., Liu, K., Zhang, L., Wang, H., . . . Liu, G. (2023). Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 18*(1), 860.

Molnár, F. (2014). Structural considerations of vitamin D signaling. *Frontiers in physiology, 5*, 191.

Norlin, M., & Wikvall, K. (2023). Enzymatic activation in vitamin D signaling–Past, present and future. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 109639.

Okcu, Z., & Keleş, F. (2009). Cardiovascular diseases and antioxidants. *Ziraat Fakültesi Dergisi, Atatürk Üniversitesi, 40*(1), 153-160.

Özkan, B., & Döneray, H. (2011). vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 54*(2), 99-119.

Passeron, T., Bouillon, R., Callender, V., Cestari, T., Diepgen, T. L., Green, A. C., . . . Bernerd, F. (2019). Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *British Journal of Dermatology, 181*(5), 916-931.

Pike, J. W., & Christakos, S. (2017). Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics, 46*(4), 815-843.

Rai, V., & Agrawal, D. K. (2017). Role of vitamin D in cardiovascular diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics, 46*(4), 1039-1059.

Renke, G., Starling-Soares, B., Baesso, T., Petronio, R., Aguiar, D., & Paes, R. (2023). Effects of vitamin D on cardiovascular risk and oxidative stress. *Nutrients, 15*(3), 769.

Saponaro, F., Saba, A., & Zucchi, R. (2020). An update on vitamin D metabolism. *International journal of molecular sciences, 21*(18), 6573.

Sempos, C. T., Heijboer, A. C., Bikle, D. D., Bollerslev, J., Bouillon, R., Brannon, P. M., Bilezikian, J. P. (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British journal of clinical pharmacology, 84*(10), 2194-2207.

Sen, A., Vincent, V., Thakkar, H., Abraham, R., & Ramakrishnan, L. (2022). Beneficial role of vitamin D on endothelial progenitor cells (EPCs) in cardiovascular diseases. *Journal of Lipid and Atherosclerosis, 11*(3), 229.

Springbett, P., Buglass, S., & Young, A. R. (2010). Photoprotection and vitamin D status. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 101*(2), 160-168.

Sun, H.-J., Wu, Z.-Y., Nie, X.-W., & Bian, J.-S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in pharmacology, 10*, 1568.

Tamer, F., & MA, G. (2016). Güneşten Koruyucular ve D Vitamini. *Dermatoz, 2*, 1-11.

Telo, S., Kaman, D., & Akgöl, G. (2017). Elazığ ilinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişimi. *Fırat Med J, 22*(1), 29-33.

Thomas, H., Diamond, J., Vieco, A., Chaudhuri, S., Shinnar, E., Cromer, S., Johnson, C. O. (2018). Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016: the path to prevention and control. In (Vol. 13, pp. 143-163).

Thompson, B., Waterhouse, M., English, D. R., McLeod, D. S., Armstrong, B. K., Baxter, C., Neale, R. E. (2023). Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *Bmj*, *381*, e075230. doi:10.1136/bmj-2023-075230

Ticho, A. L., Malhotra, P., Dudeja, P. K., Gill, R. K., & Alrefai, W. A. (2019). Bile acid receptors and gastrointestinal functions. *Liver research*, *3*(1), 31-39.

Walter, F. B., Emile, L. Boulpaep. . (2017). *Medical Physiology* (Third Edition ed.): Elsevier.

Wang, W., Li, Y., & Meng, X. (2023). Vitamin D and neurodegenerative diseases. *Heliyon*, *9*(1), e12877. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e12877

White, J. H. (2012). Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, *13*, 21-29.

BÖLÜM 10

DÖRTLÜ NEGATİF MEME KANSERİ: FARKLI VE ZORLU BİR ALT TİP

Asst. Prof. Betul CELİK[1]
Asst. Prof. Seref Bugra TUNCER[2]

[1] Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Bölümü Erzincan, Türkiye.
ORCID ID: 0000-0001-7923-275X
[2] İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8023-3223

Dörtlü Negatif Meme Kanseri: Farklı ve Zorlu Bir Alt Tip

Dörtlü negatif meme kanseri (Quadruple-Negative Breast Cancer: QNBC), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve androjen reseptörünün(AR) yokluğu ile karakterize edilen nispeten yeni ve farklı bir meme kanseri alt tipidir. Bu benzersiz moleküler profil, QNBC'nin tanı, tedavi ve yönetiminde önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu reseptörlerin yokluğu, diğer meme kanseri alt tipleri için etkili olan hormonal tedavilere veya hedefe yönelik tedavilere yanıt vermediği için QNBC'nin tedavisini özellikle zorlaştırmaktadır. Literatürde, QNBC'nin klinik ve moleküler özelliklerine, agresif biyolojisine, potansiyel terapötik hedeflerine ve bu alt tiple ilişkili ırksal farklılıklarla ilişkin bilgiler mevcuttur. Ayrıca, QNBC için potansiyel terapötik hedefleme ve önleme stratejileri, QNBC ile diğer maligniteler arasındaki ilişkiler ve QNBC'nin TNBC'nin AR-negatif alt tipi olarak yeni sınıflandırması tartışılmaktadır. Çalışmalar toplu olarak QNBC'nin ve bunun meme kanseri teşhisi, tedavisi ve prognozu üzerindeki potansiyel etkilerinin anlaşılmasına katkıda bulunarak, meme kanserinin bu farklı alt tipinin karakterizasyonunu ve yönetimini geliştirmek için daha fazla araştırma ve doğrulama ihtiyacını vurgulamaktadır.

Sonuç olarak QNBC, teşhis, tedavi ve yönetim için özel yaklaşımlar gerektiren benzersiz ve zorlu bir meme kanseri alt tipini temsil etmektedir. Günümüze kadar yürütülen araştırma ve bilgiler, QNBC'nin anlaşılmasına değerli katkılar sunmakta ve QNBC'nin farklı moleküler özelliklerine, agresif doğasına ve potansiyel terapötik hedeflerine ışık tutmaktadır. QNBC'nin karakterizasyonunu ve yönetimini geliştirmek ve sonuçta bu zorlu meme kanseri alt tipinden etkilenen bireyler için daha iyi sonuçlara yol açmak için daha fazla araştırma ve klinik doğrulama şarttır.

1-GİRİŞ

Üçlü-negatif meme kanseri (TNBC), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ifadesinin yokluğu ile tanımlanmaktadır [1]. TNBC, tüm meme kanserlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Diğer meme kanseri alt tipleriyle karşılaştırıldığında TNBC hastalarının daha yüksek nüks oranı, daha fazla metastatik potansiyel ve daha kısa genel sağkalım ile karakterizedir [2]. Günümüzde, TNBC geleneksel kemoterapötik ajanlara karşı duyarsız olup hedef biyobelirteçlerin tanımlanması klinik olarak önemli bir ihtiyaçtır [3]. Ayrıca, tümör içi heterojenitesi, TNBC'nin tedavisini zorlaştırmaktadır [4]. TNBC'ler gen ekspresyon profillemesine dayanarak, alt sınıflara ayrılmış ve böylelikle daha etkin terapötik ajanlarla

muamele edilme olasılığını arttırmıştır. 2011 yılında Lehmann ve ark. TNBC'yi 2 bazal benzeri sınıf (BL1 ve BL2), immünomodülatör (IM), mezenkimal (M), mezenkimal kök hücre (MSL) ve luminal androjen reseptörü (LAR) sınıfı olacak şekilde alt tipe ayırmıştır [5]. İntrinsik moleküler BL alt tipi, tartışmalı bir şekilde TNBC ile aynı kabul edilmiştir. Bazal tip benzeri hücreleri, bazal hücre tiplerinde olduğu gibi (CK5/6, CK14, CK17, EGFR) ekspre etmesi nedeniyle "bazal benzeri" olarak adlandırılmıştır. BL alt sınıfı ER/PR/HER2 açısından negatif, CK5/6 pozitif ve/veya EGFR pozitif olarak tanımlanmaktadır. TNBC ve BL'nin aynı alt tipte olduğu iddia edilmiş olsa da, TNBC'nin tamamı meme kanserine özgü bazal hücre markerlarını ekspre etmez; genel olarak TNBC'ye kıyasla daha kötü bir prognozla ilişkilidir [6]. Bu TNBC alt tiplerinin retrospektif analizi sonucunda, alt tipler arasında neoadjuvan kemoterapiye yanıtta önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Örneğin, LAR alt grubunun neoadjuvan kemoterapiye daha kötü yanıt verdiği, BL1 alt grubunun ise daha olumlu yanıt verdiği anlaşılmıştır [7]. Bunlar arasında, LAR TNBC alt tipi, androjen reseptörü (AR) ekspresyonu ile karakterize edilmiştir [8]. ER, PR, HER2 ve AR ekspresyonundan yoksun olan meme kanseri, daha sonra dörtlü negatif meme kanseri olarak tanımlanmıştır [9].

ER değerlendirmesine benzer şekilde, tümör hücre çekirdeğinde ≥%1'inde AR'nin ekspresyonu görülmesi tümörün AR pozitif kabul edilmesini sağlamaktadır. AR, steroid bir hormon reseptörü olup Xq11-12 kromozomunda lokalizedir. ER, PR, glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörü ile birlikte nükleer reseptör ailesine mensuptur [10]. AR, kullanılan AR pozitifliği sınırına bağlı olarak, TNBC'lerin yaklaşık %10-43'ünde ekspre edilmektedir. Bu nedenle TNBC hastaları için umut verici bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır [9]. Şu anda klinik denemelerde olan enzalutamid ve bikalutamid gibi AR antagonistleri, AR pozitif TNBC hastalarda ümit verici sonuçlar göstermektedir [11]. Bununla birlikte, AR ekspresyonu olmayan, aynı zamanda dörtlü negatif meme kanserleri (QNBC'ler) olarak da adlandırılan TNBC'lerin geri kalan %67-90'ı, AR antagonistlerinden fayda görmemektedir ve bazı çalışmalar QNBC hastaları için AR pozitif TNBC'li hastaları AR negatif hastalara kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [12].

Afrika kökenli olmak TNBC ile ilişkili risk faktörlerinden biridir. Farklı popülasyonlar arasında TNBC görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir, Batı Afrikalı kadınlarda (%53,2) ve Afroamerikan kadınlarda (%29,8), Avrupalı Amerikalı (%15,5) kadınlara kıyasla çok daha yüksektir [13]. Bu, genetik yatkınlığın hastalıkla güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir [14]. AR-pozitif TNBC'ler ağırlıklı olarak luminal bir alt tiptedir, oysa QNBC'ler

agresif bazal benzeri olma eğilimindedir [15] Davis ve diğerleri tarafından yapılan kapsamlı bir AR değerlendirme çalışması, tüm BC alt tiplerinde Afroamerikan kadınlarının AR ekspresyonu yokluğuna yönelik bir eğilim gösterdiğini ve en büyük kayıpların TNBC'lerde gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca AR negatif TNBC'li Afroamerikan kadınların, Avrupalı-Amerikan kadınlara göre daha kötü genel sağ kalıma sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Afroamerikalılar QNBC hastalar Avrupalı-Amerikan QNBC'li hastalara oranla daha yüksek oranda BL1, BL2 ve immün modülatör ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir [16]. Örneğin, PPD-L1, CTLA-4, T hücrelerindeki CD4 ekspresyonunun Avrupa-Amerikan QNBC'li hastaların aksine hem genel QNBC hastalarında hem de Afroamerikalılar QNBC hastalarında önemli yüksek oranda ekspre ettiği bulunmuştur. Dolayısıyla AR eksikliğinin, genetik kökene bağlı olarak tümöre karşı bağışıklık tepkisinin farklı olduğunu göstermektedir [16]. Son çalışmalar, AR-pozitif durumunun nüfusa özgü olduğunu, ABD ve Nijerya gruplarında daha iyi bir prognoz sağlarken Hindistan, İrlanda ve Norveç gruplarında kötü bir prognoza neden olduğunu ve Birleşik Krallık grubunda prognostik bir değeri olmadığını göstermiştir [17]. ER durumunun AR'nın prognostik rolünü belirlediği öne sürülmüştür; AR, ER pozitif meme kanserinde iyi bir prognozu gösterirken, ER negatif meme kanserindeki rolü belirsizdir [18]. Sonuçlar etrafındaki belirsizlik kısmen, kullanılan anti-AR antikorlardaki farklılıklara, çalışmalar arasındaki boyama ve skorlama yöntemlerine, AR pozitifliğini tanımlamak için kullanılan değişken eşiklere bağlanabilir. Ayrıca, küçük örneklem büyüklükleri ve grupların etnik yapısındaki farklar, sonuçlardaki uyumsuzluğu etkiler.

Göze çarpan ırksal eşitsizlik, yalnızca bu tedavi edilemez hastalığın yaygınlığı ve moleküler portresiyle sınırlı değildir, aynı zamanda AA demografisi için tedavi seçeneklerine de yansımaktadır. TNBC'nin oldukça heterojen doğası ve hedeflerin azlığı nedeniyle önemli ilerlemeler kaydedememektedir. Genellikle, endokrin veya HER2 blokajına yanıt veren hedeflerin olmaması nedeniyle, erken evre TNBC genellikle lokal tedavi (cerrahi ve radyoterapi) ile sistemik tedavi (kemoterapi) kombinasyonu ile tedavi edilir. Ancak, kemoterapi direnci TNBC'de oldukça yaygındır. Metastatik TNBC'li hastaların az bir kısmında germ hücreli BRCA mutasyonları ve PD-L1 ifadesi bulunabilir, bu da poli ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ve immünoterapi ile hedefli tedavi imkanı sağlar [19, 20].

2-TNBC Hastalarında AR'nin rolü

AR-aracılı sinyalizasyon meme dokusunun gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır [21]. Ayrıca AR'nin meme kanseri gelişimi ve ilerlemesinde de rol oynadığını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır [22]. Ancak, AR sinyalizasyonunun TNBC'deki rolü belirsizliğini korumaktadır. TNBC'de AR'nin androjen reseptörleri ile etkileşime girdiği ve androjene bağımlı bir şekilde tümör hücresi büyümesini uyardığı bildirilmiştir. Günümüzde pembrolizumab ve enobosarm, palbociclib ve avelumab ile taselisib ve enzalutamid gibi çeşitli ilaç kombinasyonlarının metastatik TNBC hastalarında etkinliği değerlendirilmektedir [23].

Son zamanlarda TNBC'deki AR ekspresyon seviyesi oldukça araştırılan bir konu olmuştur. 2015 yılında Barton VN ve ark. TNBC'de AR ile ilişkili literatür araştırmasından sonra AR'nin hedeflenmesinin TNBC'nin bir alt kümesi için geçerli bir terapötik seçeneği temsil edebileceğinden TNBC'nin AR+TNBC veya QNBC olarak ayrıca alt sınıflandırılmasını önermiştir [24]. Bazı araştırmacılar ise AR inhibisyonunun AR(+)/ER(-)/PR(-) olan ileri evre meme kanseri hastalarda antitümör aktiviteye sahip olacağını öne sürmüştür. 2013 yılında Gucalp A ve ark. da oral AR antagonisti olan bikalutamidin AR(+)/ER(-) meme kanseri hastalarında potansiyel etkinliğini göstermiştir [25]. 2014 yılında Lehmann BD ve ark. ise bikalutamid ve PI3K/mTOR inhibitör kombinasyonunun AR eksprese eden TNBC için etkili olabileceğini öne sürdü [26]. Benzer şekilde Robles AJ ve ark. AR eksprese eden TNBC'de antiandrojen enzalutamid ve mTOR inhibitörlerinin etkinliğini kanıtlamışlardır [27]. Ayrıca aromataz inhibitörüne dirençli meme kanserinde AR'nin önemli olduğu bildirilmiştir. 2014 yılında Fujii R ve ark. bazı ER-pozitif meme kanserlerinin ER'ye bağımlı durumdan AR'ye bağımlı hale geldiğini ve bu durumun onları AI'ye karşı dirençli hale geldiğini göstermişlerdir.

AR inhibitörleri bu nedenle seçilmiş bir hasta gruplarında etkili olabileceği kanıtlanmıştır [28]. Bu nedenle AR, tek başına veya TNBC'de hücre içi sinyal yollarına katılan diğer moleküllerle kombine edilmesi önerilebilir.

3-QNBC'nin klinik özellikleri

Günümüzde QNBC'nin moleküler özellikleri çok iyi anlaşılamamıştır. TNBC ve QNBC'de farklı ekspresyon seviyelerine sahip birkaç gen tespit edilmiştir; bu, TNBC'yi AR-pozitif TNBC ve QNBC olarak tanımlamanın önemini göstermektedir. 2015 yılında Barton VN ve ark. QNBC'nin AR-pozitif TNBC'den daha yüksek oranda Ki-67 indeksine sahip olduğunu ve bu nedenle kemoterapi ajanlarına karşı daha duyarlı olabileceğini kanıtlamıştır [24]. 2016 yılında Hon JD ve ark. AR-pozitif TNBC'den farklı olarak QNBC'li hastaların

ağırlıklı olarak bazal benzeri bir moleküler alt tip sergilediğini ve progresyonu arttırdığı ve genel sağ kalımı azalttığını kanıtlamışlardır [9]. 2018'de Davis M ve ark. Afroamerikalı kadınlarda QNBC'nin özelliklerini araştırmıştır ve AR-negatif hastaların AR-pozitif hastalara göre daha genç yaşta tanı aldığını göstermişlerdir [16]. 2019'da Angajala A ve ark. ise AR pozitif TNBC hastalarının QNBC hastalarına göre ilk biyopsi alınması yaşının önemli ölçüde daha erken yaşta olduğunu göstermiştir [29]. Prognoz analizi için Jovanović B ve ark. paklitaksel/sisplatin tedavisine verilen klinik yanıtın ve uzun vadeli sonuçların, TNBC AR-negatif durumla korele olduğunu belirtmişlerdir [30].

4-QNBC için hedefler

Son yıllarda AR'yi hedef alan ilaçlar yeni ve umut verici bir araştırma alanı olarak kabul edilmektedir [19]. Bazı meme kanserlerinde, tümör hücre proliferasyonu yüksek oranda ekspre edilen cyclinD-CDK4/6 holo-enzimleri ile gösterilmektedir. Dolayısıyla CDK4/6 inhibitörlerinin, hormonu pozitif olan metastatik meme kanseri hastalarında kanserin ilerlemesini dizginlemede başarılı olduğu kanıtlanmıştır [31]. TNBC alt grupları arasında LAR, CDK4/6 inhibisyonuna duyarlılık göstermiştir; ancak bazal benzeri alt tip bu inhibasyona karşı dirençli olduğu gösterilmiştir [32]. PI3K inhibitörleri, PIK3CA-mutant TNBC'lere uygulanabilecek umut verici terapötiklerin bir başka grubunu oluşturmaktadır. PIK3CA kinaz mutasyonları AR-negatif (%4) ile karşılaştırıldığında AR-pozitif TNBC'lerde (%40) daha sık bulunduğundan [26]QNBC grubu bu inhibitörlerle muameleden mahrumdur. TNBC ile mücadele eden terapötiklerin çoğu AR-pozitifi hedeflediğinden tedavi seçeneklerindeki eşitsizlikleri göstermektedir. Şu anda QNBC'li hastalar için hedefe yönelik herhangi bir ilaç mevcut değildir veya geliştirilme aşamasındadır ve tedavi seçenekleri kemoterapiyle sınırlıdır. Dikkate alınması gereken bir diğer husus ise, özellikle yüksek metastatik potansiyel sergileyen TNBC'de, sıklıkla kanser nüksetmesini takip eden hormon reseptörü durumundaki bir değişikliktir. Angajala ve ark. TNBC'nin ikinci profil durumunda, nüks etmiş/metastatik bir aşamaya ilerlemiş TNBC'de QNBC alt tipinde bir artış gözlemledi [29]. AR-pozitif TNBC, genellikle daha ileri bir aşamada AR negatif olarak teşhis edilme sıklığı daha yüksek olan heterojen bir profili gösterirken, QNBC daha istikrarlı bir fenotip sergilemiştir [29]. Meme kanserinde AR'ın karmaşık rolü ve TNBC hastalarında varlığının ve yokluğunun etkilerinin ayırt edici karakterizasyonu göz önüne alındığında, AR analizinin rutin klinik uygulamaya (ER, PR ve HER2 ifadesinin değerlendirilmesi ile birlikte) dahil edilmesi hayati öneme sahiptir [29].

5-QNBC'de bir biyobelirteç ve hedef olarak Fatty Acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4)

ACSL4, uzun zincirli yağ asitlerinin distal metabolik olaylarda kullanılmasının ardından aktivasyonunu katalize eden bir enzimdir. Karaciğer, kolon ve agresif meme kanseri türleri de dahil olmak üzere birçok kanser türünde aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir [33]. Meme kanseri hücrelerinde tümör büyümesi, metastazı ve invazyonunun artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [34]. ACSL4 ekspresyonunun, hem hücre hatlarında hem de doku örneklerinde ER, PR, AR ve HER2 ekspresyonu ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir; bu, ACSL4'ün QNBC durumu için biyobelirteç olarak işlev görebileceğini düşündürmüştür [35]. Wu ve arkadaşları ACSL4 ekspresyonunun meme kanseri hücre hatlarında hormon reseptör durumunu %78 duyarlılık ve %86 özgüllükle tahmin edebildiğini önermişlerdir. Ancak ACSL4'ün doku örneklerinde biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağının doğrulanması gerekmektedir. Bu negatif korelasyonun yanı sıra, ER, PR ve AR ekspresyonu olan MCF7 hücre hattında ACSL4'ün ekspresyonun arttırılması, üç hormon reseptörün ekspresyonunda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir [36]. Ayrıca ACSL4'ün ER ile birlikte ekspresyonu, reseptör hedefli tedavilere duyarlılığın azalmasına neden olduğundan; ACSL4'ün hücrelerde hormon direnci için bir biyobelirteç olarak da işlev görebileceğini düşündürmeye yol açmıştır.

Veriler ACSL4'ün aynı zamanda tedavi için potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmektedir [36]. ACSL4 ekspresyon azalmasının ACSL4 pozitif MDA-MB-231 hücre hattında ER ekspresyonun başlattığını (referans 45 olarak belirtilmiştir) ve aynı zamanda LNCaP-AI hücrelerinde AR ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Wu ve ark., Oncotarget, baskıda), bu da ACSL4'e yönelik hedef tedavilerin, hormon dirençli kanserlerde reseptör temelli tedavilere duyarlılığı geri getirebileceğini öne sürmektedir.

6-QNBC'de bir biyobelirteç ve hedef olarak S-faz kinazla ilişkili protein 2 (SKP2)

Ubikuitin yolakları, hücresel döngü ve normal hücre homeostazı için oldukça önemlidir. SKP2, ubikuitin protein ligaz kompleksinin bir alt birimidir, SCF-SKP2, ve bu kompleks özellikle p21, p27 ve p57'nin ubikuitin parçalanmasında rol oynar. SKP2, DNA replikasyonunun aracısıdır ve hücre döngüsünün S fazı sırasında artan ekspresyona sahiptir, ancak G0/G1 fazı sırasında çok az ekspresyona sahiptir. SKP2, DNA replikasyonunun bir aracısıdır ve hücre

döngüsünün S fazı sırasında artan ekspresyona sahipken, G0/G1 fazı sırasında çok az ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir. İnvazif meme kanserinde SKP2 ekspresyonu anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir [37]. SKP2'nin ekspresyonunun invazif meme kanseri hasta örneklerinde ve hücre hatlarında prognoz ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir [38]. Ayrıca SKP2'nin hem ER ekspresyonu hem de HER2 ile ekspresyonu arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [39].

7-QNBC'de bir biyobelirteç ve hedef olarak MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar, gen ifadesini değiştirebilen 18-22 nükleotid uzunluğunda kodlamayan RNA'lar (non-coding RNA) olup, mesajcı RNA'lar (mRNA'lar) ile bağlanarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve hücre ölümünü etkileyebilirler. Kanserle ilişkilendirilmiş miRNA'lar, onkogenik veya tümör baskılayıcı olabilir; onkogenik miRNA'lar tümör büyümesini teşvik ederken, tümör baskılayıcı miRNA'lar kanserde bastırılabilir. Potansiyel bir biyobelirteç olabilirler, çünkü tüm hücre tipleri tarafından ekzozomlar aracılığıyla salgılanır ve herhangi bir tümör evresinde tespit edilebilirler. TNBC'de miRNA'ların bağlantısı göz önüne alındığında, miRNA'lar ile alakalalı farelerde yapılan fonksiyonel çalışmalar, TNBC'de miRNA'ların hedeflenme olasılığını araştırmıştır [40]. Gelecekte miRNA'ların QNBC'de tanımlanması büyük ilgi ve önem taşımaktadır.

8-QNBC'de bir biyobelirteç ve hedef olarak Transkripsiyon faktörleri: CEBPB ve EN1

CCAAT enhancer-binding protein beta (CEBPB), iltihabi tepkilerle ilişkili genlerin ifadesini düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Yüksek CEBPB, kromozom 19 miRNA kümesi (C19MC) ifadesi ile ilişkilendirilmiştir ki bu ifade TNBC ile bağlantılıdır [41]. Bu ilişki nedeniyle, QNBC ile TNBC arasında C19MC ifadesini karşılaştırmak da anlamlı olabilir. CEBPB'nin hipoksik koşullarda indükleniyor olması da dikkate değer bir husustur [42].

TCGA veri analizlere dayanarak, Peluffo G ve ark. [43] TNBC'lerde anlamlı derecede ekspresyonu artan 17 transkripsiyon faktörünü belirlemişlerdir. Bu transkripsiyon faktörlerinden özellikle Engrailed-1 (EN1) adlı sinir spesifik transkripsiyon faktörünün rolünü açıklamaya odaklanmışlar ve TNBC hücre hatlarında EN1'in ekspresyonunun azalmasının, hücrelerin canlılığını ve tümörogenisiteyi önemli ölçüde azalttığını, ayrıca WNT ve Hedgehog sinyal yollarında yer alan genlerin ifadesini etkilediğini bulmuşlardır. Ayrıca, yüksek EN1 ekspresyon düzeyinin beyin metastazı ve düşük sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. Farklı bir çalışmada, EN1 ifadesi QNBC hastalarında

olumsuz sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir. EN1'in, HDAC8, UTP11L ve ZIC3'ün transkripsiyonel aktivasyonu aracılığıyla QNBC hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve multi-nükleasyonunu teşvik edebileceği öne sürülmüştür [44]. Önemli bir şekilde, Peluffo G ve ark. CEBPB, peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör delta (PPARD) ve tiroid hormon reseptörü etkileşen protein 13 (TRIP13) transkripsiyon faktörlerini, QNBC için umut verici potansiyel biyobelirteçler olarak belirtmişlerdir [43].

9-QNBC'de bir biyobelirteç ve hedef olarak Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri

Son zamanlarda, bağışıklık sisteminin kanser büyümesi, eliminasyonu ve metastazdaki karmaşık rolü artan bir ilgi konusudur. 2018'de, Stovgaard ES ve ark. immun sistemini hedef alan yeni tedavilere yönelik hem prognostik hem de prediktif biyobelirteçler olarak bağışıklıkla ilgili faktörlerin potansiyelini kanıtlamışlarıdır [45]. TNBC için, bağışıklıkla ilgili genomik veriler bağımsız ve tamamlayıcı prognostik bilgiler sağlamaktadır. 2019'da, Wang K ve ark. nomogramın, kemoterapi, radyoterapi ve gelecekteki immunoterapiden fayda görecek TNBC hastalarını tanımlamak için pratik bir öngörü aracı olabileceğini kanıtlamışlardır. Düşük riskli alt grup, yüksek bağışıklık kontrol noktası molekülleri (PD-L1, PD-1, CTLA-4, LAG-3) ekspresyonuna sahip olduğunu ve radyoterapiden fayda gördüğünü belirlemişlerdir [46]. Bottai G ve ark. ise stromal TIL'lerin değerlendirmesinin, TNBC'de en güvenilir bağışıklık prognostik belirtecin olduğunu belirtmişlerdir. Bu bağlamda TNBC'li bazı hastalarda her iki kontrol noktası reseptörünün de eş zamanlı ekspresyona sahip olan hastalarda anti-PD-1/PD-L1 ve anti-LAG-3'ün klinik değerlendirmesini desteklediği belirtilmiştir [47]. 2018'de, Tomioka N ve ark. düşük TIL'ler ve yüksek PD-L1 durumuna sahip olan TNBC alt grubunun, bağışıklık kontrol noktası inhibitörü için terapötik hedef olabileceğini ileri sürmüşlerdir [48]. TNBC ile QNBC'yi karşılaştırırken, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin farklı işlevi nadiren çalışılmıştır. 2018'de, Davis M ve ark. PD-1, PD-L1 ve CTLA-4'ün genel olarak "QNBC" ve aynı zamanda Afrika kökenli Amerikalı "QNBC" hastalarında da önemli ölçüde arttığını buldu [16].

Özetle, meme kanseri yüksek derecede heterojen bir hastalıktır ve QNBC, AR'nin eksikliği ile TNBC'den ayrılan belirgin bir alt tiptir. QNBC için yeni yaklaşımlar düşünülürken, biyomarker ve/veya terapi hedefi olarak kullanılmak üzere çeşitli proteinler ve sinyal yolları keşfedilmelidir. Mevcut araştırmalar ACSL4, SKP2, EGFR ve CD151'i potansiyel adaylar olarak ortaya koymuştur. ACSL4 ve SKP2 hem biyomarker hem de terapi hedefi olabilir. ACSL4'ün inhibe

edilmesi, Rosiglitazon ile gerçekleştirilebilecek olup, tümör büyümesini inhibe etmektedir. SKP2, DHT tarafından bağlanabilir ve SKP2 inhibitörlerinin geliştirilmesi şu anda devam etmektedir. Gelecekteki çalışmalar, QNBC'de bu sinyal yollarını ve ağları terapötik hedefler ve prognostik biyomarkerlar için daha fazla aydınlatacaktır.

Referanslar

1. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours.* Nature, 2000. 406(6797): p. 747-52.
2. Ali, A.M., et al., *Triple Negative Breast Cancer: A Tale of Two Decades.* Anticancer Agents Med Chem, 2017. 17(4): p. 491-499.
3. Garrido-Castro, A.C., N.U. Lin, and K. Polyak, *Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment.* Cancer Discov, 2019. 9(2): p. 176-198.
4. Bianchini, G., et al., *Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease.* Nat Rev Clin Oncol, 2016. 13(11): p. 674-690.
5. Lehmann, B.D., et al., *Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies.* J Clin Invest, 2011. 121(7): p. 2750-67.
6. Rakha, E.A., et al., *Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes.* Clin Cancer Res, 2009. 15(7): p. 2302-10.
7. Echavarria, I., et al., *Pathological Response in a Triple-Negative Breast Cancer Cohort Treated with Neoadjuvant Carboplatin and Docetaxel According to Lehmann's Refined Classification.* Clin Cancer Res, 2018. 24(8): p. 1845-1852.
8. Mayer, I.A., et al., *New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity.* Clin Cancer Res, 2014. 20(4): p. 782-90.
9. Hon, J.D., et al., *Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC.* Am J Cancer Res, 2016. 6(9): p. 1864-1872.
10. Gucalp, A. and T.A. Traina, *Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer.* Curr Probl Cancer, 2016. 40(2-4): p. 141-150.
11. Barton, V.N., et al., *Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease.* Horm Cancer, 2015. 6(5-6): p. 206-13.
12. Yu, Q., et al., *Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor.* Ann Oncol, 2011. 22(6): p. 1288-1294.

13. Jiagge, E., et al., *Comparative Analysis of Breast Cancer Phenotypes in African American, White American, and West Versus East African patients: Correlation Between African Ancestry and Triple-Negative Breast Cancer.* Ann Surg Oncol, 2016. 23(12): p. 3843-3849.

14. Dietze, E.C., et al., *Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology.* Nat Rev Cancer, 2015. 15(4): p. 248-54.

15. Jezequel, P., et al., *Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response.* Breast Cancer Res, 2015. 17: p. 43.

16. Davis, M., et al., *AR negative triple negative or "quadruple negative" breast cancers in African American women have an enriched basal and immune signature.* PLoS One, 2018. 13(6): p. e0196909.

17. Bhattarai, S., et al., *Prognostic Role of Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer: A Multi-Institutional Study.* Cancers (Basel), 2019. 11(7).

18. Elebro, K., et al., *Androgen receptor expression and breast cancer mortality in a population-based prospective cohort.* Breast Cancer Res Treat, 2017. 165(3): p. 645-657.

19. Lebert, J.M., et al., *Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer.* Curr Oncol, 2018. 25(Suppl 1): p. S142-S150.

20. Marra, A., G. Viale, and G. Curigliano, *Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era.* BMC Med, 2019. 17(1): p. 90.

21. Yeh, S., et al., *Abnormal mammary gland development and growth retardation in female mice and MCF7 breast cancer cells lacking androgen receptor.* J Exp Med, 2003. 198(12): p. 1899-908.

22. Peters, A.A., et al., *Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer.* Cancer Res, 2009. 69(15): p. 6131-40.

23. Bardia, A., et al., *Phase 1 study of seviteronel, a selective CYP17 lyase and androgen receptor inhibitor, in women with estrogen receptor-positive or triple-negative breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2018. 171(1): p. 111-120.

24. Barton, V.N., et al., *Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo.* Mol Cancer Ther, 2015. 14(3): p. 769-78.

25. Gucalp, A., et al., *Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer.* Clin Cancer Res, 2013. 19(19): p. 5505-12.

26. Lehmann, B.D., et al., *PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors.* Breast Cancer Res, 2014. 16(4): p. 406.

27. Robles, A.J., et al., *Selective activity of deguelin identifies therapeutic targets for androgen receptor-positive breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 2016. 157(3): p. 475-88.

28. Fujii, R., et al., *Increased androgen receptor activity and cell proliferation in aromatase inhibitor-resistant breast carcinoma.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2014. 144 Pt B: p. 513-22.

29. Angajala, A., et al., *Quadruple Negative Breast Cancers (QNBC) Demonstrate Subtype Consistency among Primary and Recurrent or Metastatic Breast Cancer.* Transl Oncol, 2019. 12(3): p. 493-501.

30. Jovanovic, B., et al., *A Randomized Phase II Neoadjuvant Study of Cisplatin, Paclitaxel With or Without Everolimus in Patients with Stage II/III Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Responses and Long-term Outcome Correlated with Increased Frequency of DNA Damage Response Gene Mutations, TNBC Subtype, AR Status, and Ki67.* Clin Cancer Res, 2017. 23(15): p. 4035-4045.

31. Pernas, S., et al., *CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions.* Ther Adv Med Oncol, 2018. 10: p. 1758835918786451.

32. Asghar, U.S., et al., *Single-Cell Dynamics Determines Response to CDK4/6 Inhibition in Triple-Negative Breast Cancer.* Clin Cancer Res, 2017. 23(18): p. 5561-5572.

33. Wu, X., et al., *Long chain fatty Acyl-CoA synthetase 4 is a biomarker for and mediator of hormone resistance in human breast cancer.* PLoS One, 2013. 8(10): p. e77060.

34. Maloberti, P.M., et al., *Functional interaction between acyl-CoA synthetase 4, lipooxygenases and cyclooxygenase-2 in the aggressive phenotype of breast cancer cells.* PLoS One, 2010. 5(11): p. e15540.

35. Monaco, M.E., et al., *Expression of Long-chain Fatty Acyl-CoA Synthetase 4 in Breast and Prostate Cancers Is Associated with Sex Steroid Hormone Receptor Negativity.* Transl Oncol, 2010. 3(2): p. 91-8.

36. Orlando, U.D., et al., *The functional interaction between Acyl-CoA synthetase 4, 5-lipooxygenase and cyclooxygenase-2 controls tumor growth: a novel therapeutic target.* PLoS One, 2012. 7(7): p. e40794.

37. Sun, Y.J., X.K. Wang, and B.J. Li, *S-phase kinase-associated protein 2 expression interference inhibits breast cancer cell proliferation.* Genet Mol Res, 2015. 14(3): p. 9244-52.

38. Signoretti, S., et al., *Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit Skp2 in human breast cancer.* J Clin Invest, 2002. 110(5): p. 633-41.

39. Yang, C., et al., *High Skp2/Low p57(Kip2) Expression is Associated with Poor Prognosis in Human Breast Carcinoma.* Breast Cancer (Auckl), 2015. 9(Suppl 1): p. 13-21.

40. Ouyang, M., et al., *MicroRNA profiling implies new markers of chemoresistance of triple-negative breast cancer.* PLoS One, 2014. 9(5): p. e96228.

41. Jinesh, G.G., E.R. Flores, and A.S. Brohl, *Chromosome 19 miRNA cluster and CEBPB expression specifically mark and potentially drive triple negative breast cancers.* PLoS One, 2018. 13(10): p. e0206008.

42. Cummins, E.P. and C.T. Taylor, *Hypoxia-responsive transcription factors.* Pflugers Arch, 2005. 450(6): p. 363-71.

43. Peluffo, G., et al., *EN1 Is a Transcriptional Dependency in Triple-Negative Breast Cancer Associated with Brain Metastasis.* Cancer Res, 2019. 79(16): p. 4173-4183.

44. Kim, Y.J., et al., *Engrailed 1 overexpression as a potential prognostic marker in quintuple-negative breast cancer.* Cancer Biol Ther, 2018. 19(4): p. 335-345.

45. Stovgaard, E.S., et al., *Triple negative breast cancer - prognostic role of immune-related factors: a systematic review.* Acta Oncol, 2018. 57(1): p. 74-82.

46. Wang, K., et al., *Development and validation of nomograms integrating immune-related genomic signatures with clinicopathologic features to improve prognosis and predictive value of triple-negative breast cancer: A gene expression-based retrospective study.* Cancer Med, 2019. 8(2): p. 686-700.

47. Bottai, G., et al., *An immune stratification reveals a subset of PD-1/LAG-3 double-positive triple-negative breast cancers.* Breast Cancer Res, 2016. 18(1): p. 121.

48. Morales, D.R., et al., *Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study.* BMC Med, 2017. 15(1): p. 18.

BÖLÜM 11

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE DÜZENLEYİCİ ÇEVRENİN ANLAŞILMASINDA mikroRNA'ların ÖNEMİ

Prof. Dr. Hilal ŞEHİTOĞLU[1]

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi
ORCID: 0000-0001-9040-7880

Giriş

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanseri vakalarının neredeyse %85'ini oluşturur. Bu yaygın ve heterojen hastalık, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomun başlıca sınıflandırmalarını içeren çeşitli histolojik alt türleri kapsar. KHDAK, her yıl önemli sayıda kansere bağlı ölüme neden olan önemli bir küresel sağlık sorunudur (Chen et al., 2014). KHDAK'ın moleküler mekanizmalarını anlamak, doğru tanı ve tedavi stratejileri geliştirmek açısından çok önemlidir. Küçük hücreli karşıtı olarak, KHDAK daha yavaş büyüme ve metastaz eğilimine sahiptir. Bu, erken tanı ve hedefli müdahalelerin çok önemli olmasını sağlar. KHDAK 'ın karmaşık patogenezini araştırmak, hastalığın başlangıcını ve ilerlemesini sürdüren temel genetik değişiklikleri, onkogenleri ve tümör baskılayıcı genleri tanımlamamıza yardımcı olur (Herbst et al., 2018). Bu bağlamda, KHDAK'ı moleküler düzeyde incelemenin sonuçları, sadece doğru tanıya olanak tanımakla kalmaz, aynı zamanda özel genlere yönelik tedavilerle hastalığın tedavi etkinliğini artırmaya da katkıda bulunur (Aggarwal et al., 2021).

MicroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesini düzenlemede güçlü düzenleyiciler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu moleküller, 19-22 nükleotit uzunluğunda olup, mRNA'ya bağlanarak post-translasyonel modifikasyonları düzenlerler. miRNA'lar, hücrelerin çoğalmasından ölüme kadar neredeyse tüm hücresel süreçlerde etkindirler (Ying et al., 2008). miRNA'ların aşırı ifadesi, KHDAK 'ın diğer kanserlerde olduğu gibi patogenezinde önemli bir rol oynar (Adams et al., 2014).

KHDAK ve miRNA'lar arasındaki bağlantıyı incelemek, KHDAK'ın moleküler yapısını şekillendiren süreçleri aydınlatmaya katkıda bulunur (Petrek ve Yu, 2019). Belirli miRNA'ların düzensizliği, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına, apoptozu engellemesine ve anjiyogenez ve metastazı teşvik etmesine katkıda bulunur. KHDAK'daki miRNA'ların tamamlayıcı rolünün tanınması, sadece biyolojisinin anlayışını artırmakla kalmaz, aynı zamanda potansiyel tanı belirteçlerini ve terapötik hedefleri ortaya çıkarır (Iorio ve Croce, 2012; Wani et al., 2022). Bu derlemenin amacı, KHDAK ve miRNA'lar arasındaki bağlantıları aydınlatmak, KHDAK'ın moleküler yollarına dayalı olarak miRNA'ların düzenleyici rollerini araştırmak ve tanı, prognoz ve hedefli tedavi yöntemlerine erişim sağlamaktır. Böylece, KHDAK'da kişiselleştirilmiş tıp için miRNA'ların önemi vurgulanacaktır.

Güncel Tedavi Seçenekleri ve Zorluklar

Cerrahi rezeksiyon, lokalize KHDAK'ın özellikle erken evreli vakaları için temel tedavidir. Ancak, ileri evreli hastalık veya kötü genel sağlık gibi faktörler nedeniyle tüm hastalar ameliyat için uygun değildir (Lackey ve Donington, 2013). Ayrıca, radyasyon terapisi, kanser hücrelerini hedef almak ve tümörleri küçültmek amacıyla temel tedavi veya cerrahi veya kemoterapi ile birlikte kullanılabilir (Baskar et al., 2012). En yaygın olarak, sistemik kemoterapi, hızla bölünen kanser hücrelerini öldürmek için kullanılır ve cerrahi öncesi veya sonrasında veya ileri vakalarda birincil tedavi olarak kullanılabilir (Anand et al., 2023). Bunun dışında, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar) gibi hedefe yönelik tedaviler, belirli gen mutasyonlarına sahip kanser hücrelerini özel olarak hedefleyerek daha spesifik bir yaklaşım sunar (Waarts et al., 2022). Başka bir seçenek de immünoterapidir. En etkili kanser hücreleri ile savaşan sistem immün sistem olmasına rağmen, bu sistem immünoterapiler tarafından düzenlenir ve tedavinin etkinliğine katılır. Immün kontrol noktası inhibitörleri, ileri KHDAK'ın tedavisinde de kullanılır (Okobi et al., 2023). Tüm bu tedavi seçenekleri, uygulama aşamasında zorlukları beraberinde getirir. KHDAK tedavisindeki zorluklar, geç evre tanısı, tümör heterojenitesi, tedavilere karşı edinilmiş direnç ve bazı alt tiplerde bazı tedavi modalitelerinin sınırlı etkinliği içerir. Devam eden araştırmalar, bu zorlukları ele almayı ve tedavi sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Rivera-Conception et al., 2022).

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri'nin Moleküler Temeli

KHDAK'ın moleküler yapısını anlamak, bu kompleks hastalığın gelişimini ve ilerlemesinin temelini ortaya çıkarmak için önemlidir. Genetik ve moleküler değişiklikler, bu karmaşık hastalığın başlatılması ve sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. KHDAK'de, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz), KRAS (Kirsten Rat Sarkan Viral Onkogen Homolog), ROS1 ve RET (Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenlenmiş) gibi onkogenler, kötü huylu fenotipi sürmek için kritik roller oynar. Tümör baskılayıcı genler kanseri önlemek için hücre döngüsünü düzenler. Bu genlerden biri olan p53'te meydana gelebilecek herhangi bir mutasyon, KHDAK'da kontrol kaybına neden olacak ve kanser süreçlerinin ilerlemesini kolaylaştıracaktır.

EGFR mutasyonları, özellikle adenokarsinomda, KHDAK'da yaygındır. EGFR mutasyonları, sinyal yolunun sürekli olarak aktif kalmasına neden olur. Bu nedenle, kanser hücrelerinin ve hücre ölümsüzlüğünün kontrolsüz bir şekilde artmasına neden olur (Liu et al, 2017). Özellikle, ALK enziminin yeniden düzenlenmesi adenokarsinomda gözlemlenir. Bu düzenleme, ALK'nin diğer genlerle hibritleşmesine neden olur. Hibritleşme sonucu oluşan füzyon genleri, ALK'nin aktifleşmesine yol açar, hücre döngüsünün kontrolsüz aktifleşmesine

neden olur (Camidge ve Doebele, 2012). KRAS mutasyonları da KHDAK'da yaygındır. Bu mutasyonlar ayrıca kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur (Li et al., 2022). Tümör baskılayıcı p53 genindeki mutasyonlar, fonksiyon kaybı ile hücre ölümünü engeller ve hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına izin verir, bu da tümör büyümesine neden olur (Rivlin et al., 2011). Ayrıca, ROS1, hücre yüzeyinde bulunan bir protein yapısında tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Nadiren de olsa ROS1 rearanjmanları, KHDAK'ın bazı vakalarında tanımlanmıştır. ALK rearanjmanlarına benzer şekilde, ROS1 füzyonları onkojenik sinyallemeyi ve hücre çoğalmayı yönlendirir. Ayrıca RET füzyonları da KHDAK'ın bir alt kümesinde bulunur. Bu füzyonlar, RET sinyalleme yolunu aktive ederek hücre büyümesini ve sağkalımını teşvik eder (Gainor ve Shaw, 2013).

Onkogenlerdeki mutasyonlar, örneğin EGFR, KRAS, ALK ve ROS1, hücre çoğalmasını tetikleyen sinyal yollarının sürekli aktive olmasına yol açar; ki bu, kanser gelişiminin bir belirtisidir (Skoulidis ve Heymach, 2019). P53'ün düzensizliği ve bazı onkogenlerin aktive olması, programlanmış hücre ölümünden kaçınmalarına ve kanser hücrelerinin varlığını sürdürmelerine olanak tanır. Moleküler yollardaki mutasyonlar veya eklenen değişiklikler, hücre göçü olarak adlandırılan istilayı teşvik eder ve metastazı destekler. KHDAK'da, karsinojenik sinyaller anjiyogenez'i uyarır ve kontrolsüz çoğalan tümör hücreleri için bir besin kaynağı sağlar (Pietsch et al., 2008; Ngaha et al., 2023). KHDAK'daki bu genetik ve moleküler değişiklikleri anlamak, hastalığın temel nedenlerine özgü olarak hedeflenebilen tedaviler geliştirmek açısından kritiktir. Araştırma devam ettikçe, bu belirli moleküler değişiklikleri tanımlayıp hedeflemek, KHDAK hastaları için daha etkili ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için umut vadedicidir.

miRNA'lar ve KHDAK'da miRNA Düzensizliği

MicroRNA'lar (miRNA'lar), gen ifadesinde önemli bir rol oynayan küçük, kodlamayan RNA moleküllerinin bir sınıfını temsil eder. 1990'ların başlarında keşfedilen miRNA'lar, o zamandan beri gelişim, homeostaz ve KHDAK gibi kanserler de dahil olmak üzere hastalıkları etkileyerek hücresel süreçlerin kilit düzenleyicileri olarak ortaya çıkmıştır (O'Brien et al., 2018). Protein kodlayan genlerin aksine, miRNA'lar kendi başlarına protein kodlamazlar. Bunun yerine, genetik bilgiyi DNA'dan protein sentezine taşıyan moleküler ara ürünler olan mesajcı RNA'ya (mRNA) bağlanarak çalışırlar (Ying et al., 2008). miRNA'ların temel rolü, belirli hedef mRNA'larla etkileşime girerek gen ifadesini düzenleme yetenekleridir. Bu etkileşim genellikle hedef mRNA'nın 3' çevrilmemiş bölgesinde gerçekleşir. miRNA'lar, RNA tabanlı susturma kompleksi olarak

adlandırılan RISC proteini hedef mRNA'larına yönlendirerek gen ifadesinin inhibe edilmesine neden olur. Bu düzenleme ya mRNA'nın işlevini kaybetmesine ya da çeviri adımlarının kesilmesine neden olur (Ivey ve Srivastava, 2015). KHDAK bağlamında, anormal miRNA ifadesi ve miRNA aracılı gen düzenlemesinin düzensizliği, hastalığın patogenezine katkıda bulunur. KHDAK'da implike olan belirli miRNA'ların araştırılması, potansiyel tanı işaretleri ve terapötik hedeflere dair içgörüler sunar ve kanser araştırması bağlamında miRNA biyolojisinin anlaşılmasının önemini vurgular. miRNA'ların düzensizliği, KHDAK dahil birçok kanserin belirleyici özelliklerindendir. Belirli miRNA'ların anormal ifadesi, KHDAK'ın başlangıcına, ilerlemesine ve metastazına önemli ölçüde katkıda bulunur, bu da onları potansiyel tanı işaretleri ve terapötik hedefler olarak ortaya çıkarır.

KHDAK'da işaret edilen belirli miRNA'lar şunlardır: miR-21, miR-155, miR-34a, Let-7 Ailesi, miR-200 Ailesi ve miR-126.

miR-21'in aşırı ifadesi KHDAK'da sıkça gözlemlenir ve artmış çoğalma, anti-apoptoz ve kemoterapiye dirençle ilişkilidir. PTEN ve PDCD4 dahil olmak üzere birden çok tümör baskılayıcı geni hedef alır (Feng ve Tsao, 2016). Yüksek miR-155 seviyeleri KHDAK gelişimine bağlıdır. miR-155, TP53INP1 ve SOCS1 dahil çeşitli tümör baskılayıcıları hedef alarak hücre çoğalımını, göçünü ve invazyonunu teşvik eder (Moayedi et al., 2021). miR-34a, KHDAK'da düşük düzeyde ifade edilir ve azalmış ifadesi kötü prognozla ilişkilidir. Bu miRNA, BCL2, MET ve SIRT1 gibi genleri hedef alarak hücre döngüsü ilerlemesini, apoptozu ve metastazı düzenler (Shi et al., 2014; Wen et al., 2017). Let-7 miRNA'ları tümör baskılayıcı olarak hareket eder ve genellikle KHDAK'da düşük düzeyde ifade edilir. Hedefleri arasında RAS ve HMGA2 bulunur ve düzensizlikleri kontrolsüz hücre çoğalımına katkıda bulunur (Melo ve Esteller, 2011). miR-200 ailesi, kanser metastazının kritik bir süreci olan epitel-mesenkimal geçiş (EMT) ile ilişkilidir. miR-200 üyeleri, EMT'yi ZEB1 ve ZEB2'yi hedef alarak baskılar ve KHDAK'da düşük düzeyde ifade edildiğinde metastatik potansiyeli artırır (Mongroo ve Rustgi, 2010). miR-126, KHDAK'da sıkça düşük düzeyde ifade edilir ve angiogenezi ve metastazı inhibe ederek bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür. VEGF ve PIK3R2 dahil olmak üzere hedefleri bulunur (Grimolizzi et al., 2017).

KHDAK'da miRNA'ların Tanısal Potansiyeli

MiRNA'lar, vücut sıvılarında istikrarlı bir varlığa sahip olmaları ve kanserle ilişkilendirilen belirli ifade desenleri nedeniyle KHDAK için umut verici tanısal belirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Birkaç çalışma, miRNA'ların erken tespitteki

kullanımını araştırmış ve tanısal potansiyellerine dair değerli içgörüler sunmuştur. Shen ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, miR-21, miR-126 ve miR-210 gibi dolaşımdaki miRNA'lar KHDAK için potansiyel tanısal belirteçler olarak tanımlandı. Serum örneklerinin analizi, KHDAK hastalarını sağlıklı kontrollerden ayırt etmede yüksek duyarlılık ve özgünlük gösterdi (2012). Boeri ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, KHDAK hastalarının balgamında miR-21 ve miR-486-5p gibi miRNA'ların bir imzasını keşfetti ve bu, akciğer kanserini ayırt etmede yüksek doğruluk gösterdi. Balgam toplamanın invaziv olmayan doğası, erken tespitin olanaklarını artırır. Birden çok çalışmanın meta-analizi, dolaşımdaki miRNA'ların tanısal potansiyelini doğruladı ve KHDAK hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmede miR-21, miR-155 ve miR-375'in önemini vurguladı. Kombine analiz güçlü bir tanısal doğruluk gösterdi (Xiao et al., 2019).

KHDAK'da miRNA'ların Terapötik Üretimi

KHDAK'da miRNA'ların düzensizliğini anlamak, yenilikçi terapötik stratejilere yol açmıştır. MiRNA'ların terapötik hedefler olarak kullanılma potansiyeli, gen ifadesini modüle etme ve kanser ilerlemesini engelleme konusunda yeni bir yaklaşım sunar. İki temel terapötik yaklaşım, miRNA taklitleri ve inhibitörlerini kullanmayı içerir. KHDAK'da genellikle yüksek düzeyde ifade edilen onkojenik miRNA'lar, örneğin miR-21 ve miR-155, kanser etkilerini inhibe etmek için hedef alınabilir. Bu yaklaşım, onkojenler ile tümör baskılayıcılar arasındaki dengeyi yeniden kurmayı amaçlar ve böylece kanser büyümesini engeller (Xue et al., 2016). Aksine, tümör baskılayıcı miRNA'ların, örneğin miR-34a ve let-7, ifadesini artırmak, düzenleyici işlevlerini yeniden tesis etmek için takip edilebilir. Bu strateji, normal hücresel süreçleri, apoptosis ve hücre döngüsü kontrolü dahil olmak üzere yeniden tesis etmeyi amaçlar (Garzon et al., 2010). Aynı anda birden çok miRNA'yı hedefleyen veya miRNA temelli terapileri geleneksel tedavilerle (kemoterapi, radyasyon, immünoterapi) birleştiren kombinasyonel yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artırmayı ve potansiyel direnç mekanizmalarını aşmayı amaçlar (Sweef et al., 2023).

Sentetik miRNA taklitleri, endojen miRNA'ların işlevini taklit etmek üzere tasarlanmıştır. Bunlar, tümör baskılayıcı miRNA'ların ifadesini yeniden tesis etmek amacıyla kanser hücrelerine tanıtılır. miRNA taklitleri, nanoteknoloji ve viral vektörler de dahil olmak üzere çeşitli taşıma sistemleri kullanılarak kanser hücrelerine iletilir. miR-34a taklidi (mimic-34) tanı ön çalışmalarında umut verici sonuçlar göstermiş, apoptosisi indükleyerek ve tümör büyümesini inhibe ederek (Trang et al., 2011; Segal ve Slack, 2020).

AntimiR'lar, belirli miRNA'ların aktivitesini inhibe etmek üzere tasarlanmış sentetik oligonükleotidlardır. Hedeflenen miRNA'ya bağlanarak, onun mesajcı RNA (mRNA) ile etkileşimini önler ve hedef genlerin baskılanmasını engeller. AntimiR'lar, miRNA taklitleriyle benzer taşıma sistemleri kullanılarak kanser hücrelerine iletilir. miR-21'in inhibe edilmesi, antimiR'lar kullanılarak tümör baskılayıcılar arasında PTEN ve PDCD4 gibi genlerin ifadesini yeniden tesis ederek anti-tümör etkiler göstermiştir (Sweef et al., 2023).

Nanoteknoloji tabanlı taşıma sistemlerinin geliştirilmesi, miRNA'ların kanser hücrelerine verilmesinin verimliliğini ve spesifikliğini artırır. Nanopartiküller, iyileştirilmiş stabilite, kontrollü salınım ve azaltılmış toksisite sunar, miRNA terapilerinin sistemik uygulamasıyla ilişkilendirilen zorlukları aşar (Lee et al., 2019).

KHDAK'da miRNA Araştırmasındaki Gelişmeler

Son yıllarda, KHDAK bağlamında miRNA araştırması önemli gelişmeler yaşamış, hastalığın moleküler mekanizmalarına yeni perspektifler kazandırılmış ve yenilikçi tanı ve tedavi stratejilerinin önünü açmıştır (Le et al., 2023). Yakın zamandaki çalışmalar, farklı KHDAK alt tipleri ve evreleri ile ilişkilendirilmiş yeni miRNA biyobelirteçlerini tanımlamıştır. Bu biyobelirteçler, gelişmiş tanısal doğruluk ve prognostikasyon potansiyeline sahiptir (Charkiewicz et al., 2023b). Yüksek-throughput dizileme teknolojilerindeki ilerlemeler, KHDAK'da kapsamlı miRNA profilleme imkanı sağlamış, alt tip özgü miRNA imzalarının keşfine yol açmıştır. Bu imzalar, KHDAK içindeki moleküler heterojeniteyi daha hassas bir şekilde anlamamıza katkıda bulunur.

Yükselen Teknolojiler, Metodolojiler ve Zorluklar

Tek hücreli RNA dizileme, bireysel hücrelerin profillenmesine olanak tanır ve tümör mikroçevresindeki miRNA ifade heterojenitesinin tanımlanmasını sağlar (Anaparthy et al., 2019). Bu teknoloji, nadir hücre popülasyonlarını karakterize etmek ve KHDAK'daki hücresel çeşitliliği anlamak açısından önemlidir. CRISPR-Cas9 teknolojisi, miRNA hedeflerinin fonksiyonel doğrulamasında artan bir şekilde kullanılmaktadır (Aquino-Jarquin, 2017). Bu yaklaşım, araştırmacılara miRNA düzensizliğinin belirli genler ve yollar üzerindeki etkisini sistemli bir şekilde analiz etme olanağı tanır ve bu da KHDAK'daki işlevsel önemleri hakkında içgörü sağlar.

Ekstraselüler veziküllerin küçük bir türü olan eksosomlar, miRNA'ları hücreler arasında transfer ederek hücreler arası iletişimde rol oynar (Hannafon ve Ding, 2013). Eksosomlar içindeki miRNA'ların profillenmesi, metastaz ve tümör

mikroçevresi içindeki iletişimdeki rolleri hakkında değerli bilgiler sağlar. Makine öğrenimi algoritmalarının miRNA ifade verileri ile entegrasyonu, KHDAK'da tanı, prognos ve tedavi yanıtı için öngörü modellerinin geliştirilmesine olanak tanır (Charkiewicz et al., 2023b). Bu modeller, klinikte miRNA tabanlı biyobelirteçlerin kullanımını artırır. 3D organoid kültürleri, in vivo tümör mikroçevresini daha fizyolojik bir bağlamda incelemek için daha iyi bir şekilde yineleme imkanı sağlar (AI Hrout et al., 2023).

Bu yükselen teknolojiler ve metodolojiler, KHDAK'da miRNA araştırmasının gelişen peyzajına katkıda bulunur. Bunların entegrasyonu, bu kompleks hastalık için yenilikçi tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini teşvik eder. Bu ilerlemeler devam ettikçe, miRNA araştırmasının klinik uygulama stratejilerine dönüştürülme potansiyeli artmaktadır.

KHDAK'da miRNA araştırmasında önemli ilerlemelere rağmen, birkaç zorluk devam etmektedir ve miRNA'ların kapsamlı anlayışını ve etkili bir şekilde hedeflenmelerini engellemektedir. Bu zorlukları tanımak ve ele almak, alanın ilerlemesinde ve miRNA tabanlı keşiflerin klinik uygulamalara dönüştürülmesinde önemlidir. KHDAK'ın heterojenitesi, tüm hastalara uygulanabilir evrensel miRNA imzalarını tanımlamada bir zorluk oluşturur. Bireysel miRNA profillerine dayalı kişiselleştirilmiş terapiler, KHDAK alt tipleri içindeki moleküler çeşitliliği daha iyi anlamayı gerektirir (Charkiewicz et al., 2023a). Araştırma, çeşitli hasta popülasyonlarında miRNA profillerinin karakterize edilmesine ve her hastanın tümörünün benzersiz genetik ve moleküler peyzajını dikkate alan kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine odaklanmalıdır (Reda et al., 2021).

İmmünomodülatör miRNA'lar ve İmmünoterapi

miRNA'ların tümör mikroçevresini düzenleme ve bağışıklık tepkilerini modüle etmedeki rolünü belirlemek, KHDAK'da immünoterapilerin etkinliğini artırmak açısından son derece önemli hale gelmiştir. miRNA'ların bağışıklık kaçınma ve immünoterapiye yanıtı nasıl etkilediğini anlamak, ileri araştırma için kritik bir alanı oluşturmaktadır. miRNA'lar, tümör mikroçevresi içinde ve kanser hücreleri ile stromal hücreler arasında eksosom aracılı iletişimde önemli rol oynar. Bu dinamiklerin anlaşılması, yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (Santos ve Almeida, 2020).

SONUÇ

KHDAK'da miRNA araştırmasındaki mevcut zorluklara karşı koymak, çok disiplinli ve işbirlikçi bir yaklaşımı gerektirir. Gelecekteki araştırma yönergeleri,

miRNA aracılı düzenlemenin karmaşıklıklarını çözme, terapötik özgünlüğü artırma ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini geliştirme üzerine odaklanmalıdır. Teknoloji evrildikçe, miRNA'ların KHDAK yönetiminde hassas tanı ve terapötik araçlar olarak kullanma potansiyeli önemli bir vaat taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Adams BD, Kasinski AL, Slack FJ. Aberrant regulation and function of microRNAs in cancer. Curr Biol. 2014, 18;24(16):R762-76.

Aggarwal C, Bubendorf L, Cooper WA, Illei P, Borralho Nunes P, Ong BH, Tsao MS, Yatabe Y, Kerr KM. Molecular testing in stage I-III non-small cell lung cancer: Approaches and challenges. Lung Cancer. 2021, 162:42-53.

Al Hrout A, Levesque MP, Chahwan R. Investigating the tumor-immune microenvironment through extracellular vesicles from frozen patient biopsies and 3D cultures. Front Immunol. 2023, 25;14:1176175.

Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, De Falco V, Upadhyay A, Kandimalla R, Chaudhary A, Dhanjal JK, Dewanjee S, Vallamkondu J, de la Lastra JMP. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics, Genes Diseases, 2023, 10,4, 1367-1401.

Anaparthy N, Ho YJ, Martelotto L, Hammell M, Hicks J. Single-Cell Applications of Next-Generation Sequencing. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019, 1;9(10): a026898.

Aquino-Jarquin G. Emerging Role of CRISPR/Cas9 Technology for MicroRNAs Editing in Cancer Research. Cancer Res. 2017, 15;77(24):6812-6817.

Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-199.

Boeri M, Verri C, Conte D, Roz L, Modena P, Facchinetti F, Calabrò E, Croce CM, Pastorino U, Sozzi G. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. Proc Natl Acad Sci, 2011, 1;108(9):3713-3718.

Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges. Nat Rev Clin Oncol. 2012, 3;9(5):268-277.

Charkiewicz R, Sulewska A, Charkiewicz A, Gyenesei A, Galik B, Ramlau R, Piwkowski C, Stec R, Biecek P, Karabowicz P, Michalska-Falkowska A, Miltyk W, Niklinski J. miRNA-Seq Tissue Diagnostic Signature: A Novel Model for NSCLC Subtyping. Int J Mol Sci. 2023a, 28;24(17):13318.

Charkiewicz R, Sulewska A, Mroz R, Charkiewicz A, Naumnik W, Kraska M, Gyenesei A, Galik B, Junttila S, Miskiewicz B, Stec R, Karabowicz P,

Zawada M, Miltyk W, Niklinski J. Serum Insights: Leveraging the Power of miRNA Profiling as an Early Diagnostic Tool for Non-Small Cell Lung Cancer. Cancers (Basel). 2023b, 10;15(20):4910.

Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer. 2014 Aug;14(8):535-46. Erratum in: Nat Rev Cancer. 2015, 15(4):247.

Feng YH, Tsao CJ. Emerging role of microRNA-21 in cancer. Biomed Rep. 2016, 5(4):395-402.

Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. Oncologist. 2013;18(7):865-875

Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2010, 9(10):775-89.

Grimolizzi F, Monaco F, Leoni F. Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in non-small-cell lung cancer regulating cancer progression. Sci Rep, 2017, 7, 15277.

Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. Int J Mol Sci. 2013, 9;14(7):14240-14269.

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018, 24;553(7689):446-454.

Iorio MV, Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation. Cancer J. 2012, 18(3):215-222.

Ivey KN, Srivastava D. microRNAs as Developmental Regulators. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015, 1;7(7):a008144.

Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. Semin Intervent Radiol. 2013, 30(2):133-140.

Le MT, Nguyen HT, Nguyen XH, Do XH, Mai BT, Nguyen HTN, Trang Than UT, Nguyen TH. Regulation and therapeutic potentials of microRNAs to non-small cell lung cancer, Heliyon, 2023, 9,11, e22080.

Lee SWL, Paoletti C, Campisi M, Osaki T, Adriani G, Kamm RD, Mattu C, Chiono V. MicroRNA delivery through nanoparticles. J Control Release. 2019, 0;313:80-95.

Li JX, Li RZ, Ma LR, Wang P, Xu DH, Huang J, Li LQ, Tang L, Xie Y, Leung EL, Yan PY. Targeting Mutant Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Difficulties, Integrative Treatments and Future Perspectives. Front Pharmacol. 2022, 20;13:875330.

Liu TC, Jin X, Wang Y, Wang K. Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. Am J Cancer Res. 2017, 1;7(2):187-202.

Melo SA, Esteller M. Dysregulation of microRNAs in cancer: Playing with fire,FEBS Letters, 2011, 585,13,2087-2099.

Moayedi F, Shojaei-Ghahrizjani F, Yaghoobi H. Inhibition of miR-155-5p in non-small cell lung cancer, a potential target for induction of autophagy, Meta Gene, 2021, 28, e100855.

Mongroo PS, Rustgi AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. Cancer Biol Ther. 2010, 1;10(3):219-222.

Ngaha TYS, Zhilenkova AV, Essogmo FE, Uchendu IK, Abah MO, Fossa LT, Sangadzhieva ZD, D Sanikovich V, S Rusanov A, N Pirogova Y, Boroda A, Rozhkov A, Kemfang Ngowa JD, N Bagmet L, I Sekacheva M. Angiogenesis in Lung Cancer: Understanding the Roles of Growth Factors. Cancers (Basel). 2023, 20;15(18):4648.

O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018, 3;9:402.

Okobi TJ, Uhomoibhi TO, Akahara DE, Odoma VA, Sanusi IA, Okobi OE, Umana I, Okobi E, Okonkwo CC, Harry NM. Immune Checkpoint Inhibitors as a Treatment Option for Bladder Cancer: Current Evidence. Cureus. 2023, 6;15(6):e40031.

Petrek H, Yu AM. MicroRNAs in non-small cell lung cancer: Gene regulation, impact on cancer cellular processes, and therapeutic potential. Pharmacol Res Perspect. 2019, 7(6):e00528.

Pietsch EC, Sykes SM, McMahon SB, Murphy ME. The p53 family and programmed cell death. Oncogene. 2008, 27;27(50):6507-6521.

Reda El Sayed S, Cristante J, Guyon L, Denis J, Chabre O, Cherradi N. MicroRNA Therapeutics in Cancer: Current Advances and Challenges. Cancers (Basel). 2021, 29;13(11):2680

Rivera-Concepcion J, Uprety D, Adjei AA. Challenges in the Use of Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat. 2022, 54(2):315-329.

Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. Genes Cancer. 2011, 2(4):466-474.

Santos P, Almeida F. Role of Exosomal miRNAs and the Tumor Microenvironment in Drug Resistance. Cells. 2020, 11;9(6):1450.

Segal M, Slack FJ. Challenges identifying efficacious miRNA therapeutics for cancer. Expert Opin Drug Discov. 2020, 15(9):987-992.

Shen J, Todd NW, Zhang H, Yu L, Lingxiao X, Mei Y, Guarnera M, Liao J, Chou A, Larry Lu C, Jiang Z, Fang H, Katz RL, Jiang F. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer,Laboratory Investigation, 2011, 91, 4, 579-587.

Shi Y, Liu C, Liu X, Tang DG, Wang J. The microRNA miR-34a inhibits non-small cell lung cancer (NSCLC) growth and the CD44hi stem-like NSCLC cells. PLoS One. 2014 Mar 4;9(3):e90022.

Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer. 2019, 19(9):495-509.

Sweef O, Zaabout E, Bakheet A, Halawa M, Gad I, Akela M, Tousson E, Abdelghany A, Furuta S. Unraveling Therapeutic Opportunities and the Diagnostic Potential of microRNAs for Human Lung Cancer. Pharmaceutics. 2023, 31;15(8):2061.

Trang P, Wiggins JF, Daige CL, Cho C, Omotola M, Brown D, Weidhaas JB, Bader AG, Slack FJ. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice. Mol Ther. 2011, 19(6):1116-1122.

Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, Levine RL. Targeting mutations in cancer. J Clin Invest. 2022, 15;132(8):e154943.

Wani JA, Majid S, Imtiyaz Z, Rehman MU, Alsaffar RM, Shah NN, Alshehri S, Ghoneim MM, Imam SS. MiRNAs in Lung Cancer: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Potential. Diagnostics (Basel). 2022, 1;12(7):1610.

Wen J, Zhao Y, Liu Y, Zhao J. MicroRNA-34a inhibits tumor invasion and metastasis in osteosarcoma partly by effecting C-IAP2 and Bcl-2. Tumor Biology. 2017;39(6).

Xiao W, Zhong Y, Wu L, Yang D, Ye S, Zhang M. Prognostic value of microRNAs in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Molecular and Clinical Oncology, 2019, 10, 67-77.

Xue X, Liu Y, Wang Y, Meng M, Wang K, Zang X, Zhao S, Sun X, Cui L, Pan L, Liu S. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN. Oncotarget. 2016, 20;7(51):84508-84519.

Ying SY, Chang DC, Lin SL. The microRNA (miRNA): overview of the RNA genes that modulate gene function. Mol Biotechnol. 2008, 38(3):257-268.

Ying SY, Chang DC, Lin SL. The microRNA (miRNA): overview of the RNA genes that modulate gene function. Mol Biotechnol. 2008, 38(3):257-268.