



ATK

İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KLİNİKLERİ

Cilt 1 Sayı 1 - Nisan 2018

Sahibi/Proprietor
Dr. Mustafa AYDIN

Yazı İşleri Müdürü/Editor-in-Chief
Zeynep AKYAR

Editör/Editor
Dr. Nur Ahmet ERÖZENCİ

Editör Yardımcıları/Editorial Board
Dr. Gülşah KOÇ
Dr. Turan Onur BAYAZIT

Dil/Language
Türkçe

**İdari Koordinatör/Administrative
Coordinator**
Gamze AYDIN

Kapak Tasarım/Cover Design
Nabi SARIBAŞ

Grafik Tasarım/Graphic Design
Elif HAMAMCI

Türkçe Redaksiyonu/Turkish Redaction
N. Dilşat KANAT

İngilizce Redaksiyonu/English Redaction
Çiğdem TAŞ

Yayın Periyodu/Publication Period
Yılda dört kez yayınlanır
Ocak - Nisan - Temmuz - Ekim

**Yazışma Adresi/Correspondence
Address**
Florya Yerleşkesi Beşyol Mah.
İnönü Cad. No: 38 Sefaköy
34295 Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye
Tel: 444 1 428 - Faks: 0 212 425 57 97
E-Mail: atk@aydin.edu.tr
Web: www.aydin.edu.tr

Baskı/Printed by
Armoninuans Matbaa
Adres: Yukarıdudullu, Bostancı Yolu Cad.
Keyap Çarşısı B- 1 Blk. N.24 Ümraniye/İST.
Tel: 0216 540 36 11 - Faks: 0216 540 42 72
E-Mail: info@armoninuans.com

BİLİM KURULU - SCIENTIFIC BOARD

Dr. Abdullah SONSUZ

Dr. Ahmet İLVAN

Dr. Ahmet Şükrü AYNACIOĞLU

Dr. Ahu SOYOCAK

Dr. Asiye PEREK

Dr. Ayhan BILIR

Dr. Ayşe BALAT

Dr. Bahriye Özlem KONUKSEVEN

Dr. Bülent ÖNAL

Dr. Çiğdem KAYACAN

Dr. Didem TURGUT COŞAN

Dr. Emin Erhan BABALIK

Dr. Emre AKKUŞ

Dr. Erhan ALABAY

Dr. Evgeny A. LEVIN

Dr. Halil ALIŞ

Dr. Hidayet AKDEMİR

Dr. Gönül KANIGÜR

Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ

Dr. Hafize SEZER

Dr. Hamdi ÖZKARA

Dr. Hanifegül TAŞKIRAN

Dr. Hülyam KURT

Dr. İdrani KALKAN

Dr. Kaya KÖKSALAN

Dr. Merih ÖZGEN

Dr. Metin ATEŞ

Dr. Murat AKSU

Dr. Nurcan UYSAL

Dr. Oral ÖNCÜL

Dr. Orhan CANBOLAT

Dr. Osman Ata UYSAL

Dr. Özer AKGÜL

Dr. Özgün ENVER

Dr. Öztan USMANBAŞ

Dr. Reyhan ÇALIŞKAN

Dr. Sami SÖKÜCÜ

Dr. Selin KAPAN

Dr. Semih AYAN

Dr. Süphan ERTÜRK

Dr. Tark ESEN

Dr. Tevfik Erhan COŞAN

Dr. Tunaya KALKAN

Dr. Uğur TEKİN

Dr. Yakup TUNA

Dr. Yaşar Ali ÖNER

Dr. Yeşim ÜNLÜÇERÇİ

Dr. Zeynep SOLAKOĞLU

Dr. Zülfikar POLAT

İÇİNDEKİLER

MikroRNA Polimorfizmleri ve Kanser

MicroRNA Polymorphisms and Cancer

Ahu SOYCAK 1

HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar

HIV/AIDS: Current Perspectives

Özer AKGÜL, Reyhan ÇALIŞKAN, Yaşar Ali ÖNER 19

Metformin Yaşlanma Sürecini Yavaşlatabilir mi?

Can Metformin Slow Down the Aging Process?

Tuğba SOYDAŞ, Gönül KANIGÜR 33

Polikistik Over Sendromunda Metformin Kullanımı

Metformin Usage in Polycystic Over Syndrome

Zeliha KARADENİZ 43

Olay İlişkili Potansiyeller

Event-Related Potentials (ERPs)

Onur BAYAZIT 59

Günümüzde Helicobacter Pylori'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor?

Nowadays The Place Of Helicobacter Pylori In Human Health; Where Is It Standing In The Balance Of Loss And Benefits ?

Reyhan ÇALIŞKAN, Bekir KOCAZEYBEK 67

Nutrigenomik: Genotipten Fenotipe Beslenme Etkisi

The Impact of Nutrigenomics from Genotype to Phenotype

Gülşah KOÇ 79

Patch Clamp Yönteminin Biyofiziksel Prensibi ve Tıpta Kullanımı

Biophysical Mechanisms and Medical Usage of Patch Clamp Technique

Dilek DÜZGÜN ERGÜN, Şefik DURSUN 93

Isı, Sıcaklık, Ter, Terleme

Heat, Temperature and Sweating Mechanism

Mustafa Tunaya KALKAN 109

Editörden

Geçtiğimiz yıllarda gerek özel hastane, gerekse Vakıf Üniversite'lerinde açılan Tıp Fakülte sayısındaki artış, sağlık alanındaki bilimsel dergi sayısındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Bugün ülkemizde özel ve kamu hastanelerinin, devlet ve vakıf üniversitesi tıp fakültelerinin, sağlık meslek yüksekokullarının, hemşirelik okullarının ve uzmanlık derneklerinin çıkardığı toplamda 180 üzerinde bilimsel tıp dergisi vardır. Uluslararası planda ise bu rakam 3000'e ulaşmaktadır ki, buna son senelerde giderek moda olan (ve yayım bekleme süresi basılı dergilere göre daha kısa olan ve doçentlik veya profesörlük başvuru dosyalarında puan kazandırdığı için tercih edilen) online dergiler dahil değildir. Bu durum ulusal dergilerde yayımlanan özgün makale sayısında azalmaya neden olmuştur.

Öte yandan, bilimsel dergisi olmayan bir tıp fakültesi düşünülemez. Tıp Fakültesi dergisinin işlevi, o fakültenin adını alanında duyurmasına katkıda bulunmasının yanı sıra, alanındaki diğer kurumlarla iletişimi sağlamak, başka sağlık kurumlarındaki araştırmacıların, klinisyenlerin çalışmalarını duyurmalarına ortam sağlamaktır.

Bir tıp dergisinin kapağındaki Karagöz Hacivat'a gelince... Karagöz ve Hacivat, insancılığı ortaya çıkarmasıyla, kimi temaların tekrarına rağmen genelde doğaçlamaya dayanmasıyla, iletişimle her türlü açmazın çözülmesiyle ve nihayet bir "hayal perdesinde" oynatılmasıyla mesleğimizin bir yansıması... Konumuz insan, her hastayla bilgimiz, birikimimiz, deneyimimiz çerçevesinde konuşuyor, tedavi öneriyoruz ama her hasta kendine özgü sorunlarla geldiği için her seferinde bir şekilde doğaçlama yapıyoruz ve nihayet bir hayalin peşindeyiz; kişiyi tümüyle sağlıklı yapmak, her türlü sağlık sorunundan arındırmak...

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin resmi yayın organı olan Aydın Tıp Klinikleri'ni bu düşünceyle yayımlamaya başlıyoruz. Yukarıda vurguladığımız nedenler ve fakültemizin henüz iki senelik olmasından ötürü ilk sayımızı Temel Bilimler Özel Sayısı olarak, bu alanda değişik konularda yazılmış derlemelerden oluşturduk. Önümüzdeki sayılarda, içerik özgün makale, klinik araştırma, deneysel çalışma yazıları, derleme ve olgu tebliğleri ile daha da zenginleşecektir.

Sizlerin katkısıyla daha da zenginleşeceğine inandığımız dergimizin tıp camiasına katkıda bulunmasını dilerim.

Dr. N. Ahmet ERÖZENCİ
İstanbul Aydın Üniversitesi

MikroRNA Polimorfizmleri ve Kanser

Ahu SOYOCAK¹

Öz

MikroRNA'lar (miRNA'lar) gen ekspresyon yollarını düzenleyerek biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır. miRNA'ların işlevini yerine getirememesi kronik hastalıklardan kansere kadar birçok patolojik gelişmeye yol açmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu patolojik gelişmelere miRNA dizilerinde tanımlanan tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) yol açabileceğini ileri sürmektedir. miRNA'lar ile ilişkili SNP'lerin (miRSNP) genel etki mekanizmalarının farklı olması, bu miRSNP'lerin biyolojik etkilerinin ve hastalık patogenezi olan katkılarının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte bu polimorfik varyasyonların kanser gibi hastalıklardaki rollerinin belirlenmesi, hastalığın tanı ve tedavisine yol gösterici olması beklenmektedir. Bu derlemede, miRSNP'lerin miRNA biyogenezini, işlevini ve hedef genini nasıl etkilediği ile çeşitli kanser türlerinin patogenezi nasıl rol oynadığı özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: mikroRNA, miRNA, tek nükleotid polimorfizmleri, miRSNP, kanser.

MicroRNA Polymorphisms and Cancer

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) play an important role in the biological process by regulating gene expression pathways. Dysfunction of the miRNAs can lead to many pathological developments from chronic diseases to cancer. Recent research suggests that these pathological developments may lead to single nucleotide polymorphisms (SNPs) identified in miRNA sequences. The difference in general effect mechanisms of miRNAs-associated SNPs (miRSNPs) makes it hard to comprehend the biological effects and potential contribution to disease pathogenesis of these miRSNPs. Yet, it is expected that the determination of the role these polymorphic variations play on diseases such as cancer, will be a guiding light on the diagnosis and treatment of these diseases. In this review, how miRNA NPs affect miRNA biogenesis, the function and target gene and what role it plays in the pathogenesis of various types of cancer are summarized.

Keywords: microRNA, miRNA, single nucleotide polymorphisms, miRSNP, cancer

¹ Dr. Ahu SOYACAĞ, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD.
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: ahusoyacak@aydin.edu.tr

Giriş

Son yıllarda, gelişim, farklılaşma, büyüme ve metabolizma gibi hücrel fonksiyonlarda görev alan kodlamayan RNA'lar (non-coding RNA'lar-ncRNA) ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır. Tüm ökaryotik hücrelerde bulunan ncRNA'ların bir sınıfı olan mikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'ların transkripsiyonel baskılanmasına ve gen sessizleşmesine yol açarak biyolojik süreçte önemli bir rol oynamaktadır (1, 2). Bugüne kadar, insan genomunda 2500'den fazla olgun miRNA dizisi olduğu bildirilmiştir (3). Bu ncRNA'ların insan genlerinin üçte birinin ekspresyonunu düzenlediği tahmin edilmektedir (4). miRNA'ların gen düzenleyici ağların vazgeçilmez bir bileşeni olması nedeniyle, hastalıkların patogeneğinde de önemli bir yere sahip olması beklenmektedir (5).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) genom varyasyonlarının en temel biçimi olarak tanımlanmaktadır. SNP'ler bir genin yakınında veya düzenleyici bölgesinde ortaya çıktığında, genin işlevini etkileyebilmekte, hastalıklara yakınlık ve ilaca cevapta majör etki göstermektedir. Günümüzde, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome Wide Association Studies-GWAS) ve genom projesi (The 1000 Genome Project) ile insan genomunda bulunan genlerin, kodlayan ve kodlamayan bölgelerinde yaklaşık 10 milyon SNP tanımlanmıştır (6, 7). Bu SNP'lerden, düzenleyici SNP veya rSNP olarak da adlandırılan fonksiyonel SNP'lerin yaklaşık %93'ünün kodlamayan bölgelerde olduğu bildirilmiştir. Bu kodlamayan bölgeler, genlerin yapısında bulunan promotör ve enhancer (güçlendirici) bölgelerindeki dizilerde ve kodlamayan RNA'ların dizilerinde yer almaktadır (8, 9).

Her geçen gün artan kanıtlar, miRNA polimorfizmleri ile kanserin tanısı, tedavisi ve prognozu arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. miRNA'ları düzenleyen yollardaki genetik polimorfizmlerin ayrıntılı olarak kavranması, çeşitli kanser türlerinin patogeneğini anlamının yanı sıra, bu kanserlerin tanı ve prognozu için biyolojik belirteçlerin belirlenmesine önemli katkı sağlayacaktır. Bu derlemede, miRNA SNP'lerinin (miRSNP'lerin) miRNA biyogeneğini ve işlevini, miRNA hedef genini nasıl etkilediği ile çeşitli kanser türlerinin patogeneğinde nasıl rol oynadığı özetlenmektedir.

Kodlamayan RNA'lar

İnsan genomunda 30.073 gen olduğu bilinmektedir. Bu genlerden 21.598 tanesi protein kodlamada görev alırken, 8.475 tanesi RNA genleri olarak görev yapar (10). Hücrede proteine çevrilmeyen RNA molekülleri, kodlamayan RNA'lar (non-coding RNAs, ncRNA'lar) olarak adlandırılır. ncRNA'lar, uzun kodlamayan RNA'lar (long non-coding RNA, lncRNA), küçük kodlamayan RNA'lar (snoRNA'lar, piRNA'lar, siRNA'lar ve miRNA'lar) olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Kodlamayan RNA'lar biyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (11, 12).

Kodlamayan RNA'lar	İşlevi
snoRNA (Small Nucleolar RNA)	Ribozomal RNA'ların modifikasyonlarını gerçekleştirir.
piRNA (Piwi-associated RNA)	Embriyo gelişimi sırasında transpozonların susturulmasında ve spermatogenezde görev alır.
siRNA (small interfering RNA)	Post-transkripsiyonel gen susturmasında rol oynar.
miRNA (micro RNA)	Gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev alır.

Tablo 1. Küçük kodlamayan RNA'lar

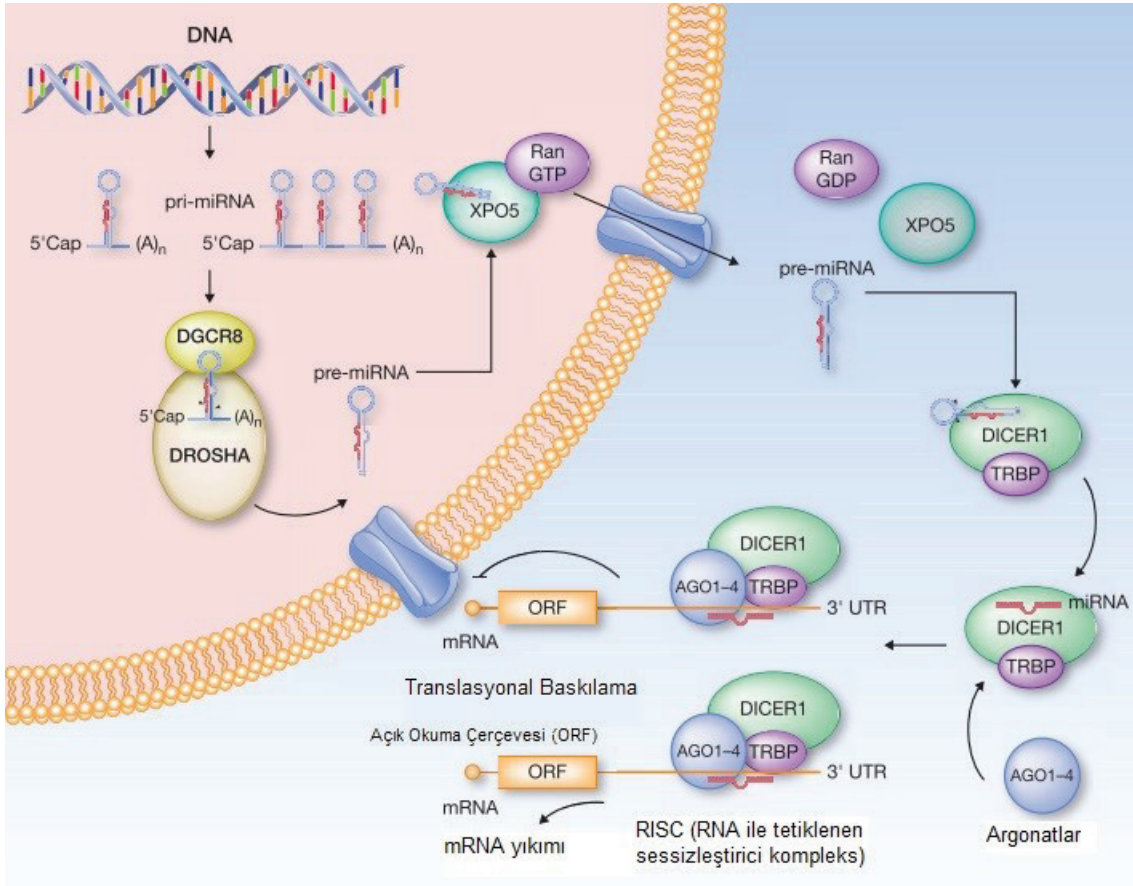
MikroRNA (miRNA)

mikroRNA'lar (miRNA), ilk kez 1993 yılında Lee ve ark. tarafından *C. elegans* solucanında keşfedilmiş, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda tek iplikçikli RNA molekülleridir (13-15). miRNA'lar gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynar (14, 15). miRNA'lara ait bilgiler miRBase isimli merkezi bir veri tabanında toplanmaktadır (16). Şubat 2018 tarihi itibarıyla bu veri tabanına 28.645 tane miRNA girişi yapılmıştır (3). miRNA'lar normal gelişim sürecinde, kanserden inflamasyona kadar birçok hastalığın moleküler mekanizmasında rol oynadığından potansiyel biyomarker olarak görülmektedirler (17-19). miRNA'lar da DNA üzerinden transkribe edilmekte ancak proteine dönüşmeden gen regülasyonunu gerçekleştirmektedir (20). miRNA'lar transkripsiyon sonrası mRNA'ların 3' transle olmayan bölgeleriyle (UTR- untranslated region) baz eşleşmesi yaparak mRNA'ların yıkımını sağlamakta veya translasyonunu baskılamaktadır (18, 20, 21).

MikroRNA Biyogenezi

miRNA'lar, gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan küçük kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır (14, 15). Gen ekspresyonunun mikro düzenleyicileri olan bu RNA'ların biyogenezi iki aşamada gerçekleşen karmaşık bir süreçtir (Şekil 1). İlk aşamada hücre çekirdeğinde RNA polimeraz tarafından 'cap' ve 'poli(A)' kuyruğuna sahip, saç tokası şeklinde primer mikroRNA (pri-miRNA) transkriptleri oluşur (22, 23). Bu pri-miRNA'ların, DiGeorge critical region 8 (DGCR8)-Drosha enzim kompleksi aracılığıyla kırılması sonucunda precursor-miRNA (pre-miRNA) ortaya çıkar (20, 24, 25). Pre-miRNA'lar taşıyıcı protein exportin-5 (XPO5) ve Ran-GTP ile birlikte nükleustan sitoplazmaya taşınır (26). İkinci aşamada sitoplazmada bulunan pre-miRNA'nın, ribonükleaz enzimi olan Dicer ve

TRBP (transactivation-responsive RNA-binding protein) ile ilmek kısmı kesilir. Kesim sonrasında olgun miRNA ve tamamlayıcı dalını içeren çift dal RNA dubleksı meydana gelir. Olgun miRNA'lar 'RNA ile tetiklenen sessizleştirici kompleks' (RNA-induced silencing complex; RISC)' adı verilen, Argonat (Argonaute; Ago) proteinlerini içeren bu komplekse dahil edilir (18, 20-22, 27). Bu kompleks içindeki miRNA'ların sahip oldukları 6-8 nükleotitlik 'tohum dizisi' aracılığıyla miRNA-mRNA bağlantısı kurulur. miRNA'nın hedef mRNA'nın 3' transle olmayan bölgesine (UTR) spesifik olarak bağlanması ile post transkripsiyonel düzenleme gerçekleşir. miRNA'lar hedef mRNA üzerinde genellikle 3'-UTR bölgesine bağlansalar da 5'-UTR bölgesine veya açık okuma çerçevesine (ORF-open reading frame) de bağlanarak gen ekspresyonunu düzenlerler (20, 22, 28).



Şekil 1: MikroRNA Biyogenezi (29)

MikroRNA Tek Nükleotid Polimorfizmleri

miRNA'ları kodlayan genlerde bulunan tek nükleotid polimorfizmlerinin (miRSNP), pri-miRNA veya pre-miRNA'nın işlenmesini, miRNA ile mRNA arasındaki etkileşimi ve hedef genin transkripsiyonunu etkilediği bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda primer, prekürsör ve olgun miRNA dizileri içerisinde 240'dan fazla SNP ve nadir mutasyonlar bildirilmiştir (30-37). Kanser gibi birçok hastalığın patogeneğinde bu miRSNP'lerin rol oynayabileceği fikri konusulla ilgili yapılan araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmaların sonuçları, belirteç ve terapötik hedef olarak miRNA'ların potansiyel klinik kullanımı için araştırmacılara yol gösterici olmaktadır (38-40).

miRNA'ların mRNA'ya özgün ve etkin olarak bağlanması 6-8 nükleotidden oluşan bir dizi ile gerçekleşmektedir. Belirli miRNA'lar birden fazla yerde ve yüzlerce farklı mRNA'ya birden fazla kombinasyonda bağlanabilmektedir. Bu nedenle hem miRNA biyogenezinin karmaşıklığı hem de miRNA'ların genom çapındaki işlevsel etkileri düşünüldüğünde, miRSNP'lerin genel etkilerinin ve biyolojik sonuçlarının belirlenmesinin zor olduğu görülmektedir (2, 20) .

Genomik ve epigenetik değişiklikler dışında, miRNA iletişim ağının deregülasyonunda, miRNA'ları düzenleyen yollardaki polimorfizmlerin rol oynaması beklenmektedir(40).BumiRSNP'lerin genel etkileri üç grup altında toplanarak incelenmektedir: (1) miRNA biyogeneğinde ve işlenmesinde rol oynayan genlerdeki SNP'ler; (2) miRNA genlerindeki SNP'ler; ve (3) hedef genlerde bulunan miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'ler (39-41).

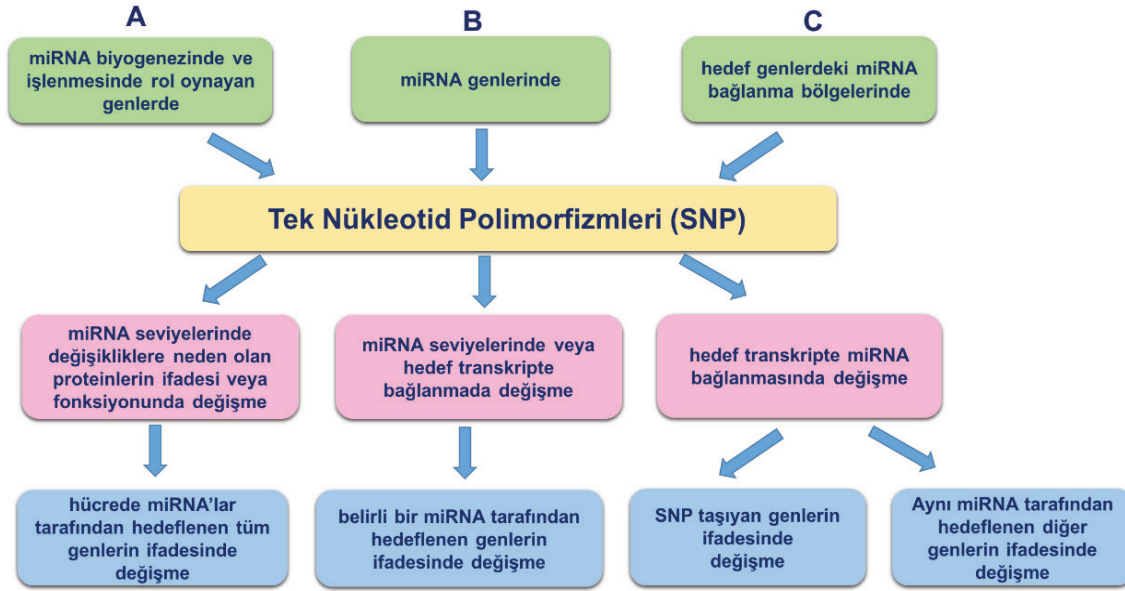
İlk grubu oluşturan miRSNP'ler, miRNA biyogeneğinde ve işlenmesinde rol oynayan genleri etkilemektedir. Bunlar miRNA'ların biyogeneğinde yer alan proteinlerin ekspresyonunu veya fonksiyonunu etkileyen polimorfizmlerdir. Bu polimorfizmler hücredeki miRNA düzenleyici ağlarla etkileşime girebilir. miRSNP'lerin bu sınıfı, miRNA aracılı regülasyon üzerinde muhtemelen en büyük etkiye sahip olmaktadır. Çünkü global miRNA biyogeneğini etkileyerek ve hücrenin tüm miRNA'larını düzenleyerek miRNA'lar tarafından hedeflenen tüm genlerin ekspresyonunu etkileyebilmektedir (Şekil 2A) (39, 40).

İkinci gruptaki miRSNP'ler, pri-miRNA, pre-miRNA ve olgun miRNA'ları oluşturan miRNA genlerinde görülmektedir. pri ve pre-miRNA'ların yapısında oluşan polimorfizmler, miRNA'ların oluşum sürecini, olgun miRNA'lardaki polimorfizmler ise miRNA'ların hedef transkriptlere bağlanmasını etkilemektedir. Bununla birlikte, miRNA genlerinin promotor dizilerinde veya miRNA genlerini de içeren konakçı (host) genlerin promotor dizilerinde bulunan SNP'ler de miRNA'ların ekspresyonu etkilemektedir. miRNA'lar çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan birçok geni potansiyel olarak düzenleyebildiğinden, bu sınıfta yer alan miRSNP'lerin hücre içinde oldukça geniş bir etki yaratması beklenmektedir (Şekil 2B) (2, 39, 40).

Üçüncü grubu oluşturan miRSNP'ler hedef genlerde bulunan miRNA bağlanma bölgelerini etkilemektedir. Hedef genlerdeki miRNA-bağlanma bölgelerinde görülen polimorfizmlerin, miRNA-mRNA etkileşiminin sağlamlığını bozması, protein düzeylerinin değiştirmesine yol açmaktadır. miRSNP'lerin bu sınıfı, sadece SNP'ni barındıran genin ifadesini etkilediğinden hücre içinde sınırlı bir etki oluşturmaktadır. Bununla birlikte, hedef genlerdeki miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'lerin etkisi yalnızca SNP taşıyan gen ile sınırlı değildir. Bu SNP dolaylı olarak mevcut miRNA havuzunu etkilediğinden, aynı miRNA tarafından hedeflenen diğer genleri de etkileyebilmektedir (Şekil 2C) (2, 39, 40, 42).

MikroRNA Tek Nükleotid Polimorfizmleri ve Kanser

Kanser araştırmalarında gen ifadesinin transkripsiyon sonrası miRNA'lar tarafından nasıl düzenlendiği yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bununla birlikte miRSNP'lerin kanser riski üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. Polimorfik varyasyonların umut verici bir sınıfını olarak görülen miRSNP'lerin kanser biyolojisinde ve klinik onkolojide önemli bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. miRSNP'lerin hastalık progresyonunda, hasta prognozunda ve kanserin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde biyolojik belirteçler olarak kullanılabileceği önerilmektedir (43).



Şekil 2: Farklı miRNA SNP'leri gen ifadesinin düzenlenmesi üzerinde çeşitli etkiler bırakır. (A) miRNA biyogenezinde ve işlenmesinde rol oynayan genlerdeki SNP'lerin etkisi, hücredeki miRNA'lar tarafından hedeflenen tüm genler için önemlidir. (B) miRNA genlerindeki SNP'lerin etkisi belirli bir miRNA tarafından hedeflenen genlerle sınırlıdır. (C) Hedef genlerdeki miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'lerin etkisi yalnızca SNP taşıyan gen ile sınırlı değildir, aynı zamanda aynı miRNA tarafından hedeflenen diğer genleri de etkileyebilmektedir (40).

Meme kanseri

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında görülen kanser nedeni ölümlerin başında yer almaktadır (44). Meme kanser gelişimi ve ilerlemesinde miRNA biyogenezinde rol oynayan genlerdeki genetik varyantların rol oynayabileceği yapılan araştırmalarda ileri sürülmektedir. miRNA olgunlaşma sürecinde, pri-miRNA'lerden pre-miRNA'ların oluşmasından DGCR8-Drosha enzim kompleksi sorumludur. Çin popülasyonunda yapılan araştırmada DGCR8'in 3'-UTR'sindeki miRSNP rs417309 (G>A)'un miR-106b ve miR-579 bağlanmasını etkileyerek meme kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir (45). Kore popülasyonunda Drosha rs644236'nın, östrojen reseptör-negatif (ER-) meme kanseri görülme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Aynı çalışmada hedef mRNA'nın yıkımında rol oynayan argonat protein ailesi üyeleri AGO1 ve AGO2 genlerinin intron bölgesinde bulunan rs595055 ve rs3864659 SNP genotiplerinin meme kanseri riskini azalttığı da bildirilmiştir (46).

miRNA'ları kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri miRNA ekspresyonlarını değiştirerek meme kanseri riskini etkileyebilmektedir. Meme kanseri ile miR-27a (rs895819 A>G), miR-196a2 (rs11614913 T>C) ve miR-146a (rs2910164 C>G) polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, 353 meme kanseri hastası ve 353 sağlıklı bireyde inceleme yapılmıştır. miR-146a (rs2910164) CC homozigot genotipi meme kanseri olan 45 hastada % 12.7 ve 18 sağlıklı kontrolde % 5.1 olarak bulunmuştur. miR-27a (rs895819) G allelinin, meme kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, miR-146a (rs2910164) ve miR-27a (rs895819) varyantlarının meme kanseri gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47). İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada 266 meme kanseri hastasında ve 288 kontrol bireyinde, miR-100 rs1834306 C>T, miR-124-1 rs531564 C>G, miR-218-2 rs11134527 A>G, miR-301b rs384262 A>G, miR-605 rs2043556 A>G ve miR-4293 rs12220909 G>C polimorfizmleri incelenmiştir. miR-218-2 rs11134527 ve miR-301b rs384262 varyantının meme kanseri riskini artırdığı, miR-100 rs1834306,

miR-124-1 rs531564, miR-605 rs2043556 ve miR-4293 rs12220909 polimorfizminlerinin meme kanseri riski ile ilişki göstermediği gözlenmiştir (48). Kuzey Hindistanda 100 meme kanseri hastası ve 100 sağlıklı bireyde miR-146 (rs2910164 G> C) ve miR-196a2'nin (rs11614913 C> T) genotipleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada, rs2910164 GC ve rs11614913 CT genotiplerinin kuzey Hintli kadınlarda meme kanseri yatkınlığına katkıda bulunabileceğini önerilmiştir (49).

Meme kanseri insidansında çeşitli genetik varyantların rol oynayabileceği ve bu varyantların bir kısmının miRNA hedef genlerinin 3'-UTR'lerinde olabileceği ileri sürülmektedir (Tablo 2) (44, 50, 51). Zhang ve arkadaşları Asya kökenli meme kanseri hastalarında hücre siklusunun ilerlemesinde görevli olan histon metiltransferaz enzimi SET8'in miR-502'nin bağlandığı 3'-UTR'sinde bulunan rs16917496 (T>C) miRSNP'ini incelemiştir. Bu araştırma erken yaş meme kanseri gelişimine miRSNP'in TT genotipine göre CC genotipinin katkı sağlayabileceğini göstermiştir (52).

Forma ve arkadaşları, topoizomeraz II b bağlayıcı protein 1'i (TopBP1) kodlayan genin yapısında bulunan miRSNP rs115160714 (C>T)'ün Kafkas kökenli meme kanseri hastalarıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (53, 54). CC genotipine göre CT ve TT genotiplerinin anlamlı düzeyde artan meme kanseri riskiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ileri evre (G3) veya T2-T4N1M0 olarak sınıflandırılmış tümörlü hastaların beklenenden daha sık olarak T varyant allelini taşıdığı gözlenmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak, CT veya TT genotipli bireylerde TOPBP1 mRNA ve protein ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. miR-3138, miR-4302 ve miR-1207-5p miRNA'larının TopBP1'in 3'-UTR'sine bağlandığı öngörülmekte ve TopBP1'in genetik varyasyonunun, meme kanseri etiolojisinde yer alabileceği ileri sürülmektedir. TopBP1'in meme kanserindeki rolünün biyolojik temelleri BRCA1 ile yapısal fonksiyonel benzerlikleri paylaştığı ve hücre sağkalımı, DNA replikasyonu, DNA hasar onarımı ve hücre döngüsü kontrol noktalarında yer aldığı gerçeğine dayanmaktadır (55, 56).

Kalsiyum ve D vitamini alımının meme bezinin karsinogenez mekanizmaları ile ilişkili olduğu ve buna ek olarak meme kalsifikasyonlarının meme kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (57-59). Zhang ve arkadaşları, meme kanserinde kalsiyum iyonunun salınımında görevli olan ve hücrel kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynayan iyon kanalı ryanodin reseptörü 3 (RYR3) geninin miR-367'in bağlandığı 3'-UTR'sinde bulunan rs1044129 (A>G) miRSNP'nin rolünü araştırmışlardır. 1532 meme kanseri vakası ve 1600 sağlıklı Çinli kadınının incelendiği araştırmada, rs1044129'un meme kanseri riski, kalsifikasyon ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgular aynı zamanda miR-367'nin rs1044129 G alleleline kıyasla A alleleline daha sıkı bağlandığını ve RYR3 ekspresyonunu daha güçlü bir şekilde bastırdığını gösteren in vitro analizlerle de desteklenmiştir (60).

Meme kanserinde integrinlerin rolü ile ilgili olarak İsveçte yapılan bir araştırmada, ITGA3, ITGA6, ITGA9, ITGB3, ITGB4 ve ITGB5 genlerinin 3'-UTR'sindeki miRSNP'lerin meme kanseri klinik sonuçları ve riski ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. 15 yıldır takip edilen 749 İsveçli hastanın ayrıntılı klinik verileri incelenmiş ve 1493 sağlıklı bireyden elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. İntegrin molekülleri ve hastalık arasındaki en güçlü ilişki, ITGB4 geni içinde yer alan SNP rs743554 (G>A)'ün A alleli ile östrojen reseptör-negatif karsinom riski arasında gözlemlenmiştir. Yapılan in silico analizde, A allelinin miR-34a için bağlanma yerinin kaybına neden olabileceği öngörülmüştür. ITGB4 ve hormon-reseptör durumu arasındaki ilişki, integrin aracılı sinyal iletim yollarının, fare meme epitelyal hücrelerinde östrojen reseptörü α 'yı (ER- α) düzenlemesi ile açıklanabilir (61).

Meme kanserinde miRSNP'lerin risk faktörleri olarak rolleri çeşitli araştırmalarla değerlendirilmiştir. Çin popülasyonunda 1100 meme kanseri hastası ve 1400 kontrol bireyinde yapılan araştırmada, MDM4 genin 3'-UTR'sindeki miR-191'in bağlandığı bölgede yer alan rs4245739 (A>C)'un AC ve CC genotiplerinin, AA genotipine kıyasla azalan meme kanseri riski ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (62).

Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, 914 meme kanser hastası ve 967 sağlıklı bireyde, RAD52 geninin 3'-UTR'sinde hsa-let-7 miRNA bağlanma alanında bulunan rs7963551 (A>C) incelenmiştir. SNP rs7963551 C allelinin azalan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, hsa-let-7 bağlanma bölgesinde bulunan rs7963551'in, miRNA-mRNA etkileşimini düzenleyerek RAD52'nin gen ifadesini değiştirebileceğini ve Çinli kadınlarda meme kanserinin gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür (63).

Mitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolağında görevli olan IQGAP1 (IQ motifi içeren GTPaz aktive edici protein 1) eksikliğinin kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çin popülasyonunda 1541 meme kanser hastası ve 1598 sağlıklı bireyde yapılan bir çalışmada IQGAP1 genotipleri değerlendirilmiştir. IQGAP1 geninin 3'-UTR'sinde miR-124'ün bağlandığı bölgede yer alan miR SNP rs1042538 (A>T)'in TT genotipinin AA genotipine göre meme kanseri gelişimi için düşük bir riske sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bu bulguyu destekler nitelikte IQGAP1 proteininin ekspresyon düzeyi TT genotipinde daha yüksek bulunmuştur (64). Lim ve arkadaşları da deneysel olarak A allelinin T alleleine değişmesi ile oluşan varyantın miR-124'ün hedef bölgesini bozduğunu göstermiştir. Böylece A alleli IQGAP1 mRNA'sına miR-124'ün daha sıkı bağlanmasına neden olarak proteinin down-regüle olmasına yol açmaktadır (65). Yapılan çalışmalar IQGAP1'in aktin-Cdc42/Rac1-mitojen ile aktive olan protein kinaz yolağı ile etkileştiğini ve onu düzenlediğini böylece hücre göçü ve invazyonunda rol oynadığını göstermiştir (66).

Östrojen reseptörü (ESR1), nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olup, birden fazla koaktivatörle birlikte gen ekspresyonunu aktive eden hormonla uyarılan bir transkripsiyon faktörüdür. Klinik çalışmalar ESR1 azalmasının meme kanseri riskinin önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir. Alman popülasyonunda 1223 meme kanseri öyküsü olan aile bireyi ile meme kanseri ilişkisi olmayan 1495 bireyde yapılan incelemede, ESR geninin 3'-UTR'sinde miR-453'ün bağlanma alanındaki SNP rs2747648 (C>T)'in özellikle de menopoz öncesi kadınlar arasında T alleli ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yapılan analiz sonuçlarında, T allelinin miR-453'ün bağlanmasını

zayıflattığı ve bunun da ESR1 protein seviyelerinin yükselmesine yol açtığı bildirilmiştir. Bununla birlikte premenopozal kadınlarda C allelinin meme kanserinden koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (67- 69).

Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler dünya çapında en yaygın kanserler arasında yer almaktadır (44). Bununla birlikte kolorektal kanserlerin moleküler belirteçleri halen yetersiz kaldığından miR SNP'lerin belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağını değerlendirmek üzere her geçen gün daha fazla çalışma yapılmaktadır. Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan 5-florourasil (5-FU) ile DNA tamirinde görev alan baz eksizyon tamir (BER) genlerindeki miR SNP'ler arasındaki bağlantı incelenmiştir. SMUG1 genindeki rs223392 ve NEIL2 genindeki rs1534862 miR SNP'leri ile ilgili ilginç sonuçlar bulunmuştur. Her iki miR SNP'in genel sağkalım ile ilişkili olduğu bunlardan rs223392'nin TT homozigot genotipinin daha güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir (70). Bu da 5-FU'nun neden olduğu hasara oluşan yanıtta başlıca DNA glikozilaz olarak SMUG1 ve NEIL2'nin görev aldığı desteklemektedir (71-74). miR SNP rs223392 ile SMUG1 eksizyon aktivitesinin 5-FU'nun neden olduğu toksisiteyi etkileyebileceği öne sürülmüştür (71).

miRNA'lar kanser başlangıcında ve gelişiminde önemli bir rol oynadığından miRNA biyogenezini düzenleyen genlerdeki polimorfizmlerin kolorektal kanser gelişimi ile ilişkili olup olmadığını araştırılmaktadır. Drosha (rs10719 T>C), DICER1(rs3742330 A>G) ve exportin 5 (XPO5) (rs11077 A>C) gibi miRNA olgunlaşma sürecinde görev alan proteinlerin 3'-UTR SNP varyantları ile Koreli kolorektal kanserli hastalar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmada spesifik olarak erkek hastalarda XPO5 rs11077 AA genotipi taşıyıcılarının kolorektal kanser duyarlılığının düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, DICER1 rs3742330 AG genotipinin önemli ölçüde artan kolon kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte DROSHA rs10719 CC genotipinin hipertansiyon ya da diyabet tanısı alan hastalarda kolorektal kanser riskini artırdığı, XPO5 rs11077 AC+CC genotiplerinin ise sadece hipertansiyonlu hastalarda artan kolorektal kanser riskine yol açtığı bildirilmiştir (75). miRNA biyogenez genlerindeki

SNP'ler, miRNA ekspresyon düzeyleri ve kolon kanseri riskini birlikte değerlendiren bir araştırmada, DGCR8 rs11089328 (A>G) ile hsa-miR-645'in farklı dokularda değişen ekspresyon seviyesi arasında anlamlı bir ilişkili olduğu görülmüştür (76).

Kolorektal kanser riski ile miRNA genlerindeki polimorfizmlerin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. Çin popülasyonunda miR-146a rs2910164 (C>G) polimorfizminin kolorektal kanser riski ile ilişkisi 560 olgu ve 780 sağlıklı kontrolde araştırılmıştır. GG genotipini veya G allelini taşıyan erkek bireylerde, CC genotipini veya C alleli taşıyan erkek bireylere göre kolorektal kanser riskinin arttığı gözlenmiştir. Çinli erkek popülasyonda kolorektal kansere yakınlıkta miR-146a rs2910164 polimorfizminin önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (77). Han Çin popülasyonunda 878 kolorektal kanser hastası ve 884 sağlıklı bireyde yapılan bir başka çalışmada, miR-618 ve kolorektal kanser duyarlılığında SNP rs2682818 arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. rs2682818'in AA ve AC/AA genotiplerinin, CC genotipine kıyasla azalan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (78).

Kolorektal kanser gelişimine ve ilerlemesine katkı sağlayabilecek genetik varyantların miRNA hedef genlerinin 3'-UTR'lerinde olabileceği üzerine çalışmalar yapılmaktadır (Tablo 2). Kronik intestinal inflamasyon, kolorektal kanser için bir risk faktörü olarak tanımlandığından, mannoz bağlayan lektin 2 (MBL2) gibi inflamatuvar araçların fonksiyonel olarak önemli genetik varyantlarının da kolorektal kansere karşı duyarlılık ile ilişkili olması beklenmektedir. MBL2 genin 3'-UTR bölgesinde yer alan MBL2'ye özgü allel varyantlarının, Afrika kökenli Amerikalılarda yüksek kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle, rs10082466 (T>C)'nin C allelinin artan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu ve bu SNP'in miR-27a ve miR-27b için yeni bağlanma bölgesi oluşturduğu öngörülmektedir. rs10082466'nın C allelinin, miR-27a'nın bağlanma afinitesini arttırdığı ve bu allelin MBL plazma seviyesini ve aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (79).

Nükleer faktör kappa B (NFκB) apoptozun düzenlenmesinde anahtar rol oynayan transkripsiyon faktörüdür. NFκB'nin işlevi, NFκB inhibitörüne

bağlanarak düzenlenmektedir. NFκB ve NFκB inhibitörünün dengesinin bozulması, tümörler dâhil birçok hastalığın gelişimine neden olmaktadır. Nükleer faktör kappa B inhibitör alfa (NFκBIA)'nın 3'-UTR'sindeki SNP'lerin kolorektal kanser duyarlılığı ile ilişkili olması beklenmektedir. Çin popülasyonunda 1001 kolorektal kanser hastası ve 1005 sağlıklı bireyde NFκB1-94 ins/del ATTG (rs28362491) ve NFκBIA 2758 A>G (rs696) polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Her iki polimorfizm birlikte değerlendirildiğinde kombine genotiplerin (2758GG ve -94ins/ins+del/ins) artan kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca rs696 GG genotipi, AA+GA ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artan riskle ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, NFκBA'nın 3'-UTR'sinde A allelinin G allele değişmesi, NFκBIA 2758 A>G varyantının mRNA stabilitesini etkileyeceğini ve miR-449a için yeni bir tohum bölgesi oluşturacağını göstermektedir. A alleli miR-449a'nın NFκBIA 3'-UTR'sine bağlanmasını güçlendirmekte ve bu da NFκBIA'nın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bu polimorfizmin, kolorektal kansere karşı duyarlılık için genetik bir belirteç olabileceği önerilmektedir (80).

Kafkasyalılarla yapılan başka bir vaka-kontrol (717-739) çalışmasında, transkripsiyon baskılayıcı aktiviteye sahip olduğu tahmin edilen bir nükleer protein kompleksinin alt ünitesi olan KIAA0182 (diğer adıyla GSE1-Gse1 coiled-coil protein) geninde bulunan rs709805 ve nükleer por kompleksi bileşeni olan nükleoporin 210 (NUP210) geninde bulunan rs354476 SNP'leri değerlendirilmiştir. KIAA0182 rs709805 (G>A) SNP'inde AA homozigot genotipinin GG+GA genotiplerine göre, NUP210 rs354476 (T>C) SNP'inde ise CC homozigot genotipinin TT+TC genotiplerine göre daha fazla kolorektal kanser riski gösterdiği bulunmuştur. KIAA0182 ve NUP210 genlerinin 3'-UTR'sinde bulunan bu SNP'lerin miR-324-3p, miR-125a ve miR-125b'nin bağlanmasını etkileyerek kolorektal kanser riskini geliştirdiği ileri sürülmüştür (81).

Kafkasyalılar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da kolorektal kanser riski ile CD86 rs17281995 ve INSR rs1051690 SNP'leri arasındaki ilişki incelenmiştir. CD86 (Cluster of Differentiation 86) T hücre aktivasyonu ve sağkalım için gerekli

uyarıcı sinyalleri sağlayan antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilen bir proteindir. CD86 geni rs17281995 (G>C) SNP'ini içeren 3'-UTR'ye beş farklı miRNA (miR-337, miR-582, miR-200a, miR-184 ve miR-212) bağlanmaktadır. C alleli, G allelinin yerini aldığı anda, miR-337, miR-582 ve miR-200a'nın CD86 3'-UTR'sine bağlanma afinitesinin azalacağı, miR-184 ve miR-212'nin ise bağlanma afinitesinin artacağı tahmin edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar insülin direncinin, yükselen açlık plazma insülininin, glikozun ve serbest yağ asitlerinin, glikoz intoleransının, vücut kitle indeksi ve visseral adipozitenin artmasının, kolorektal kanser öncü lezyon adenomları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. İnsülin reseptör (INSR) geni tarafından sentezlenen INSR, insülinin bağlanmasını ve böylece ikincil haberci sistemi fosfatidilinositol-3-kinaz ve mitojenle aktive olan protein kinaz sinyal yollarının aktifleşmesini sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin bu fosforilasyon kaskadlarını başlatabilme kabiliyeti azalmaktadır. INSR geni rs1051690 (G>A) SNP'ini içeren 3'-UTR'sine iki farklı miRNA (miR-612 ve miR-618) bağlanarak genin ekspresyonuna etki etmektedir. Yapılan bu çalışmada kolorektal kanser riski ile CD86 rs17281995 ve INSR rs1051690 SNP'leri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (82).

Tüm bunlara ek olarak, DNA onarımı, DNA sinyal yolları ve apoptoz gibi olaylarda yer alan genlerin 3'-UTR'lerinde bulunan SNP'lerin dolaylı olarak kolorektal kanser riskini etkileyebileceği düşünülmektedir. Kafkasyalılarda 1098 kolorektal kanser hastası ve 1469 sağlıklı bireyde, nükleotid eksizyon onarımı (NER) yolunda yer alan genlerdeki miRSNP'lerin rolleri araştırılmıştır. DNA metabolizmasında rol oynayan bir nükleoprotein kompleksi oluşturan, RPA2 (replikasyon protein A) geninin 3'-UTR'sinde yer alan rs7356 (A>G) SNP'inde A allelini taşıyan bireylerde rektal kanser riskinin arttığı gözlenmiştir. rs7356'nın G allelinin miR-3149 ve miR-1183 ile bağlamaya daha yatkın olduğu ve böylece hedef gen ekspresyonu üzerinde güçlü bir negatif düzenleyici olabileceği ileri sürülmüştür. GTF2H1 (genel transkripsiyon faktörü IIIH, polipeptid 1) geni NER'de yer alan bazal transkripsiyon faktörünün bir bileşenini kodlar ve Cdk'yi aktive eden kinaz (CAK) ile kompleks halinde RNA transkripsiyonunda yer alır. GTF2H1 geninin 3'UTR'sinde yer alan rs4596

(G>C) SNP'ine miR-518a-5p ve miR-527'nin bağlandığı öngörülmekte ve G alleli taşıyıcılarında kanser riskinin azaldığı bildirilmektedir. Kafkas hastalarında RPA2 rs7356 ve GTF2H1 rs4596 SNP'lerinin rektal kanser riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (83).

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önünde gelmektedir. Akciğer kanserinde yüksek insidans görülmekte ve tedavisi stratejisinde yetersiz kalmaktadır (44). miRNA'ların kanserin insidansı ve ilerlemesindeki rollerinin incelendiği çalışmalar yapılmaktadır. miRNA sentez ve regülasyonunda yer alan genlerdeki SNP'lerin pozisyonlarına bağlı olarak kanser riskini etkilediği öne sürülmektedir.

miRNA biyosentez genleriyle ilgili yapılan bir çalışmada, 552 akciğer kanseri ve 552 sağlık bireyde mRNA yıkımında görevli argonat protein ailesi üyesi olan AGO1 rs636832 (A>G) SNP'i değerlendirilmiştir. rs636832G alleleline sahip olan bireylerin, AA genotipine sahip olanlara göre akciğer kanseri olma riskinin önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur. AGO1 rs636832 (A>G)'nin akciğer kanserine yatkınlığı belirlemek için yararlı bir belirteç olabileceği önerilmiştir (84). miRNA genlerindeki SNP'lerin kanser gelişme riskine etkisini araştıran bir çalışmada, kuzeydoğu Çin popülasyonunda miR-196a2 rs11614913 (T>C) polimorfizmi ile sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir. miR-196a2 rs11614913'ün genotipleri, akciğer kanseri olan 1003 hasta ve 1003 sağlıklı bireyden oluşan vaka kontrol grubunda belirlenmiştir. TC veya CC genotipini taşıyan bireylerin TT genotipini taşıyanlara göre akciğer kanseri olma riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (85). Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) riski ile miR-4293 rs12220909 (G>C) arasındaki ilişki, 998 KHOAK vakasında ve 1471 sağlıklı bireyde değerlendirilmiştir. miR-4293 rs12220909'un GC/CC genotiplerine sahip bireylerin KHOAK'ine karşı azalan bir duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (86).

miRNA'lar hedef genlerinin 3'-UTR'sinde bulunan miRNA bağlanma bölgelerinde yer SNP'lerin akciğer kanseri gelişimine katkı sağlayabileceği ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır (Tablo

2). Ding ve ark. küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarında yaptıkları çalışmada, hücre siklusunun ilerlemesinde görevli olan histon metiltransferaz enzimi SET8'in, 3'-UTR'sinde miR-502'nin bağlandığı bölgede bulunan miRSNP'nin (rs16917496 T>C) yaşam süresi ile ilişkisini incelemişlerdir. SET8, CC+CT genotipinin KHAK hastalarında daha uzun yaşam süresi ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (87). Benzer şekilde Çin popülasyonunda yapılan başka bir araştırmada miR-502 bağlanma bölgesindeki rs16917496'nın CC varyant genotipinin SET8 ekspresyonunu değiştirerek KHOAK sağ kalım ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (88).

Anti-apoptotik protein ailesi üyesi olan BCL2 geninin 3'-UTR'sinde yer alan rs1564483 (G>A) SNP'nin akciğer kanseri ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada A allelini taşıyan erkek Çinli hastalarda düşük akciğer kanseri riski ile ileri evre KHOAK hastaları için daha iyi sağkalım arasında ilişki olduğu bulunmuştur. rs1564483 G allelinin A alleleine değişiminin 3'-UTR'nin yapısını değiştirerek, BCL2 mRNA stabilitesini ve ekspresyon seviyelerini etkileyebilen bir miRNA bağlanma alanı oluşturabildiği önerilmektedir (89). miR-181b, miR200bc/429 ve miR-204 dâhil olmak üzere birkaç miRNA'nın, miRSNP ile uyumlu olarak BCL2 3'-UTR'sine bağlandığı ve böylece BCL2 mRNA seviyelerini modüle ettiği bildirilmiştir (90-92). BCL2'nin ekspresyonu azaldığında pro ve antiapoptotik yollar arasındaki denge proapoptotik aktivite yönüne kaymakta, böylece akciğer hücreleri genotoksisite ve karsinojenezden korunmaktadır (93, 94).

Kanser kök hücrelerinin yüzey antijeni olan CD133'ün 3'-UTR'sindeki rs2240688 (A>C) miRSNP'nin Asya kökenli akciğer hastalarında incelendiği çalışmada, CA+CC genotipine sahip bireylerin AA genotipine göre akciğer kanserine yakalanma riskinin daha az olduğu belirlenmiştir. A>C transformasyonunun miR-135a/b için yeni bir bağlanma alanı yarattığı ve CD133 mRNA'sının azalmasına neden olduğu bulunmuştur (95).

Keratin 81 (KRT81) geni, Hb-1 olarak da bilinen saç shaftlarında fizyolojik olarak eksprese olan bir tür saç keratin proteinini kodlamaktadır. Keratinler, her tip epitelyal hücrede eksprese edilen ve farklı karsinomlar arasında farklı ekspresyon

paternleri olan proteinler olup, tanınabilir olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (96, 97). Kafkas hastalarında KHOAK ile ilgili yapılan bir çalışmada, KRT81 rs3660 (C>G) SNP'i değerlendirildiğinde, özellikle evre I hastalar arasında nüksetme süresinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Nüksetme süresi CC genotipinde 20,3 ay iken CG+GG genotiplerinde 86,8 ay olarak belirlenmiştir (98). Bu genin 3'-UTR'sindeki SNP'ler miR-17, miR-93, miR-20b, miR-519d, miR-520g, miR-520h, miR-519c-3p, miR-519b-3p, miR-519a ve miR-765 gibi çeşitli miRNA'ların öngörülen bağlama alanlarında yer almaktadır. Bu miRNA'ların bazılarının KHOAK'ini deregüle ettiği gösterilmiştir (99).

Apopoz inhibitör protein ailesinden olan survivin, diğer adıyla BIRC5 (baculoviral IAP repeat containing 5), akciğer kanseri dâhil birçok insan kanseri tipinde aşırı eksprese olmakta bu nedenle de tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir (100). Çin Han popülasyonunda yapılan araştırmada, BIRC5'in normal akciğer dokularına göre akciğer kanser dokularında aşırı eksprese olduğu gözlenmiştir. BIRC5 geninin 3'-UTR'sinde bulunan rs2239680 (T>C)'in C allelinin akciğer kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. rs2239680 T>C değişikliğinin miR-335: : mRNA eşleşmesini etkileyerek, BIRC5 mRNA ekspresyonunun düzenlemesine neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre insan BIRC5 onkogeni 3'-UTR SNP'i miR-335 ve BIRC5 arasındaki olası etkileşimi azalmakta ve akciğer kanserine karşı bireysel duyarlılığı artırmaktadır (101).

DNA hasarına yanıtta görev alan protein NBS1, diğer adıyla nibrin, geninin 3'-UTR'sinde bulunan SNP rs2735383 (G>C) ile akciğer kanseri arasındaki ilişki Han Çin popülasyonunda araştırılmıştır. 1559 akciğer kanseri ve 1679 sağlık bireyde yapılan incelemede rs2735383 GG veya GC genotipine göre CC genotipinin akciğer kanser riskini arttırdığı belirlenmiştir. rs2735383 (G>C) varyasyonunun, miRNA-629'un NBS1 geninin 3'-UTR'sindeki polimorfik bölgeye bağlanmasını etkileyerek genin ekspresyonunun azalması akciğer kanseri riskinin artmasına katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (102).

Kanser	Hedef Gen	SNP ID	miRNA	Hasta Sayısı	Kontrol Sayısı	Kaynak
Meme kanseri	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	1100	-	(52)
	TOPBP1	rs115160714 (C>T)	miR-3138 miR-4302 miR-1207-5p	534	556	(54)
	RYR3	rs1044129 (A>G)	miR-367	1532	1600	(60)
	ITGB4	rs743554 (G>A)	miR-34a	749	1493	(61)
	MDM4	rs4245739 (A>C)	miR-191	1100	1400	(62)
	RAD52	rs7963551 (T>G)	let-7b	914	967	(63)
	IQGAP1	rs1042538 (A>T)	miR-124	1541	1598	(64)
Kolorektal kanser	ESR1	rs2747648 (T>C)	miR-453	1223	1495	(67)
	MBL2	rs10082466 (A>G)	miR-27a	1033	127	(79)
	NFκBIA	rs696 (A>G)	miR-449 miR-34	1001	1005	(80)
	KIAA0182	rs709805 (G>A)	miR-324-3p	717	739	(81)
	NUP210	rs354476 (T>C)	miR-125a miR-125b	717	739	(81)
	CD86	rs17281995 (G>C)	miR-337 miR-582 miR-200a miR-184 miR-212	697	624	(82)
	INSR	rs1051690 (G>A)	miR-618 miR-612	697	624	(82)
	RPA2	rs7356 (A>G)	miR-3149 miR-1183	1098	1469	(83)
Akciğer kanseri	GTF2H1	rs4596 (G>C)	miR-518a-5p miR-527 miR-1205	1098	1469	(83)
	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	44	44	(87)
	SET8	rs16917496 (T>C)	miR-502	576	-	(88)
	BCL-2	rs1564483 (G>A)	miR-181b miR-204 miR-200bc/429	1017	1017	(89)
	CD133	rs2240688 (A>C)	miR-135a/b	773	778	(95)
	KRIT8I	rs3660 (G>C)	miR-20a/b miR-106a/b miR-17 miR-93 miR-519d	175	-	(98)
	BIRC5	rs2239680 (T>C)	miR-335	1000	1000	(101)
NBS1	rs2735383 (G>C)	miR-629	1559	1679	(102)	

Tablo 2: miRNA hedef genleri, miRNA bağlanma bölgelerindeki SNP'ler ve ilişkili oldukları kanserler

Sonuç

Yapılan araştırmalar miRNA'ların hedef özgülüğünü veya bunların fizyolojik düzeylerini etkileyen genetik değişikliklerin, hücrel protein seviyeleri üzerinde ciddi sonuçlar doğurabileceğini ve böylece kanser gibi çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. miRNA'ların biyogenezinde ve işleme sürecinde rol oynayan genlerdeki SNP'lerin kanser ile olan ilişkisinin incelendiği araştırmaların sayısında bir artış olmasına rağmen bu değişikliklerin işlevsel sonuçları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut araştırma sonuçlarının çoğu sadece korelasyon çalışmalarına dayandığı için kanserin mekanizması ya da SNP'lerin işlevsel ve genom çapındaki sonuçları hakkında bir bakış açısı sağlamamaktadır. Dolayısıyla, miRNA SNP'lerinin hastalıklardaki rollerinin daha fazla araştırılması, SNP'lerin hastalık sürecine katkıda bulunduğu mekanizmanın anlaşılmasını ve genom düzeyinde kanıtların elde edilmesini sağlayacaktır. Sonuç olarak, mevcut analizler kanserle ilişkili miRNA polimorfizmlerine genel bir yorum getirmekte ve bu alanda yapılacak araştırmalar için öneriler sunmaktadır. miRNA polimorfizm çalışmaları kanser araştırmaları alanında önemli bir yere sahiptir. Bu çalışmalar gelecekte daha da önem kazanacaktır. miRNA'lar ve kanser gelişimiyle ilgili SNP'lerin belirlenmesinin, miRNA'ların tanınal belirteç ve terapötik hedef olarak kullanılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
2. Króliczewski J, Sobolewska A, Lejnowski D, Collawn JF, Bartoszewski R. MicroRNA single polynucleotide polymorphism influences on microRNA biogenesis and mRNA target specificity. *Gene*. 2017.
3. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic acids research*. 2013;42(D1):D68-D73.
4. Van Peer G, Lefever S, Anckaert J, Beckers A, Rihani A, Van Goethem A, et al. miRBase Tracker: keeping track of microRNA annotation changes. *Database*. 2014;2014:bau080.
5. Ardekani AM, Naeini MM. The role of microRNAs in human diseases. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2010;2(4):161.
6. Wu J, Jiang R. Prediction of deleterious nonsynonymous single-nucleotide polymorphism for human diseases. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
7. Consortium GP. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68.
8. Tak YG, Farnham PJ. Making sense of GWAS: using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics & chromatin*. 2015;8(1):57.
9. Li G, Pan T, Guo D, Li L-C. Regulatory variants and disease: the e-cadherin- 160C/A SNP as an example. *Molecular biology international*. 2014;2014.
10. Tobias ES, Connor M, Ferguson-Smith M. *Tıbbi Genetiğin Esasları*. 6. baskı ed. Özbek U, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2014.

11. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 2012;489(7414):101-8.
12. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome research*. 2012;22(9):1775-89.
13. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
14. Huntzinger E, Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(2):99-110.
15. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15(8):509-24.
16. Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, Enright AJ. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic acids research*. 2008;36(suppl 1):D154-D8.
17. Sonkoly E, Pivarcsi A. microRNAs in inflammation. *International reviews of immunology*. 2009;28(6):535-61.
18. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):111-22.
19. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiological Genomics*. 2011;43(10):566-70.
20. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(2):102-14.
21. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516-9.
22. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-55.
23. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2009;10(2):126-39.
24. Lee Y, Han J, Yeom K-H, Jin H, Kim V, editors. *Drosha in primary microRNA processing*. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2006: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
25. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *nature*. 2003;425(6956):415-9.
26. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes & development*. 2003;17(24):3011-6.
27. Meister G. Argonaute proteins: functional insights and emerging roles. *Nature Reviews Genetics*. 2013;14(7):447-59.
28. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
29. Melo SA, Kalluri R. Molecular pathways: microRNAs as cancer therapeutics. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(16):4234-9.
30. Cai T, Li J, An X, Yan N, Li D, Jiang Y, et al. Polymorphisms in MIR499A and MIR125A gene are associated with autoimmune thyroid diseases. *Molecular and cellular endocrinology*. 2017;440:106-15.

31. Ghanbari M, Ikram MA, De Looper HW, Hofman A, Erkeland SJ, Franco OH, et al. Genome-wide identification of microRNA-related variants associated with risk of Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2016;6:28387.
32. Kim J, Choi GH, Ko KH, Kim JO, Oh SH, Park YS, et al. Association of the single nucleotide polymorphisms in microRNAs 130b, 200b, and 495 with ischemic stroke susceptibility and post-stroke mortality. *PloS one*. 2016;11(9):e0162519.
33. Liu X, Han Z, Yang C. Associations of microRNA single nucleotide polymorphisms and disease risk and pathophysiology. *Clinical genetics*. 2017;92(3):235-42.
34. Morales S, Gulppi F, Gonzalez-Hormazabal P, Fernandez-Ramires R, Bravo T, Reyes JM, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in Pre-miR-27a, Pre-miR-196a2, Pre-miR-423, miR-608 and Pre-miR-618 with breast cancer susceptibility in a South American population. *BMC genetics*. 2016;17(1):109.
35. Moszyńska A, Gebert M, Collawn JF, Bartoszewski R. SNPs in microRNA target sites and their potential role in human disease. *Open biology*. 2017;7(4):170019.
36. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Slattery ML. Single nucleotide polymorphisms within MicroRNAs, MicroRNA targets, and MicroRNA biogenesis genes and their impact on colorectal cancer survival. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017;56(4):285-95.
37. Sethupathy P, Collins FS. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends in genetics*. 2008;24(10):489-97.
38. Salzman DW, Weidhaas JB. SNPing cancer in the bud: microRNA and microRNA-target site polymorphisms as diagnostic and prognostic biomarkers in cancer. *Pharmacology & therapeutics*. 2013;137(1):55-63.
39. Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. 2009.
40. Dzikiewicz-Krawczyk A. MicroRNA polymorphisms as markers of risk, prognosis and treatment response in hematological malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(1):1-17.
41. Song F-J, Chen K-X. Single-nucleotide polymorphisms among microRNA: big effects on cancer. *Chinese journal of cancer*. 2011;30(6):381.
42. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*. 2011;146(3):353-8.
43. Cipollini M, Landi S, Gemignani F. MicroRNA binding site polymorphisms as biomarkers in cancer management and research. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:173.
44. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
45. Jiang Y, Chen J, Wu J, Hu Z, Qin Z, Liu Xa, et al. Evaluation of genetic variants in microRNA biosynthesis genes and risk of breast cancer in Chinese women. *International journal of cancer*. 2013;133(9):2216-24.
46. Sung H, Lee K-M, Choi J-Y, Han S, Lee J-Y, Li L, et al. Common genetic polymorphisms of microRNA biogenesis pathway genes and risk of breast cancer: a case-control study in Korea. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(3):939-51.
47. Mashayekhi S, Saeidi Saedi H, Salehi Z, Soltanipour S, Mirzajani E. Effects of miR-27a, miR-196a2 and miR-146a polymorphisms on the risk of breast cancer. *British journal of biomedical science*. 2018;75(2):76-81.

48. Danesh H, Hashemi M, Bizhani F, Hashemi SM, Bahari G. Association study of miR-100, miR-124-1, miR-218-2, miR-301b, miR-605, and miR-4293 polymorphisms and the risk of breast cancer in a sample of Iranian population. *Gene*. 2018;647:73-8.
49. Bodal VK, Sangwan S, Bal MS, Kaur M, Sharma S, Kaur B. Association between Microna 146a and Microna 196a2 Genes Polymorphism and Breast Cancer Risk in North Indian Women. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(9):2345-8.
50. Chen YC, Hunter DJ. Molecular epidemiology of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(1):45-54.
51. Sestak I, Cuzick J, Evans G. Breast Cancer: Epidemiology, Risk Factors and Genetics. *ABC of Breast Diseases*. 2012;100:41.
52. Zhang B, Song F, Zheng H, Zhang L, Zhao Y, Chen K. SNP rs16917496 within SET8 3'UTR is associated with the age of onset of breast cancer. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2012;34(11):835-7.
53. Forma E, Brys M, Krajewska WM. TopBP1 in DNA damage response. *DNA Repair: InTech*; 2011.
54. Forma E, Brzezińska E, Krześlak A, Chwatko G, Józwiak P, Szymczyk A, et al. Association between the c.* 229C> T polymorphism of the topoisomerase II β binding protein 1 (TopBP1) gene and breast cancer. *Molecular biology reports*. 2013;40(5):3493-502.
55. Xu Y-j, Leffak M. ATRIP from TopBP1 to ATR—in vitro activation of a DNA damage checkpoint. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(31):13561-2.
56. Glover JM. Insights into the molecular basis of human hereditary breast cancer from studies of the BRCA1 BRCT domain. *Familial cancer*. 2006;5(1):89-93.
57. Xue L, Lipkin M, Newmark H, Wang J. Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(2):176-81.
58. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3757-63.
59. Gary MT, Tan P-H, Cheung HS, Chu WC, Lam WW. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radio-pathologic correlation. *Breast cancer research and treatment*. 2008;110(1):1-7.
60. Zhang L, Liu Y, Song F, Zheng H, Hu L, Lu H, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3' UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene 3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(33):13653-8.
61. Brendle A, Lei H, Brandt A, Johansson R, Enquist K, Henriksson R, et al. Polymorphisms in predicted microRNA-binding sites in integrin genes and breast cancer: ITGB4 as prognostic marker. *Carcinogenesis*. 2008;29(7):1394-9.
62. Liu J, Tang X, Li M, Lu C, Shi J, Zhou L, et al. Functional MDM4 rs4245739 genetic variant, alone and in combination with P53 Arg72Pro polymorphism, contributes to breast cancer susceptibility. *Breast cancer research and treatment*. 2013;140(1):151-7.
63. Jiang Y, Qin Z, Hu Z, Guan X, Wang Y, He Y, et al. Genetic variation in a hsa-let-7 binding site in RAD52 is associated with breast cancer susceptibility. *Carcinogenesis*. 2012;34(3):689-93.
64. Zheng H, Song F, Zhang L, Yang D, Ji P, Wang Y, et al. Genetic variants at the miR-124 binding site on the cytoskeleton-organizing IQGAP1 gene confer differential predisposition to breast cancer. *International journal of oncology*. 2011;38(4):1153-61.

65. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005;433(7027):769.
66. Noritake J, Watanabe T, Sato K, Wang S, Kaibuchi K. IQGAP1: a key regulator of adhesion and migration. *Journal of cell science*. 2005;118(10):2085-92.
67. Tchatchou S, Jung A, Hemminki K, Sutter C, Wappenschmidt B, Bugert P, et al. A variant affecting a putative miRNA target site in estrogen receptor (ESR) 1 is associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Carcinogenesis*. 2008;30(1):59-64.
68. Fishman J, Osborne MP, Telang NT. The role of estrogen in mammary carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995;768(1):91-100.
69. Martin G, Davio C, Rivera E, Melito G, Cricco G, Andrade N, et al. Hormone dependence of mammary tumors induced in rats by intraperitoneal NMU injection. *Cancer investigation*. 1997;15(1):8-17.
70. Pardini B, Rosa F, Barone E, Di Gaetano C, Slyskova J, Novotny J, et al. Variation within 3'UTRs of base excision repair genes and response to therapy in colorectal cancer patients: a potential modulation of microRNAs binding. *Clinical cancer research*. 2013;clincanres. 0314.2013.
71. Wyatt MD, Wilson Dr. Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil. *Cellular and molecular life sciences*. 2009;66(5):788-99.
72. Ingraham HA, Tseng BY, Goulian M. Mechanism for exclusion of 5-fluorouracil from DNA. *Cancer research*. 1980;40(4):998-1001.
73. Wallace SS, Murphy DL, Sweasy JB. Base excision repair and cancer. *Cancer letters*. 2012;327(1):73-89.
74. Kavli B, Sundheim O, Akbari M, Otterlei M, Nilsen H, Skorpen F, et al. hUNG2 is the major repair enzyme for removal of uracil from U: A matches, U: G mismatches, and U in single-stranded DNA, with hSMUG1 as a broad specificity backup. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(42):39926-36.
75. Cho SH, Ko JJ, Kim JO, Jeon YJ, Yoo JK, Oh J, et al. 3'-UTR Polymorphisms in the MiRNA Machinery Genes DROSHA, DICER1, RAN, and XPO5 Are Associated with Colorectal Cancer Risk in a Korean Population. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131125.
76. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Buas MF, Slattery ML. Impact of polymorphisms in microRNA biogenesis genes on colon cancer risk and microRNA expression levels: a population-based, case-control study. *BMC medical genomics*. 2016;9(1):21.
77. Gao X, Zhu Z, Zhang S. miR-146a rs2910164 polymorphism and the risk of colorectal cancer in Chinese population. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2018;14(Supplement):S97-s9.
78. Chen Y, Du M, Chen W, Zhu L, Wu C, Zhang Z. Polymorphism rs2682818 in miR-618 is associated with colorectal cancer susceptibility in a Han Chinese population. 2018.
79. Zanetti KA, Haznadar M, Welsh JA, Robles AI, Ryan BM, McClary AC, et al. 3'-UTR and functional secretor haplotypes in mannosyl-binding lectin 2 are associated with increased colon cancer risk in African Americans. *Cancer Res*. 2012;72(6):1467-77.

80. Song S, Chen D, Lu J, Liao J, Luo Y, Yang Z, et al. NFκB1 and NFκBIA polymorphisms are associated with increased risk for sporadic colorectal cancer in a southern Chinese population. *PLoS one*. 2011;6(6):e21726.
81. Landi D, Gemignani F, Pardini B, Naccarati A, Garritano S, Vodicka P, et al. Identification of candidate genes carrying polymorphisms associated with the risk of colorectal cancer by analyzing the colorectal mutome and microRNAome. *Cancer*. 2012;118(19):4670-80.
82. Landi D, Gemignani F, Naccarati A, Pardini B, Vodicka P, Vodickova L, et al. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer. *Carcinogenesis*. 2008;29(3):579-84.
83. Naccarati A, Pardini B, Stefano L, Landi D, Slyskova J, Novotny J, et al. Polymorphisms in miRNA-binding sites of nucleotide excision repair genes and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis*. 2012;33(7):1346-51.
84. Kim JS, Choi YY, Jin G, Kang HG, Choi JE, Jeon HS, et al. Association of a common AGO1 variant with lung cancer risk: a two-stage case-control study. *Molecular carcinogenesis*. 2010;49(10):913-21.
85. Yin Z, Cui Z, Ren Y, Xia L, Li H, Zhou B. MiR-196a2 and lung cancer in Chinese non-smoking females: a genetic association study and expression analysis. *Oncotarget*. 2017;8(41):70890-8.
86. Fan L, Chen L, Ni X, Guo S, Zhou Y, Wang C, et al. Genetic variant of miR-4293 rs12220909 is associated with susceptibility to non-small cell lung cancer in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175666.
87. Ding C, Li R, Peng J, Li S, Guo Z. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the outcome of small-cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2012;3(4):689-92.
88. Xu J, Yin Z, Gao W, Liu L, Yin Y, Liu P, et al. Genetic variation in a microRNA-502 binding site in SET8 gene confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(10):e77024.
89. Xu P, Liu L, Wang J, Zhang K, Hong X, Deng Q, et al. Genetic variation in BCL2 3'-UTR was associated with lung cancer risk and prognosis in male Chinese population. *PLoS one*. 2013;8(8):e72197.
90. Zhu W, Shan X, Wang T, Shu Y, Liu P. miR-181b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines. *International journal of cancer*. 2010;127(11):2520-9.
91. Zhu W, Xu H, Zhu D, Zhi H, Wang T, Wang J, et al. miR-200bc/429 cluster modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2 and XIAP. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2012;69(3):723-31.
92. Sacconi A, Biagioni F, Canu V, Mori F, Di Benedetto A, Lorenzon L, et al. miR-204 targets Bcl-2 expression and enhances responsiveness of gastric cancer. *Cell death & disease*. 2012;3(11):e423.
93. Pakunlu RI, Wang Y, Tsao W, Pozharov V, Cook TJ, Minko T. Enhancement of the efficacy of chemotherapy for lung cancer by simultaneous suppression of multidrug resistance and antiapoptotic cellular defense: novel multicomponent delivery system. *Cancer research*. 2004;64(17):6214-24.
94. Garbuzenko OB, Saad M, Pozharov VP, Reuhl KR, Mainelis G, Minko T. Inhibition of lung tumor growth by complex pulmonary delivery of drugs with oligonucleotides as suppressors of cellular resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(23):10737-42.
95. Cheng M, Yang L, Yang R, Yang X, Deng J, Yu B, et al. A microRNA-135a/b binding polymorphism in CD133 confers decreased risk and favorable prognosis of lung cancer in Chinese by reducing CD133 expression. *Carcinogenesis*. 2013;34(10):2292-9.

96. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982;31(1):11-24.
97. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochemistry and cell biology*. 2008;129(6):705.
98. Campayo M, Navarro A, Vinolas N, Tejero R, Munoz C, Diaz T, et al. A dual role for KRT81: a miR-SNP associated with recurrence in non-small-cell lung cancer and a novel marker of squamous cell lung carcinoma. *PLoS One*. 2011;6(7):e22509.
99. Patnaik SK, Kannisto E, Knudsen S, Yendamuri S. Evaluation of microRNA expression profiles that may predict recurrence of localized stage I non-small cell lung cancer after surgical resection. *Cancer research*. 2010;70(1):36-45.
100. Warnecke-Eberz U, Baldus SE, Bollschweiler E, Hoelscher AH, Metzger R. Up-regulation of survivin mRNA might be a marker for non-invasive detection of non-small cell lung cancer rather than for prognosis. *Anticancer research*. 2008;28(3A):1525-9.
101. Zu Y, Ban J, Xia Z, Wang J, Cai Y, Ping W, et al. Genetic variation in a miR-335 binding site in BIRC5 alters susceptibility to lung cancer in Chinese Han populations. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;430(2):529-34.
102. Yang L, Li Y, Cheng M, Huang D, Zheng J, Liu B, et al. A functional polymorphism at microRNA-629-binding site in the 3'-untranslated region of NBS1 gene confers an increased risk of lung cancer in Southern and Eastern Chinese population. *Carcinogenesis*. 2011;33(2):338-47.

HIV/AIDS: Güncel Yaklaşımlar

Özer AKGÜL ^{(1,*), Reyhan ÇALIŞKAN ^{(1), Yaşar Ali ÖNER ⁽¹⁾}}

Öz

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Bu kronolojik derlemede, HIV bilimindeki en önemli kilometre taşlarının bazılarının tarihsel bir bakış açısının kazandırılması amaçlanmıştır. Bu derleme, özellikle HIV tedavisi için epidemiyoloji, bulaş yolları, klinik semptomlar, güncel tanı algoritması ve etkili tedavi rejimleri hakkındaki güncel araştırma yönlerine odaklanacaktır. Ayrıca viral enfeksiyon, toplumumuzda görülen ve hala tedavi edilemeyen damgalanma, dışlanma gibi sosyolojik boyutları ile de değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu, HIV/AIDS tanısı, HIV/AIDS tedavisi

HIV/AIDS: Current Perspectives

Abstract

Human immunodeficiency virus (HIV) infection remains a major health issue worldwide. In this Timeline review article, we aimed to provide a historical perspective of some of the considerable milestones in HIV science. This review manuscript will focus on some of the current research directions about epidemiology, transmission ways, clinical symptoms, current diagnostic algorithm and effective treatment regimens, in particular in the search for a cure for HIV. Moreover, viral infections will also be assessed in terms of sociological dimensions, such as stigmatization and exclusion, which are seen in our community and are still untreatable.

Keywords: HIV infection, HIV/AIDS diagnosis, HIV/AIDS treatment

¹Dr. Özer AKGÜL, Dr. Reyhan ÇALIŞKAN, Dr. Yaşar Ali ÖNER, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.

Tel: 444 1 428 Mail: akgulozer@hotmail.com

Giriş

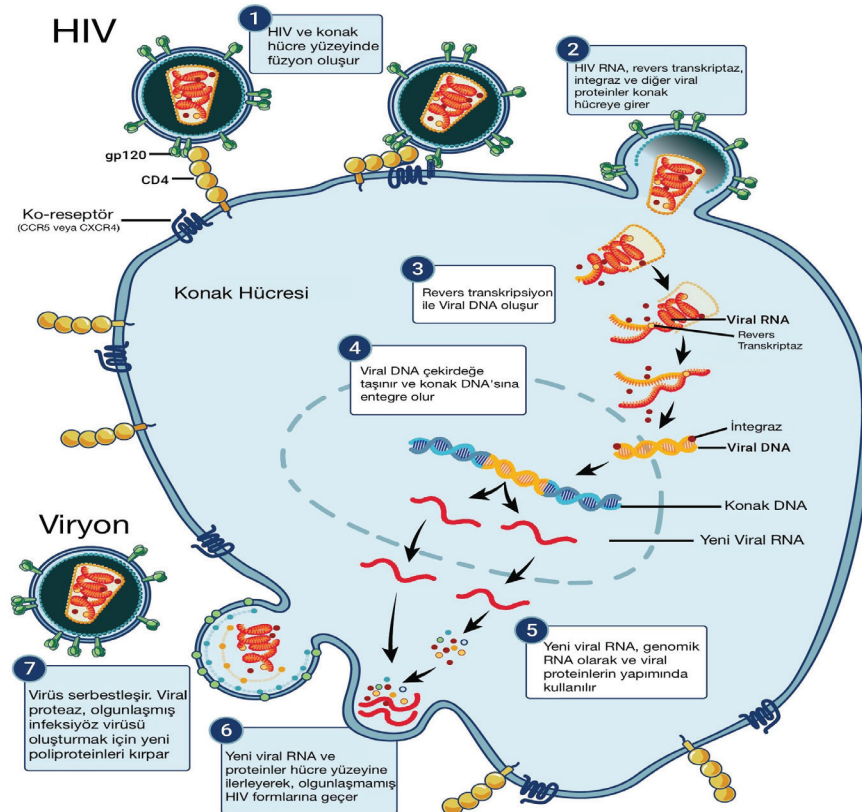
Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) ilk olarak Barré-Sinoussi ve ekibi tarafından 1983 yılında izole edilmiştir (1). Yapılan serolojik çalışmalar HIV'in; Acquired Immune Deficiency Syndrome/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) etkeni olduğunu göstermiştir. HIV'in iki serotipi mevcuttur. Bunlar, tüm dünyada yaygın olan HIV-1 ve daha çok Afrika ülkelerinde görülen HIV-2'dir. HIV-1'in, insana en az 4 zoonotik köken ile bulaştığı düşünülmektedir. Bu bulaşmanın mevcut moleküler filogenetik biyolojik bilgilere göre 1930'lu yıllarda (± 20 yıl) meydana gelmiş olabileceği tahmin edilmektedir (2). HIV-2 ilk olarak 1986 yılında Clavel ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (3). HIV-2, HIV-1'den daha az patojeniktir. Bunun sonucu olarak olgularda daha uzun bir prognoz gözlemlenir, immün yetmezlik işaretlerinin ve AIDS oluşumunun daha geç gerçekleşmesi görülürken, anne-bebek geçiş oranı HIV-1 (%10-40) ile karşılaştırıldığında çok daha düşüktür (%2-7) (4).

Pan troglodytes troglodytes şempanzelerinde bulunan Simian Immunodeficiency Virus (SIV)'lerin, bazı HIV'lerin ataları gibi görüldükleri düşünülmektedir.

HIV-2'nin kökeni ise SIVsmm olup, Batı Afrika'da görülen isli mangabey maymununda (*Cercocebus atys*) bulunan SIV virüsüdür (5 – 8). Bazı Afrika toplumlarında HIV-2 yaygınlığı zamanla yaklaşık %10-16'ya ulaşmıştır ancak HIV-1 infeksiyonlarının bu oranları geçtiği düşünülmektedir (9). HIV-2, Batı Afrika'nın dış kısımları, Mozambik, Angola ve güneybatı Hindistan'da nadir olarak gözlemlenir. Her iki virüsle ko-infekte olmuş bireyler de bulunmaktadır. İkili infekte olgularda bağışık yetmezlik oluşumu ve AIDS semptomlarının görülmesi daha erken gerçekleşmektedir (10). Günümüzde HIV-1 ve HIV-2'nin bölümlerinden oluşan rekombinant bir virüs insanlarda gözlemlenmemiştir.

Genel Özellikler ve Replikasyon

HIV, lentivirüs ailesinden sitopatik özellikte bir retrovirüstür. Retrovirüsler, tek sarmallı RNA içeren zarflı virüslerdir. HIV'in bilinen iki serotipinin bulaş yolları aynıdır ancak HIV-2'nin bulaşı daha zor ve AIDS'edönüşmesüresi daha uzun olarak bilinmektedir (11). Virüsün replikasyonunda proteinik yapılar ile viral enzimlerin (revers transkriptaz, proteaz, integraz) majör önemi vardır ve kendine has olan replikasyon döngüsü oldukça komplekstir (Şekil 1).



Şekil 1. HIV replikasyon döngüsü (11)

Bulaş Yolları

HIV, en yüksek miktarlarda infekte kişilerin kanında bulunmaktadır. Bunun dışında; genital salgılar, balgam, anne sütü, tükürük, gözyaşı ve beyin omurilik sıvısında da virüs bulunabilmektedir. Bulaşta en çok rol oynayan kan, genital salgılar ve anne sütüdür. Diğer salgıların pratikte bulaşa neden olması beklenmemektedir. Bulaş riski; virüsün vücut sıvısındaki konsantrasyonuna, temas süresine, virüsün hücre tropizmine, formuna ve temasta bulunan kişinin HLA (Human Leukocyte Antigen/ İnsan Lökosit Antijeni) yapısına göre değişmektedir (12, 13) (Tablo 1).

Anneden bebeğe bulaşın engellenmesinde devrim niteliğinde bir olay olarak kabul edilen gelişme, 2015 yılının Haziran ayında Küba'lı bilim adamlarının yaptıkları keşfi duyuran WHO (World Health Organization/Dünya sağlık örgütü) tarafından doğrulanmıştır. WHO, Küba'lı bilim adamlarının HIV'in anneden bebeğe bulaşını engellemeyi başardıklarını ve bunun HIV epidemisini önlemede atılan en önemli adımlardan biri olduğunu bildirmiştir (14).

Günümüze kadar olan dönemde, virüsün bulaş yoluna ilişkin en etkin rapor ise CDC (Centers for Disease Control and Prevention / Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından 2017 yılının sonunda

bildirilmiştir. 'Undetectable Equals Untransmittable (Saptanamıyorsa Bulaşmaz)' isimli kampanyada, tedavi alarak viral yük düzeyleri deteksiyon limitinin altında bulunan (saptanamayan) HIV ile yaşayan kişilerin kondomsuz cinsel ilişkiye girmeleri durumunda dahi virüsü partnerlerine bulaştırma ihtimallerinin olmadığı belirtilmiştir. CDC'nin yayınladığı bu rapor ile, HIV ile yaşayan ve tedavi alan bireylerin uzun ve sağlıklı yaşayabilecekleri, çocuk sahibi olabilecekleri ve başkalarına HIV bulaştırma ihtimali nedeniyle endişelenmemeleri gerektiği bildirilmiş ve bu kampanya, hem HIV pozitif bireylerin hem de onların yakınlarının bu gerçekleri anlamalarını sağlayarak kamuoyunu etkilemekte başarılı olmuştur (15).

Epidemiyoloji

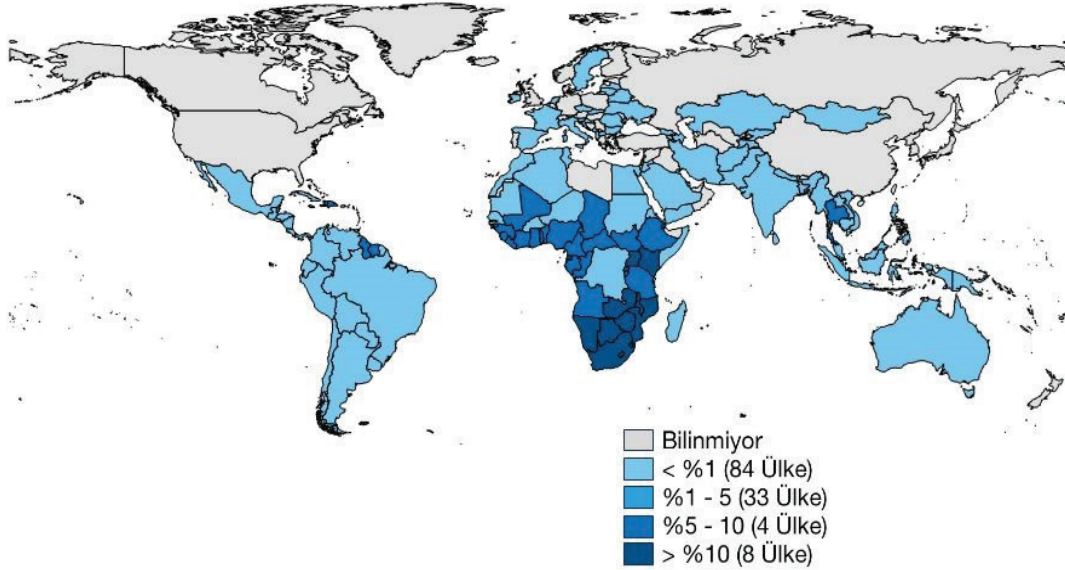
UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS)'in son güncellenen verilerine göre; 2016 yılında tüm dünyada 36,7 milyon kişinin (30,8 milyon – 42,9 milyon) HIV/AIDS ile yaşadığı bildirilmektedir (Şekil 2). UNAIDS; dünyada HIV yayılımının tersine döndüğünü, HIV epidemisinin azalmaya zorlandığını, yeni HIV enfeksiyonlarının ve AIDS'e bağlı ölümlerin epideminin tepe noktasına ulaştığı zamanlara göre dramatik biçimde azaldığını ve 2030 yılında AIDS epidemisini durdurmayı hedeflediklerini açıklamıştır (16).

Temas Türü		Her Temastaki Yaklaşık Bulaş Oranı
Kan Transfüzyonu		> 90/100
Anneden Çocuğa		25/100
Anal İlişki	Aktif	6/1.000
	Pasif	1/200
Vajinal İlişki	Erkekten Kadına	1/1.000
	Kadından Erkeğe	5/10.000
İğne Batması		3/1.000
Oral Seks		≤1/10.000
İnfekte Enjektör Paylaşımı		6,7/1.000
Muköz Membran Maruziyeti		1/1.000

Tablo 1. Temas türlerine göre HIV bulaş oranları (13)

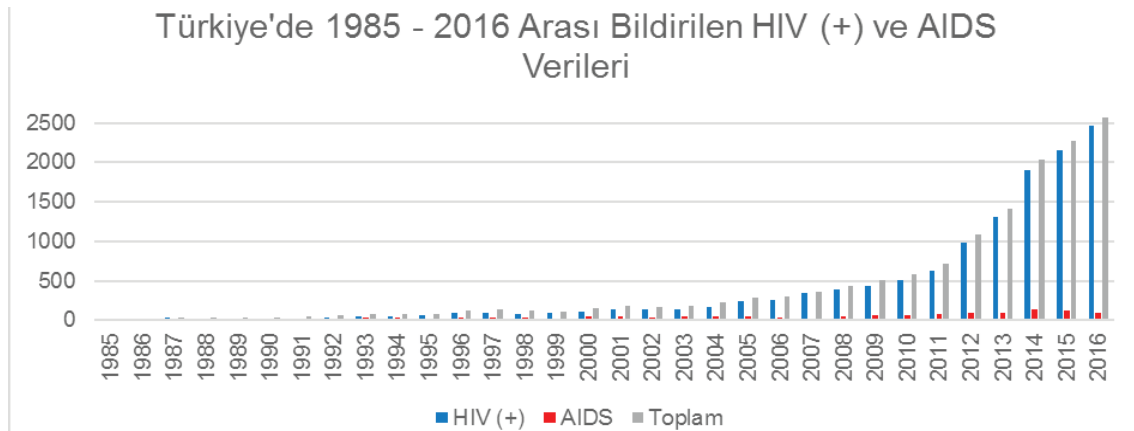
Yetişkinlerde HIV Prevalansı, 2016

Global HIV Prevalansı: %0,8



Şekil 2. Yetişkinlerde HIV prevalansı (17)

Ülkemizde ilk defa 1985 yılında üç HIV/AIDS olgusu bildirilmiş, daha sonra her yıl vaka sayılarında kademeli olarak bir artış gözlenmiştir. 1991 yılına kadar her yıl 30'lu rakamlarda olan yeni olgu sayıları; 2000'li yılların başında 150 – 200, 2005 yılında 300 – 350, 2011 yılı içinde 700 – 750 ve 2012 yılında 1.000'den fazla, 2014 yılında 2.000 ve son verilere göre 2016 yılında ise 2.500'ün üzerinde yeni olgu sayısına kadar yükselmiştir (18). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı 2016 verilerine göre; toplamda 14.515 HIV/AIDS olgusu bulunmakta, verileri inceleyen WHO ise son 10 yılda yüzde 450 artış olan tek ülkenin Türkiye olduğunu bildirmektedir (Grafik 1).



Grafik 1. Türkiye'de bildirilen HIV/AIDS olgularının yıllara göre dağılımı (18)

Klinik

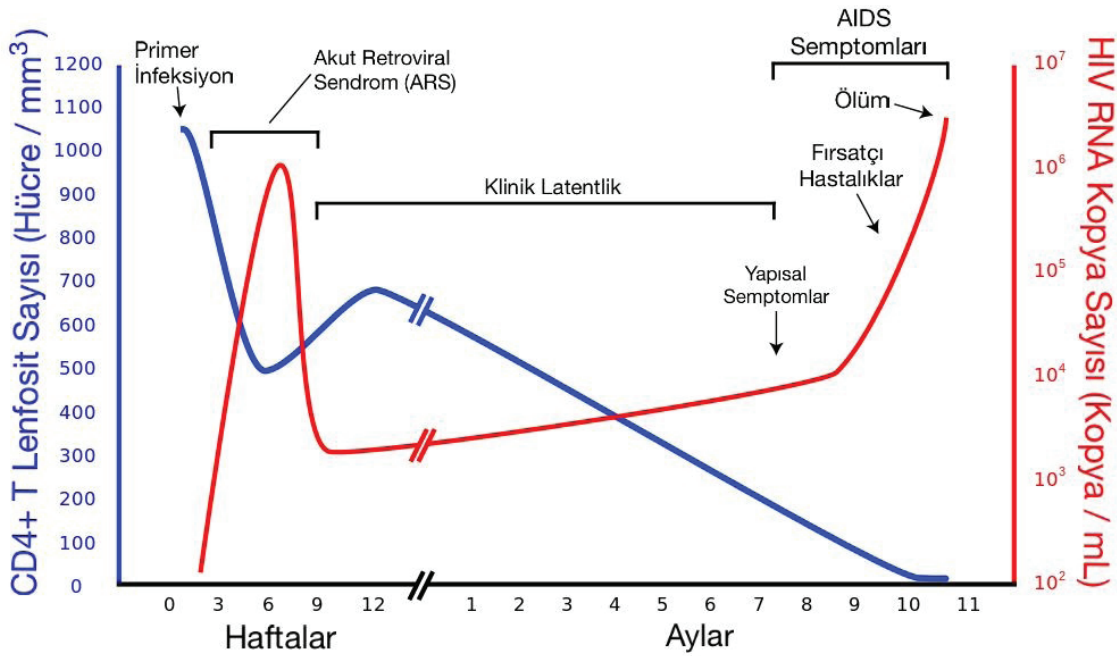
CDC'nin, 1986'da oluşturduğu CD4+ T lenfosit sayısı ve kliniğe göre HIV enfeksiyonu sınıflaması, Tablo 2'de belirtilmiştir (19).

CD4+ T Lenfosit Sayısı (Hücre / mm ³)	Asemptomatik / Akut HIV Enfeksiyonu / PGL *	Kategori B	Kategori C
≥ 500	A1	B1	C1
200 – 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

* Persistan jeneralize lenfadenopati

Tablo 2. CDC'ye göre HIV enfeksiyonu sınıflaması (19)

HIV ile infekte ve tedavi almayan bireylerdeki enfeksiyonunun HIV RNA ve CD4+ T hücre temelindeki ilerleyişi Şekil 3'te gösterilmiştir (20).



Şekil 3. Tedavisiz HIV enfeksiyonunun ilerleme grafiği (20)

Primer HIV Enfeksiyonu

Bu dönem; Akut HIV enfeksiyonu veya ARS (Akut Retroviral Sendrom) olarak da bilinmektedir. HIV bulaşından yaklaşık 2-8 hafta sonra olguların %40 ile %90'ında görülebilmektedir. ARS'de en sık görülen semptomlar: yapısal (ateş, halsizlik, lenfadenopati, artralji, miyalji, iştahsızlık, kilo kaybı), gastrointestinal (karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, transaminaz artışı), nörolojik

(baş ağrısı, aseptik menenjit, transvers miyelit, ensefalit, periferik nöropati, Guillain-Barré benzeri sendrom), mukokutanöz (ağrılı mukozal ülserler, döküntü, farenjit) ve AIDS tanımlayıcı hastalıklar (bu dönemde çok nadir de olsa) olarak gruplanmaktadır. Semptomlar, genelde 1 – 2 hafta sürer. Semptomları 14 günden uzun ve şiddetli seyreden olgularda, AIDS dönemine gidişin daha hızlı olduğu bildirilmiştir (21). Bulgular genelde

nonspesifik olduğundan tanı koymak zordur. Klinik şüphe kuvvetli ise Anti-HIV ve HIV RNA testleri birlikte istenmelidir, çünkü bu dönemde Anti-HIV testi negatif gelebilir. Olgular, bu dönemde sahip oldukları yüksek viral yükleri nedeniyle oldukça bulaştırıcıdır. Bulaştıran yaklaşık 20 gün sonra ya da ARS semptomlarının başlamasından altı gün sonra bulaştırıcılık, maksimum seviyeye ulaşır (22).

Klinik Latentlik Periyodu

HIV bulaşından sonra yaklaşık altı ay içerisinde viral yük, CD8+ T hücrelerinin oynadığı kritik rolle, sabit bir düzeye ulaşır ve CD4+ T hücre düzeylerinin daha da düşmesi engellenir (23). Bu evrede folliküler dentritik hücreler, serbest virüs ve infekte CD4+ T hücrelerini yok eder. Ancak HIV replikasyonu ve CD4+ T lenfosit üretimi de hızlı olduğundan bir denge kurulur (24). Ulaşılan denge noktası, infeksiyonun prognozunda önemli bir ön gördürücü faktördür. HIV RNA düzeyi, infeksiyonun erken evre prognozunda önemli rol oynarken; CD4+ T hücre düzeyi, geç dönem prognozunu belirler (25). Viral yük, akut döneme göre daha düşük düzeydedir. Hastalık ilerledikçe lenf nodu yapısı zarar görür, periferik dolaşıma daha çok virüs karıştığından HIV RNA düzeyi giderek artar. CD4+ T hücre düzeyi de destruksiyon ve periferik dolaşımdan lenfatik dokuya geçiş nedeniyle düşmeye başlar. Bir yıldan sonra, yılda 30-90 hücre / mm³ düşüş görülür. CD4+ T hücre sayısının düşüş hızı, ön planda viral yük ile ilişkilidir (26). Klinik latent periyotta, tek fizik muayene bulgusu olarak PGL görülebilir. PGL, en az iki infekte olmayan bölgede (inguinal bölge dışında), 3-6 aydan uzun süre devam eden ve başka bir nedenle açıklanamayan lenfadenopati olarak tanımlanmıştır.

Erken Dönem Semptomatik HIV İnfeksiyonu

Erken dönem semptomatik HIV infeksiyonu, CDC sınıflamasında kategori B olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde görülen hastalıklar AIDS tanımlayıcı değildir ancak HIV infeksiyonunda daha sık ve şiddetli formda görülürler. Bu dönemde görülen hastalıklar arasında; orofarengiyal kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis (tekrarlayan ve tedaviye dirençli), oral tüylü lökoplaki, zona (en az iki atak veya birden fazla dermatomu tutan), periferik nöropati, basiller anjiyomatozis, servikal

displazi (orta-şiddetli) veya servikal karsinoma in situ, konstitüsyonel semptomlar (bir aydan uzun süren $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ateş veya diyare vb.), idiyopatik trombositopenik purpura, pelvik inflamatuvar hastalık (özellikle eşlik eden tubaovarian abse birlikteliği) ve listeriyozis sayılabilir (26).

AIDS Dönemi

AIDS döneminde hücresel immünitinin baskılanması nedeniyle ağır immünsupresyon mevcuttur. CDC sınıflamasında kategori C olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde, ya CD4+ T hücre düzeyi, klinikten bağımsız olarak <200 hücre / mm³ (veya CD4+ T hücre yüzdesi $< \%14$) saptanır ya da AIDS tanımlayıcı hastalık tablosu görülür. ART (Anti-Retroviral Tedavi) almayan hasta grubunda, CD4+ T hücre sayısı 200 hücre / mm³'ün altına düştükten sonra, ortalama 12 – 18 ay içerisinde AIDS tanımlayıcı hastalıkların (Tablo 3) geliştiği saptanmıştır (26).

İleri HIV İnfeksiyonu

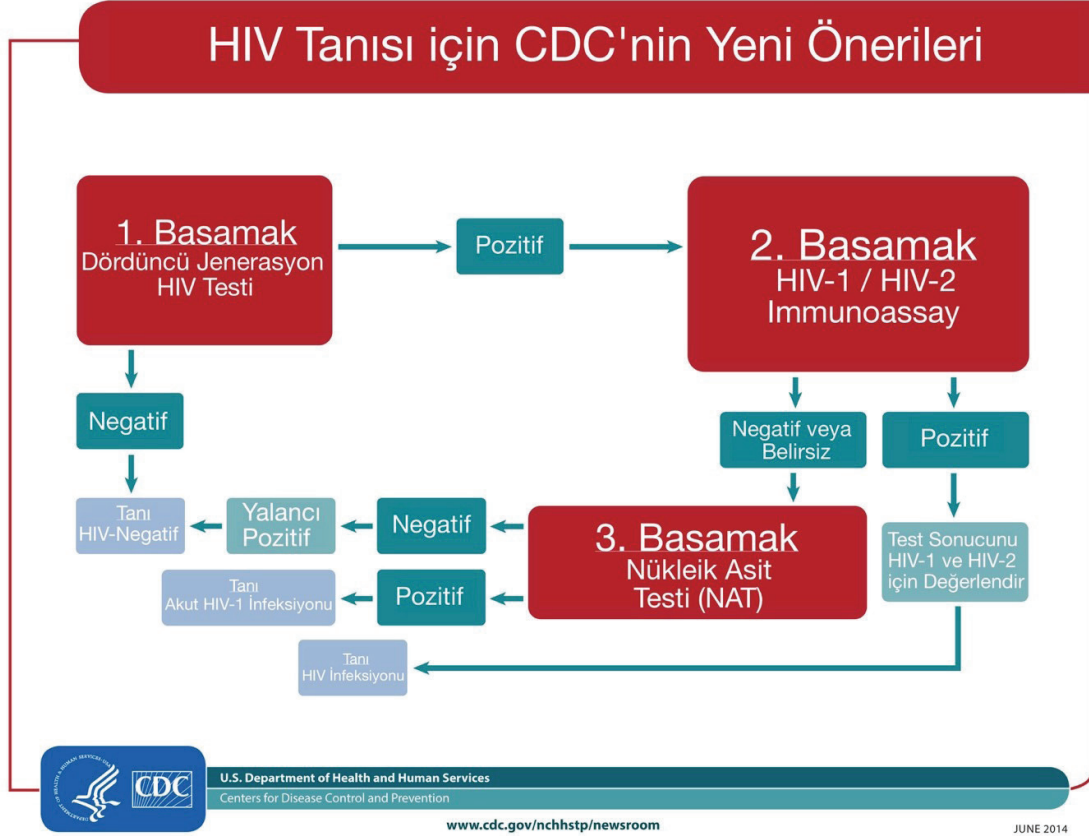
CD4+ T lenfosit sayısı 50 hücre / mm³'ün altına düştüğünde, ileri HIV infeksiyonu dönemine girilir. Bu dönemde ART almayan hastaların ortalama yaşam süresi 12 – 18 ay arasındadır (27).

Tanı

Rutinde HIV tanısı amacıyla kullanılan yöntemler; antijen / antikor tespit etmeye yönelik tarama, kişideki spesifik proteinleri saptayan doğrulama ve viral RNA'yı saptamayan moleküler yöntemler olarak 3 grupta toplanmaktadır. HIV tarama testlerinin temelinde ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), doğrulama testlerinin temelinde WB (Western Blot) ve moleküler testlerin temelinde ise HIV RNA PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemleri yer almaktadır. Ancak, CDC'nin yayınladığı güncel bildiriye göre HIV tanı algoritmasında majör değişiklikler olmuş ve WB yönteminin doğrulama amacı ile kullanılmaması; bunun yerine HIV-1 ve HIV-2'yi ayırabilen immünoloji temelli antikor testleri önerilmektedir (28). HIV için önerilen güncel tanı algoritması Şekil 4'te gösterilmiştir (29).

C Kategorisi İçin AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar	
Kandida infeksiyonu (bronş, trakea veya akciğer tutulumu)	Kaposi sarkomu
Servikal kanser (invaziv)	Lenfoma (B hücreli non-Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, primer serebral lenfoma, immunoblastik lenfoma ya da immünolojik fenotipi bilinmeyen lenfoma)
Koksidiyoidomikoz (dissemine veya ekstrapulmoner)	<i>Mycobacterium avium</i> kompleks ya da <i>Mycobacterium kansasii</i> infeksiyonu (dissemine veya ekstrapulmoner)
Kriptokokkoz (ekstrapulmoner)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> infeksiyonu (pulmoner veya ekstrapulmoner)
Kriptosporidiyoz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)	Nokardiyoz
Sitomegalovirüs (CMV) hastalığı (karaciğer, dalak veya lenf nodu tutulumu hariç)	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pnömonisi (PJP)
Herpes simpleks'e bağlı kronik ülserler (bir aydan uzun süren), bronşit, pnömoni veya özofajit	Salmonella bakteriyemisi (nontifoid, tekrarlayan)
Histoplazmoz (dissemine veya ekstrapulmoner)	Progresif multifokal ensefalopati (PML)
HIV ensefalopatisi	Tekrarlayan bakteriyel pnömoni (bir yılda iki ya da daha fazla atak)
HIV tükenmişlik sendromu (Wasting sendromu)	Strongiloidiyazis (ekstraintestinal)
İzosporiyaz (kronik intestinal, bir aydan uzun süreli)	Toksoplazmoz

Tablo 3. AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar (26)



Şekil 4. CDC'nin önerdiği güncel HIV tanı algoritması (29)

Yukarıda anlatılan testlere ek olarak HIV enfeksiyonu laboratuvarında; moleküler yöntemler temelli HIV RNA ve/veya HIV DNA tespiti, kandaki CD4+ T lenfosit sayı ve oranının saptandığı flow sitometri temelli testler ve ART ajanlarına karşı oluşması muhtemel direnç gelişimini saptayan moleküler temelli direnç testleri yer almaktadır (30).

Tedavi

Antiretroviral tedavinin amacı; HIV replikasyonunu baskılayarak ve immun fonksiyonları artırarak enfekte bireyin normal yaşam süresine ve kalitesine ulaşmasıdır. Ayrıca etkin viral baskılanma, kişiler arası bulaş riskini en aza indirerek toplum sağlığına da katkıda bulunur. Mevcut tedavi rehberleri, ne zaman tedavi başlanacağı ve tedavi önerileriyle ilgili düzenli olarak güncellenmektedir. Bazı ülkelerin kendi oluşturdukları ayrı rehberler olsa da, uluslararası kullanılan rehberler aşağıdaki gibidir.

- Uluslararası AIDS Derneği rehberi: IAS (International AIDS Society) (<http://jama.ama-assn.org>)
- Avrupa rehberi: EACS (European AIDS Clinical Society) (<http://www.europeanAIDSclinicalociety.org>)
- ABD rehberi: DHHS (Department of Health and Human Services) (<http://www.AIDSinfo.nih.gov>)

ART başlama kararı, CD4+ T hücre sayısına göre ya da CD4+ T hücre sayısından bağımsız olarak bazı klinik durumlar varlığında verilebilmektedir. Yakın zamana kadar; ilaç toksisitesi, direnç gelişme riski ve komplike tedavi rejimlerinin kullanım zorluğu gibi nedenlerle tedavinin CD4+ T hücre sayısı kritik düzeyin altına düşene kadar ertelenmesi yönünde bir eğilim mevcuttu. Ancak son rehberlerde daha güçlü immünolojik iyileşme

sağlamak, komorbiditeleri azaltmak ve kişiler arası bulaş riskini en aza indirmek için; CD4+ T hücre sayısına bakılmaksızın tedavi başlanması önerilmektedir (31, 32). ART’de kullanılan güncel etken maddeler Tablo 4’te gösterilmiştir.

Günümüzde, HIV/AIDS olgularının yönetiminde kullanılan ART rejimleri ile HIV ile yaşayan bireylerin normal yaşam süre ve kalitesine ulaştığı bilinmektedir. Virüsün HIV ile yaşayan bireylerin

vücutlarından yok edilmesine ilişkin çalışmalar genel olarak, total (sterilizan) ve fonksiyonel kür çalışmaları olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Güncel kür stratejileri: erken tedavi başlanan kişilerde tedavi sonrası uzun süreli HIV-1 remisyonunun sağlanması, latenlik döneminin geri getirilmesi, kök hücre transplantasyonu olan veya olmayanlarda gen düzenlemesinin yapılması ve viral zarf proteini veya konak integrin $\alpha 4\beta 7$ ’ye karşı antikor çalışmaları olarak gruplanmaktadır (33).

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)	Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)	Proteaz inhibitörleri (PI)	Füzyon inhibitörleri (FI)	CCR5 koreseptör antagonistleri	İntegraz inhibitörleri (InSTI)
Abakavir (ABC)	Delavirdin (DLV)	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtid (T20)	Maravirok (MVC)	Raltegravir (RAL)
Didanozin (ddI)	Efavirenz (EFV)	Amprenavir (APV)			
Tenofovir (TDF)		Fosamprenavir (FPV)			
Emtrisitabin (FTC)	Nevirapin (NVP)	İndinavir (IDV)			Elvitegravir (EVG)
Stavudin (d4T)		Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)			
Lamivudin (3TC)	Rilpivirin (RPV)	Darunavir (DRV)			Dolutegravir (DTG)
Zalsitabin (ddC)		Nelfinavir (NFV)			
Zidovudin (ZDV)	Etavirin (ETV)	Sakinavir (SQV)			
		Tipranavir (TPV)			

Tablo 4. Antiretroviral tedavide kullanılan ajanlar (31)

Sosyal Boyutu ile HIV/AIDS

HIV/AIDS'in sosyal yapısı onu modern tarihin en damgalayıcı tıbbi konulardan biri haline getirmiştir. Salgın sonucu korku yaşanmakta ve bu korku önyargılı hareket edilmesine ve HIV/AIDS ile infekte bireylere yönelik ayrımcılığa yol açmaktadır. HIV enfeksiyonuna ilişkin damgalamada pek çok faktör katkı vermektedir. Bunlar; HIV'in bulaşma yolları hakkında yanlış bilgilendirme, salgından en fazla etkilenen gruplara yönelik önyargılı tutumlar, HIV bulaşına neden olabilen cinsel ve damar-içi uyuşturucu madde kullanımı gibi davranışlar, hastalık ve ölüme ilgili korkular şeklinde sıralanabilir.

HIV enfeksiyonlu bireylere ve AIDS hastalarına yönelik önyargılar temel olarak üç kaynaktan oluşmaktadır. İlk kaynak sosyal damgalama, HIV bulaşı ile ilgili olarak gerçek ve gerçek olmayan korkuların bir sonucudur. HIV ve bulaşma yolları hakkındaki bilgi eksikliği ile korku arasında ilişki olmasına rağmen yetersiz bilgi HIV ile infekte insanlardan uzak durma konusunu tamamıyla açıklayamamaktadır. İkinci olarak, HIV enfeksiyonundan en fazla etkilenen gruplar çoğunlukla HIV salgını öncesinde toplum dışına itilmiş gruplardır. Bu nedenle HIV'in yanısıra sosyal damgalar da AIDS damgası için bir temel oluşturmaktadır. Son olarak, HIV enfeksiyonunun tedavi alınmadığı durumda klinik seyrinin kötü oluşu, ölüm ve ölüm süreci ile ilgili kültürel tutumlar ve korkulara ölümcül hastalıklardan uzak durma eğilimi eşlik etmektedir.

Toplumsal damgalar HIV ile infekte bireyler için kronik bir stres kaynağıdır. İçselleştirilmiş damgalama psikolojik strese yol açan bir diğer faktördür. Sosyal desteğin kaybedilmesi, izolasyon duygusu ve terk edilme korkusu yaşamı tehdit eden hastalıklara eşlik etmektedir. HIV bağlantılı damgalama insanların vermek istedikleri sosyal desteğin miktarını önemli ölçüde etkilemektedir. Damgalama ulaşılabilir sosyal destekleri olumsuz yönde etkilemekle birlikte sosyal destek algısını da etkiler.

HIV ile infekte insanlara yönelik ayrımcılık diğer damgalama biçimlerinin yarattığı önyargılar ve korkulardan kaynaklanmaktadır. İşyerindeki ayrımcılık kapsamında sorumlulukların azaltılması, diğer meslektaşlardan ya da toplumdan yalıtma

ve işten çıkartma şeklindedir. Sağlık hizmetleri vericileri tarafından yapılan damgalar ve onların önyargıları özellikle problem yaratmaktadır. HIV ile infekte insanlara tıbbi hizmet verme konusunda çekinceli davranmaya çeşitli faktörler katkıda bulunabilir. HIV'in kan yoluyla bulaşması nedeniyle invaziv müdahale yapan tıbbi personel HIV ile infekte olmaktan çok yoğun bir biçimde korkabilir.

Desteklenmiş olduğunu hissetme duygusu kurulan sosyal temastan çok daha fazla faktör tarafından belirlenmektedir. Duygusal destek, benlik saygısı, kendilik değeri ve ait olma duygusu üzerinde olumlu etkileri olan rahatlatma, duygulanım ve desteklemeyi kapsamaktadır. Bilgi sağlayıcı destek, tavsiye verme ya da güncel bilgi sunma gibi, kişilerin HIV enfeksiyonunu anlama, yorumlama ya da onunla başetmesine yardımcı olabilir. Son olarak, materyal sağlama, yardım etme ve hizmet sunmanın pratik işlevleri vardır ve desteğin araçsal boyutunu oluşturur. Her üç destek türünün de HIV pozitif bireylerin psikolojik uyumunu artırdığı söylenebilir. İnsanlar HIV pozitif olduklarını öğrendikleri testten hemen sonra bir krize girme eğilimindedirler ve güçlü duygusal ve bilgi sağlayıcı desteklerden en fazla yararı elde ederler ancak bu korku; damgalama, hastalık, ölüm ve AIDS'e yönelik tutumlar nedeniyle kişilerin bu faydaya ulaşmaları ne yazık ki mümkün olmaz.

Destek ilişkisinde olmayan bir kişi AIDS'ten ölebilir, acıdan tükenmişliği yaşayabilir, hastalık ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kayıplar nedeniyle uzaklaşabilir. HIV ile infekte bireylerin altta yatan duygu durum değişiklikleri nedeniyle ihtiyaç duydukları destek miktarındaki artış gereksinimini karşılamak için; AIDS hizmet kuruluşları, akıl sağlığı ve fiziksel sağlık hizmeti verenler ve diğerleri, diğer kronik hastalıklar için geliştirilen programları model alan sosyal destek müdahaleleri geliştirmişlerdir. Bu müdahale yöntemlerinin ülkemizde de yaygınlaştırılması gerekmektedir (34, 35).

Günümüzde, gelişen tedavi seçenekleri ile normal yaşam sürelerinde ve kalitesinde bir ömürleri olan HIV ile infekte bireylerin karşılaştığı esas problem bu enfeksiyon etkeninin kendileri üzerinde yarattığı psikolojik sorunlardır. Tüm dünyada HIV/AIDS ile ilişkili damgalanma vb. sorunlar giderek azalırken; ülkemizde HIV/AIDS olgularının yaşandığı bu

psikolojik temelli sosyolojik sorun halen etkisini sürdürmektedir. Ülkemizde HIV ile infekte bireylerin, toplumun diğer bireyleri ile aynı haklara sahip olduğu yadsınamaz bir gerçek ve herşeyden öte insani bir haktır. HIV/AIDS'in sosyolojik ve psikolojik açılardan da tedavisinin gerçekleştirilmesi için; toplumsal bilinç düzeyinin artırılması, bu etkenin gerçek bulaş yollarını topluma öğretilerek bilgilendirilmesi, HIV/AIDS olgularının hak ve özgürlüklerinin yasal düzenlemelere bağlanması gerekmektedir. Bu amaçlar doğrultusunda; toplumsal bilinç düzeyi artırılmakta, ayrımcılığın önüne geçilmeye çalışılmakta ve infekte bireylerin bir işte çalışarak geçinmek, evlenmek, çocuk sahibi olmak, sağlık hizmetlerine erişmek gibi zaten kendilerinde olan temel haklarının kanunen de bireylere verilmesi gibi temel amaçlar ile Türkiye Büyük Millet Meclisi'ne 2012 yılında sunulmuş bir kanun teklifi bulunmaktadır (36).

Sonuç

HIV/AIDS tüm dünya ve özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı soru olmaya devam etmektedir. Virüsle yaşayan kişi sayısı ilaç rejimlerinin geliştirilmesi, kullanımında artış olması ve bilinç düzeyinin görece yükselmesi gibi nedenlere bağlı olarak artmakta ve buna paralel olarak HIV ile yaşayan bireyler yaşlanmaya devam etmektedir. Özellikle virüsün kür edilmesine yönelik çalışmalarda hem nitelik hem de nicelik olarak kaydadeğer artışlar gözlenmektedir. Konunun tüm yönleri ile alındığı daha ileri çalışmaların yapılmasının, bireysel olarak HIV ile yaşayan kişiler başta olmak üzere tüm toplum sağlığını ilgilendirmesi nedeniyle önemli ve gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immun Deficiency Syndrom (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868-871.
2. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008;455(7213):661-664.
3. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986;233(4761):343-346.
4. Burgard M, Jasseron C, Matheron S, Damond F, Hamrene K, Blanche S, et al. Mother-to-child transmission of HIV-2 infection from 1986 to 2007 in the ARNS French Perinatal Cohort EPF-CO1. *Clin Infect Dis* 2010;51:833-843.
5. Neel C, Etienne L, Li Y, Takehisa J, Rudicell RS, Bass IN, et al . Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in wild-living gorillas. *J Virol* 2010;84:1464-1476.
6. Etienne L, Nerrienet E, LeBreton M, Bibila GT, Foupouapouognigni Y, Rousset D, et al. Characterization of a new simian immunodeficiency virus strain in a naturally infected Pan troglodytes troglodytes chimpanzee with AIDS related symptoms. *Retrovirology* 2011;8:4.
7. Brennan CA, Bodelle P, Coffey R, Devare SG, Golden A, Hackett J, et al. The prevalence of diverse HIV-1 strains was stable in Cameroonian blood donors from 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:432-439.
8. Oette M, Kaiser R, Däumer M, Akbari D, Fätkenheuer G, Rockstroh JK, et al. Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. *Eur J Med Res* 2004;9(5):273-278.

9. Tienen C, van der Loeff MS, Zaman SM, Vincent T, Sarge-Njie R, Peterson I, et al. Two distinct epidemics: the rise of HIV-1 and decline of HIV-2 infection between 1990 and 2007 in rural Guinea-Bissau. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:640–647.
10. Gunthard HF, Huber M, Kuster H, Shah C, Schüppach J, Trkola A, et al. HIV-1 superinfection in an HIV-2-infected woman with subsequent control of HIV-1 plasma viremia. *Clin Infect Dis* 2009;48:117–120.
11. HIV Replication Cycle. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle> (Erişim Tarihi: 04 Nisan 2018).
12. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> (Erişim tarihi: 17 Mart 2018).
13. Aberg JA, Daskalakis DC. Nonoccupational exposure to HIV in adults. <http://www.uptodate.com/contents/nonoccupational-exposure-to-hiv-in-adults> (Erişim tarihi: 17 Mart 2018).
14. WHO validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Cuba. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/mtct-hiv-cuba/en/> (Erişim tarihi: 17 Mart 2018).
15. CDC Information from CDC's Division of HIV/AIDS Prevention. <https://www.cdc.gov/hiv/library/dcl/dcl/092717.html> (Erişim Tarihi: 20 Mart 2018).
16. UNAIDS Data 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf (Erişim Tarihi: 21 Mart 2018).
17. The Global HIV/AIDS Epidemic. <http://files.kff.org/attachment/Fact-Sheet-The-Global-HIV-AIDS-Epidemic> (Erişim Tarihi: 21 Mart 2018).
18. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Birimi. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/verilerAralik2016.pdf> (Erişim Tarihi: 21 Mart 2016).
19. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (Erişim Tarihi: 21 Mart 2018).
20. Fauci AS, Desrosiers RC. Pathogenesis of HIV and SIV. In *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY 1997:587-635.
21. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993;168(6):1490–1501.
22. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW, et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *Acute HIV Consortium. J Infect Dis* 2004;189(10):1785.
23. Quinn TC. Acute primary HIV infection. *JAMA* 1997;278:58.
24. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373(6510):123.
25. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):346.

26. Schacker TW, Hughes JP, Shea T, Coombs RW, Corey L. Biological and virologic characteristics of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1998;128(8):613.
27. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, Farizo KM, Green TA, Hanson DL, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons-United States. 1992-1994. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-18):1-29.
28. Guarner J. Human immunodeficiency virus: Diagnostic approach. *Semin Diagn Pathol* 2017;34(4):318-324.
29. CDC Recommends New HIV Testing Approach in Labs. <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2014/nhtd.html> (Erişim Tarihi: 21 Mart 2018).
30. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2007;7:237-246.
31. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (Erişim tarihi: 21 Mart 2018).
32. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1221704> (Erişim tarihi: 22 Mart 2018).
33. Pham HT, Mesplède T. The latest evidence for possible HIV-1 curative strategies. *Drugs Context* 2018;7:212522.
34. Duyan V. HIV/AIDS Hastalığının Sosyal Boyutu. <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/sosyal.shtml> (Erişim tarihi: 22 Mart 2018).
35. Valle M, Levy J. Weighing the Consequences: Self-Disclosure of HIV-Positive Status Among African American Injection Drug Users. *Health Education and Behavior* 2009;36(1):155-166.
36. HIV/AIDS Kanun Teklifi. <http://www.tbmm.gov.tr/d24/2/2-1036.pdf> (Erişim tarihi: 22 Mart 2018).

Metformin Yaşlanma Sürecini Yavaşlatabilir mi?

Tuğba SOYDAŞ¹, Gönül KANIGÜR²

Öz

Diyabete bağlı hipergliseminin oksidatif strese yol açarak yaşlanma sürecini hızlandırdığı bilinmektedir. Diyabette hiperglisemin yol açtığı protein glikasyonu mevcut kollajeni çapraz bağlarla bozarak cildin yaşlanmasına neden olmaktadır. Yaşlanma sürecinde AGE'nin progresif olarak artması yalnızca DNA protein lipid karbonhidrat gibi hücrel makromoleküllere hasar vermekle kalmaz aynı zamanda hücre apoptozu hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında etkin transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa-B'nin (NF-kB) aktivasyonunda da değişikliğe neden olur.

Dünyada en yaygın kullanılan anti-diyabetik ilaç olan metformin yüksek glukoz koşullarında ileri glikasyon son ürünleri olan AGE'leri tetikleyen ROS üretimini azaltır. Ayrıca Metformin AGE'nin yol açtığı hasarı antioksidan sistemini güçlendirerek engeller. Metforminin yaşlanmayı yavaşlatma etkisinin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Metforminin hücre proliferasyonu üzerindeki baskılayıcı etkiyi ve apoptozu azaltarak etkisini gösterdiği ayrıca kollajen üretiminin artışına yol açarak cildin yaşlanmasını engellediği ve bunu da NF-kB aktivitesi üzerinden düzenlediğini çalışmamızda gösterilmiş olmasına karşın metforminin yaşlanma üzerindeki etkisinin ortaya çıkarılması için mekanizmayı daha iyi açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Can Metformin Slow Down the Aging Process?

Abstract

Hyperglycemia-related to diabetes is known to cause oxidative stress and thus accelerate aging process. Metformin is the most widely used anti-diabetic drug in the world. It reduces advanced glycation end products (AGEs)-induced ROS generation in high glucose condition. Protein glycation contributes to skin aging as it deteriorates the existing collagen by crosslinking. The progressive increase in AGE during aging not only causes oxidative damage to cellular macromolecules but also modulates the activation of transcription factors nuclear factor kappa-B (NF-kB). However, it is still unclear whether metformin can change collagen production and NF-kB activity induced by hyperglycemia. Previously, our studies show that the metformin exposure leads to decreased apoptosis and increased proliferation of cells in high glucose condition. Metformin exposure also leads to increased production of collagen and decreased activation of NF-kB(p65) activity. Metformin has a protective effect of skin aging under high glucose conditions inducing cell proliferation collagen I and III production protection from apoptosis and reducing NF-kB(p65) activity.

Keywords: metformin, nuclear factor kappa B, collagen

¹ Dr. Tuğba SOYDAŞ, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Kocamustafapaşa/İstanbul

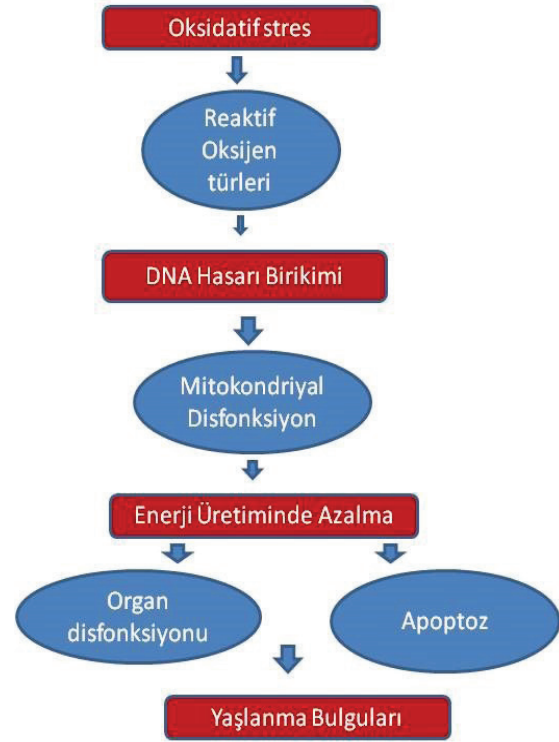
² Dr. Gönül KANIGÜR, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul. Tel: 444 1 428 e-posta: gonulkanigur@aydin.edu.tr

Giriş

Yaşlanma süreci kimyasal biyolojik ya da fiziksel ajanlardan kaynaklanan endojen ve ekzojen streslere karşı sistemin yanıt verme yeteneğindeki azalmayla karakterizedir. Deri yaşlanması ise moleküler ve yapısal bozulma ile birlikte derinin görüntüsünü ve fonksiyonunu etkileyen kompleks bir süreçtir ve patogenezi henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir (1). Deri yaşlanması iki şekilde gerçekleşir: Zamana bağlı olarak gelişen intrinsek yaşlanma (kronolojik spontan yaşlanma), diğeri ise ekstrinsek yaşlanmadır. Ekstrinsek yaşlanma çoğunlukla sigara aşırı alkol kullanımı yetersiz beslenme ve uzun süre güneşte kalma gibi olumsuz çevresel koşullara bağlı olarak gelişir. Derideki değişikliklerin % 90'ından fazlası ultraviyole ışınlarına uzun süreli olarak maruz kalma sonucunda ortaya çıkar (2,3). Bu yüzden ekstrinsek yaşlanmaya fotoyaşlanma da denilmektedir (3). Moleküler ve hücresele seviyede kronolojik yaşlanma ile fotoyaşlanma arasında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (2). Fotoyaşlanma epidermin kalınlaşması elastozis ve düzensiz pigmentasyon nedeniyle ortaya çıkarken; kronolojik yaşlanma ise elastik doku kaybı deri atrofisi ve metabolik hızın düşmesi nedeniyle meydana gelmektedir (4).

Kronolojik Yaşlanma

Elastin ve kollajendeki biyokimyasal değişikliklere bağlı olan kronolojik yaşlanma genetik yapıya da bağlı olduğundan bireysel farklılıklar gösterir. Klinik açıdan deri görünümü soluk pürüzlü gevşek olup düzenli pigmentasyon gösterir. Ayrıca deri atrofik ve ince olup benign tümör oluşumunda artış görülmektedir (4,5). Yağ ve ter bezlerinin işlevleri azaldığı için deri yıkanmadan sonra kuruluğa meyilli hale gelir (1). Kronolojik yaşlanmaya neden olan önemli faktörlerden biri (OH süperoksit radikalleri hidrojen peroksit gibi) serbest radikallerdir.



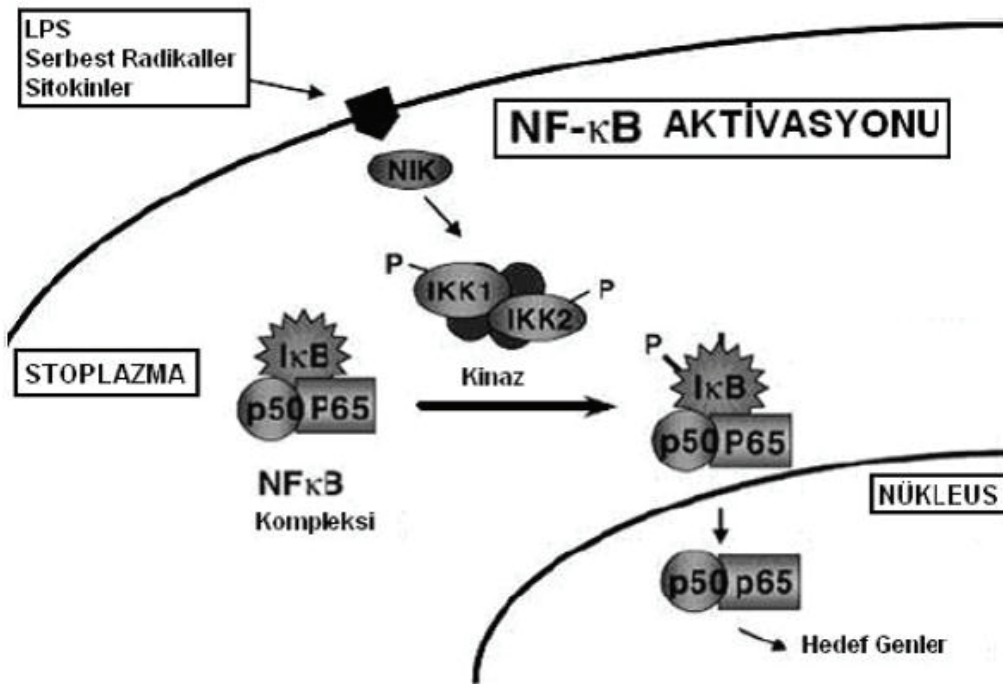
Şekil 1: Oksidatif stres ve yaşlanma

Serbest radikal teorisine göre intrasellüler metabolik yollarda ortaya çıkan serbest radikaller hücrelerin ve dokuların fonksiyonunu etkilemektedir. Örneğin derinin bağ dokusunda artan reaktif oksijen türleri DNA'da mutasyonlara ve kırıklara yol açarken lipid peroksidasyonuna ve proteinlerde çapraz bağlara da neden olur. Ayrıca aşırı serbest radikal birikimi antioksidan enzimlerin inaktivasyonuna polisakkaritlerin polimerizasyonuna proteaz kollajenaz elastazların salgınımına sebep olarak deri yaşlanmasının hızlanmasına neden olur (6). Kronolojik yaşlanma sürecinde dermise gerilme özelliğini veren kollajenler deriye elastisite kazandıran elastin derinin hidrasyonunu koruyan glikozaminoglikanlarda da farklılıklar gözlenmiştir (7). Elastik ağıdaki ve kollajen değişiklikler ve dermal hücrelerin proliferatif kapasitesindeki azalmayla bağlantılı olarak dermis kalınlığı da azalır.

İntrensek yaşlanmada dermal hücrelerin çoğalma kapasitesinde ve dermiste matriks sentezinde azalma ile beraber kollajen matriks bozulmasına neden olan enzimlerin salınımında artış olur. Yaşlı fibroblastlardaki bazı biyokimyasal değişiklikler matriks üretimini matriks parçalanması yönüne çevirerek dermal bozulmaya neden olan kollajen azalmasına sebep olur (8). Matriks parçalanmasına neden olan metaloproteinaz (MMP) enzimlerin aktivitesindeki artış intrensek yaşlanmadan sorumludur. Serbest radikaller fibroblastlardaki büyüme faktörlerini ve sitokin reseptörlerin aktivasyonuna uyararak sinyal ileti kaskadını başlatırlar (9). Bu arada AP-1 ve NF- κ B; kollajenaz (MMP-1) 92 kd jelatinaz (MMP-2) üretimini artırır (10,11). MMP'lerdeki bu artış da kollajende bozulmaya yol açar (10).

Hücre proliferasyonu apoptozu düzenleyen ve oksidatif strese karşı yanıt oluşturan bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B Ranjan Sen ve David Baltimore tarafından 1986'da tanımlanmıştır (12). NF- κ B ailesi; NF κ B1 (p50/p105) NF κ B2 (p52/p100) p65 (RelA) RelB ve cRel olmak üzere 5 üyeden oluşmaktadır. Bu birimler hücrede

heterodimer veya homodimer kompleks halde bulunmaktadır (13,14). NF- κ B1 105 kDa'luk uzun prokürsör molekülü olarak sentezlendikten sonra işlenerek p65 altbirimi p50 ile birlikte p50/p65 heterodimer yapısını oluşturur. p50 altbirimi DNA'ya bağlanırken p65 altbirimi ise transkripsiyonel aktivasyonu gerçekleştirir (15). Hücrede stres yokluğunda NF- κ B dimerleri IK-B olarak tanımlanan inhibitör proteinleriyle kompleks oluşturarak sitoplazmada inaktif formda bulunur (16). NF- κ B'nin aktivitesini kontrol eden en az 6 I κ B protein saptanmıştır. NF- κ B'nin uyarı algılayıcı proteinleri olan I κ B ve I κ B'nin N-terminallerindeki serin kalıntıları çeşitli uyarılarla fosforilize olurlar. Fosforilizasyon sonrasında ise I κ B proteinleri proteolitik yolla yıkıma uğrar. Bu yıkım işlemi NF- κ B'yi aktive eder ve aktive olan NF- κ B'nin nükleer translokasyonu gerçekleşir. NF- κ B kendisine spesifik genlerin arttırıcı (enhancer) veya başlatıcı (promoter) bölgelerine bağlanarak inflamasyon yolağıyla ilişkili genlerin transkripsiyonunu başlatır (Şekil 2) (16). NF- κ B (nükleer faktör kappa B) hücre proliferasyonu farklılaşması ve apoptozda etkin olan pleotropik bir transkripsiyon faktörüdür.

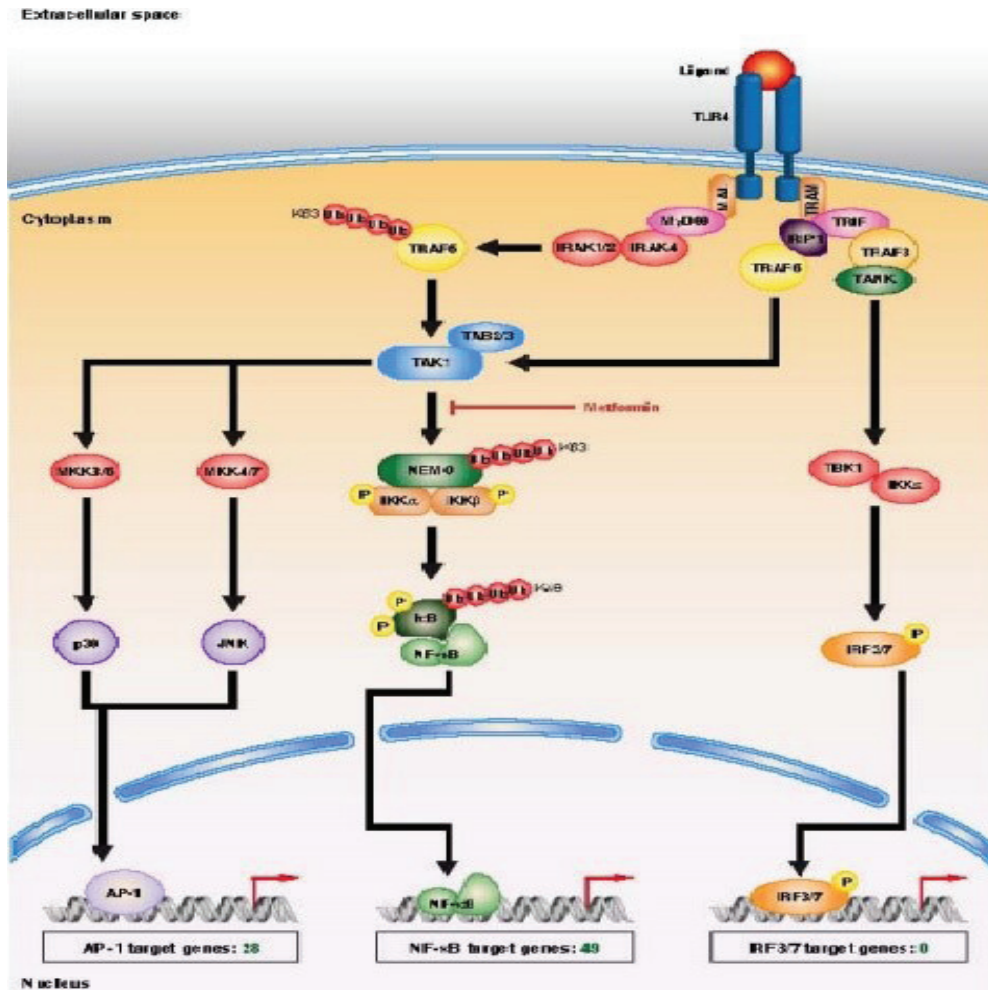


Şekil 2: NF- κ B'nin aktivasyonu

NF-kB' nin apoptoz ve hücre proliferasyonu yolağındaki rolü:

Deri yaşlanması hücre proliferasyonu ile hücre apoptozu arasındaki dengenin bozulmasıyla birlikte ortaya çıkar. İn vitro ve in vivo çalışmalarda NF-kB aktivitesinin deri yaşlanma sürecinde arttığı gözlenmiştir. Oksidatif stresin progresif olarak artmasıyla sadece NFkB'nin değil; ATF-6 STAT-3 p53 ve kaspazlar gibi birçok mekanizmanın da aktive olabileceğini böylece artan oksidatif stresle beraber inflamasyon apoptoz gibi klinik sonuçların gelişebileceğine dikkat çeken çalışmalar mevcuttur (17). Hiperglisemik şartlarda, yüksek glukoza bağlı oksidatif stres DNA hasarına yol açarak p53'le ilişkili apoptoz yolagını uyarır (18). Normalde inaktif formda bulunan p53 geni DNA hasarı meydana geldiğinde aktifleşir ve p53 proteini DNA'ya bağlanarak hasarı tanır. Böylece hücre siklusunun G1 evresinde durmasını sağlayarak hücreye DNA tamiri için

gerekli zamanı sağlar veya hasar tamir edilemeyecek kadar fazlaysa Fas, Bax ve Apaf-1 oluşumunu artırıp Bcl-xL ve Bcl-2'yi baskılar ve apoptozu indükler (20). NF-kB aktivasyonu inflamasyon sırasında artar ve hücre ölüm yolaklarını aktive eder. İnflamasyon belirteci olan NF-kB TNF- α bağlı apoptoz yolağında etkisini gösterir. NF-kB'nin hücrede sağkalım faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (21-23). NF-kB'nin sağkalım yolağındaki etkisi antiapoptotik faktörlerin uyarılması ile olmaktadır (21,24). X-linked apoptosis protein inhibitör (XIAP) ve inhibitör apoptozis protein-1 (IAP-1) gibi proteinlerin genlerin regülasyonu NF-kB ile gerçekleşmektedir (23,25). NF-kB aktivasyonu IAP-1 ve XIAP genlerin ekspresyonuna sebep olmakta bu genlerin proteinleri apoptozda rol alan kaspaz enzimlerini inhibe etmekte ve aynı zamanda NF-kB antiapoptotik faktör Bcl-2'nin upregülasyonuna sebep olmaktadır (26).



Şekil 3: NF-kB sinyal yolağıının metforminle inaktivasyonu

NF-kB nin yaşlanmadaki rolü:

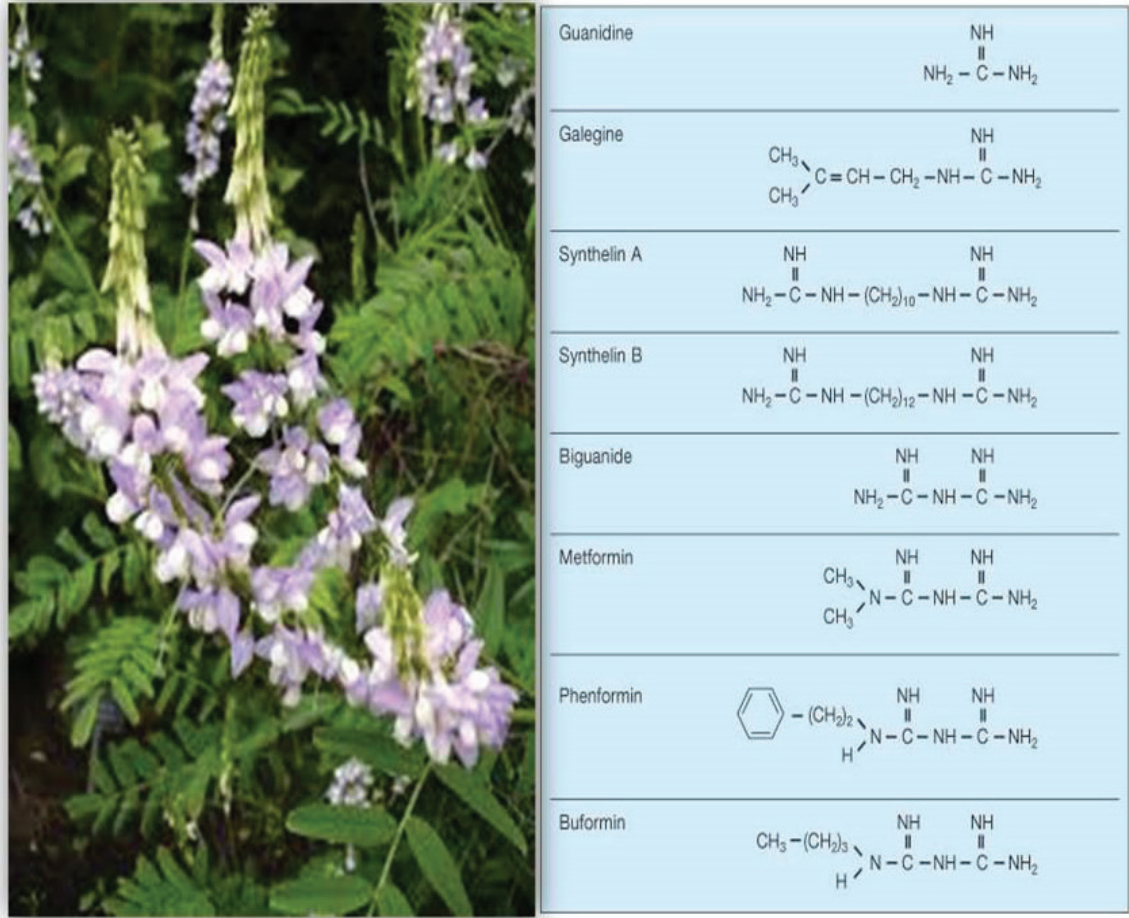
Deri yaşlanması ekstrasellüler matriksin önemli elemanları olan kollajen ve elastindeki değişimlerden kaynaklanır. Yaşlanmada ortaya çıkan serbest radikaller fibroblastlardaki büyüme faktörlerini ve sitokin reseptörlerini aktive eder. Aktive olan reseptörler sinyal ileti kaskadını uyarırlar (9). Sonuçta c-jun ve fos proteinlerinden oluşan aktivatör protein 1 (AP-1) ve proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktive olur. Aktive olan AP-1 ve NF-kB; kollajenaz (MMP-1) 92 kd jelatinaz (MMP-2) üretimini uyarır (10,11). Yaşlı fibroblastlardaki MMP enzimindeki artış ekstrasellüler matriks parçalanmasına yol açarak dermal bozulmaya neden olan kollajen azalmasına sebep olur (4). Dermal fibroblastlarda bulunan matriks metalloproteinazlar (MMP); ekstrasellüler matriks ile bazal membran bileşenlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren kalsiyum bağımlı bir enzim ailesidir (29). MMP'lar; proteinazların 5 alt sınıfından biri olan metalloproteinazlar enzim ailesindedir. Büyük çoğunluğu bağ dokusu hücreleri tarafından salınmaktadır. MMP'lar deri yaşlanması morfogenezis yara iyileşmesi ve dokunun yeniden yapılanması gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar (29-31). MMP ailesi 26 üyeden oluşur ve MMP-1 MMP-2 matriks parçalanmasında önemli fonksiyona sahiptir MMP-1 (kollajenaz) kollajen tip I'e MMP-2 (92 kd jelatinaz) kollajen tip 3 4 7' yi içeren bazal membran bileşenlerine ve elastine spesifiktir. MMP1 fibriler kollajeni hidrolize ederek üçlü helikal yapıda açılmaya neden olur ve denatüre kollajen MMP-2 tarafından daha küçük parçalara ayrılıp kollajen yapısının bozulmasına yol açar. Tip I kollajen kollajenazlar tarafından devamlı yıkılır ve yenileri sentezlenir (7). NF-kB'nin kollajen oluşumuyla bire bir ilişkisi gösterilmiştir. Yaşlı bireylerin deri fibroblastlarında NF-kB aktivesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (32,33). NF-kB'nin yaşlı fare derisinde ekspresyonunun düşürülmesi ile yaşa bağlı patolojiyi tersine çevirmesi NF-kB'nin inhibe edilmesinin yaşlanmaya bağlı dejenerasyonu tersine çevirmede faydalı bir rolü olduğunu kanıtıdır (33).

Metforminle yapılan son çalışmalar; Metforminin yaşlanma ile ilişkili potansiyel bir biyomarker olan NF-kB'nin aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Bu da deri yaşlanmasının önlenmesi açısından metforminin etkin olduğu fikrini vermektedir. Olga ve ark. tarafından Metforminin NF-kB yolağının inaktivasyonunu IκB ve IKK α/β fosforilasyonunu baskılayarak NF-kB'nin nükleusa translokasyonunu engelleyerek gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur (34) (Şekil 3).

Yaşlanma yavaşlatılabilir mi?

Yaşlanma sürecini yavaşlatabilmek durdurabilmek geriye döndürmek ile ölümsüzlük farklı terimlerdir. Tıbbi anlamda antiaging bir taraftan koruyucu hekimlik uygulamaları eğitim ve hijyen yaşam tarzı değişiklikleri modern ve alternatif tıbbı ait ürün ve yöntemlerle ortalama yaşam süresini ve insanın yaşam kalitesini artırmayı hedeflerken; bir yandan da genetik ve moleküler anlamda araştırmalarla kişinin ortalama yaşam süresinin uzatılması ile ilgili çalışmaları amaçlar. Temel anlamda az kalori alarak böylece serbest radikalleri azaltarak maksimum yaşam süresi uzatılabilir fakat bu bilgiye dair kanıtlar yeterli değildir. Meyve sebze tüketmek yeterince antioksidan almamızı sağlarken dışarıdan ilave olarak ilaç ya da vitamin antioksidan olarak alma konusu tartışmalıdır. Düzenli spor aktiviteleri aslında bir antiaging yöntemidir (35). Anti-aging tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak ikiye ayrılır. Nonfarmakolojik tedavide yoga, hipnoz, masaj, aromaterapi, akupunktur, müzik tedavisi, ışık tedavisi, enerji tedavisi en çok kullanılan yöntemlerdir. Farmakolojik tedavide modern tıp koruyucu hekimlik uygulamaları hormon tedavisi gibi uygulamalar kullanılırken; günümüzde kullanılan antiaging tedavi ilaçları kapsamında vitamin C ve E selenyum beta karoten koenzim Q10 krom ginseng sarmısak resveratrol ginkgo insan büyüme hormonu testosteron östrojen bulunmaktadır (35,36,37).

Metforminin yaşlanma üzerine etkisi?



Şekil4: Galega officinalis -metformin

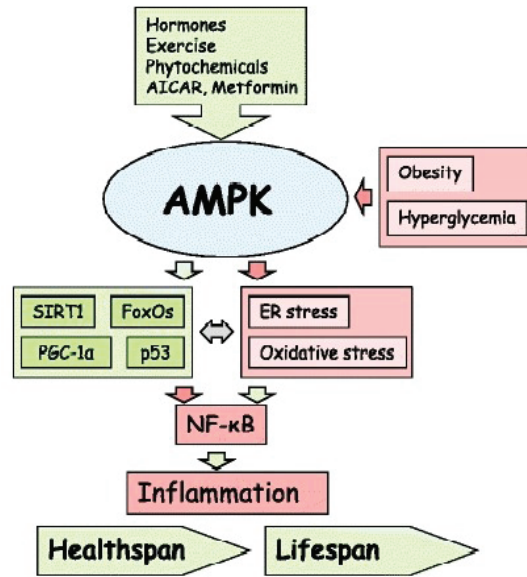
Metformin [1- (diaminomethylidene) -3,3-dimethylguanidine] tip 2 diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan antihiperglisemik ilaçlardan biridir. Metformin Leguminosae familyasından bir bitki olan Galega officinalis (goat's rue French liliac) (Şekil 4) elde edilir (38). Ortaçağ Avrupasında bitki antihiperglisemik bir madde olan “guanidin” bakımından zengin olmasından dolayı kullanılmıştır. 1920’li yıllarda guanidinin fazla toksik olduğunun tespit edilmesiyle daha etkili ve iyi tolere edilebilen sentetik biguanidler “Sitalin A ve Sitalin B” (Şekil 4) kullanılmaya başlanmıştır (39). 1929 yılında ise metforminin de içinde bulunduğu biguanidler sentezlenmiş ve deney hayvanları üzerinde yapılan

çalışmalarla hipoglisemik etkileri bildirilmiştir (40). 1957 yılında Fransız doktor Jean Sterne’nin metformini glukoz yiyici anlamına gelmekte olan “Glucophage” olarak adlandırılmıştır (41). Fenformin ve buformin adlı diğer biguanidler sırasıyla 1957 ve 1958’de bulunmuş olsa da bu maddelerin sebep olduğu laktik asidoz vakaları birçok ülkede kullanımalarının bırakılmasına yol açmıştır. Kilo almaya ve hipoglisemiye neden olmaması ve diğerlerine kıyasla daha az laktik asidoza yol açması nedeniyle metformin daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (38). 1958’de İngilterede 1995 yılıyla beraber ise ABD dünya ülkelerinin tümünde diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (42). Bu arada diyabete

bağlı hipergliseminin oksidatif strese yol açarak yaşlanma sürecini hızlandığı tespit edilmiştir (43). Son senelerde yapılan çalışmalar metforminin hüresel yaşlanma sürecinde aktifleşen birçok genin ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (34). Biz de daha önceki çalışmalarımızda metforminin çeşitli dokularda antioksidan aktiviteyi güçlendirdiği ve lipit peroksidasyonunu azalttığını gösterdik (44-46). Literatürde metforminin diyabetik hastalarda terapötik etkileri ve anti-kanserojen etkileriyle ilgili birçok çalışmada yer almakta fakat metforminin diyabete bağlı oluşan yaşlanma üzerine etkileri ortadan kaldıran mekanizmalarını ortaya koyan invitro bir araştırma bulunmamaktadır (47,48).

2018 yılında yayınlanan çalışmamızda 3T3 fare fibroblast hücre soyu ile oluşturduğumuz yaşlanma modelinde yüksek glukozun fibroblast hücrelerinin üzerindeki sitotoksik etkisinin metformin tarafından ortadan kaldırıldığı metforminin NF- κ B(p65) transkripsiyon faktörünün aktivitesini düşürerek hücre proliferasyonunu artırdığı apoptoz seviyesinde düşüşe yol açtığı ve ekstrasellüler matriks proteinlerinden kollajen I ve III protein miktarlarını artırdığı gösterilmiştir (49).

Metforminin yaşam süresi üzerindeki etkisinin mekanizması uzun süre çözülememesine rağmen 2001 yılındaki yayımla Zhou ve ark. AMPK kinaz (5'-AMP-activated protein kinaz) aktivasyonunun metforminin ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (50). AMPK sağlıklı yaşamla ilişkili bir enzimdir. AMPK; etkisini SIRT1 PGC-1 α p53 ve FoxO gibi faktörler üzerinden etki gösterir (Salminen ve diğerleri 2011). AMPK bu faktörlerin aktivasyonu ile NF- κ B aktivitesini değiştirmektedir. Böylece NF- κ B transkripsiyon faktörünün inhibisyonu ile inflamasyon azalmakta ve ortalama yaşam süresini artmaktadır (51-53). Şekil 5'te görüldüğü gibi; metformin AICAR gibi ilaçlar ve bazı hormonlar tarafından AMPK enzimi aktive olmaktadır diğer taraftan obezite ve hiperglisemi gibi faktörler ile AMPK'nın ekspresyonunu inhibe edmektedir.



Şekil 5: Metforminin yaşam süresi ile ilişkili etki mekanizması

Sonuç olarak metformin NF- κ B inaktivasyonu üzerinden hücre proliferasyonunda artış apoptozda azalmaya yol açarak ve kollajen oluşumunu indükleyerek oksidatif stresin yol açtığı deri yaşlanması üzerindeki etkisini gerçekleştirmektedir. Mekanizmanın tam olarak açıklanması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulur.

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y Dolar N. Fotoyaşlanma ve kronolojik yaşlanma arasındaki farklar. T Klin J Int Med Sci 2005;1: 1-6.
2. Dönderici L Taşpınar A. Deri yaşlanması. T Klin Dermatol 1994;456: 61.
3. Palalı Z. Deri yaşlanması ve koruma yöntemleri. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu 1995;139-47.
4. Hadshiew IM Eller M.S Gilchrest B.A. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. Am J Contact Dermat 2000;11: 19-25.
5. Alı N. Deri yaşlanmasında hücrel ve moleküler mekanizmalar. T Klin Kozmetol 1998;1: 10-6.
6. Kasper M Funk R. H. W. Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs). Archives of Gerontology and Geriatrics 2000;32: 233-43.
7. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. Mechanisms of Ageing and Development 2002; 123: 801-10.
8. Hadshiew IM Eller M.S Gilchrest B.A. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. American Journal of Contact Dermatitis 2000; 11: 19-25.
9. Tekin N.S. Deri yaşlanmasının biyolojik mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2005;1: 170-5.
10. Chung J.H Hanft V.N Kang S. Aging and photoaging. Journal of the American Academy of Dermatology 2003; 49(4): 690-7
11. Fisher G.J Kang S Varani J Bata-Csorgo Z Wan Y Datta S Voorhees J.J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Archives of Dermatology 2002; 138: 1462-70.
12. Sen R Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancerbinding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. Cell 1986; 47: 921-928.
13. Kierszenbaum A.L. Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology. 2nd edition. Canada: Elsevier 2007. pp. 85-104.
14. Shishodia S. ve Aggarwal B.B. Nuclear Factor-kB activation: A question of life and death. Journal of Biochemistry and Molecular Biology 2002; 35(1): 28-40.
15. Bakkar N Guttridge D.C. NF-kappaB signaling: A tale of two pathways in skeletal myogenesis. Physiological Reviews 2010; 90(2): 495-511.
16. Ling L Cao Z Goeddel D.V. NF-kappaB-inducing kinase activates IKKalpha by phosphorylation of Ser-176. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95: 3792-3797.
17. Mcmillian M Nie A Parker J.B Leone A Kemmerer M Bryant S ve ark. Drug-induced oxidative stress in rat liver from a toxicogenomics perspective Toxicology and Applied Pharmacology 2005; 207: 171-178
18. Allen D Yaqoob M.M Harwood S.M. Mechanisms of high glucose-induced apoptosis and its relationship to diabetic complications. Journal of Nutritional Biochemistry 2005;16: . 705-713
19. Vousden K.H Lu X.. Live or let die: the cells response to p53. Nat Rev Cancer 2002;2: 594- 604.
20. Israels L.G Israels E.D. Apoptosis. The Oncologist 1999; 4: 332-9.
21. Lawrence R Chang L Siebenlist U. ve ark. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF-kappa B-like activity. J Biol Chem 1994;269: 28913-8.
22. Beg AA Baltimore D. An essential role for NF-kB in preventing TNF- α induced cell death. Science 1996;274: 782-4.
23. Stehlik C de Martin R Kumabashiri I Schmid J Binder B Lipp J. Nuclear factor-kappa-B-regulated X-chromosome-linked iap gene expression protects endothelial cells from tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis. J Exp Med. 1998;188: 211-6.

24. Maulik N Goswami S Galang N Das D.K. Differential regulation of Bcl-2 AP-1 and NF- κ B on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation. *FEBS Lett.* 1999;443: 331-6.
25. Moissac D Zheng H Kirschenbaum L. Linkage of the BH4 domain of Bcl-2 and the nuclear factor- κ B signaling pathway for suppression of apoptosis. *J Biol Chem.* 1999; 274: 29505-9.
26. Schneider A Martin-Villalba A Weih F. NF- κ B is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. *Nat Med.* 1999;5: 554-9.
27. Hadshiew I.M Eller M.S Gilchrest B.A. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. *Am J Contact Dermat* 2000;11: 19-25.
28. Soydas T Sarac EY Cinar S Dogan S Solakoglu S Tuncdemir M Kanigur-Sultuybek G. The protective effects of metformin in an invitro model of aging 3T3 fibroblast under the high glucose conditions. *Journal of physiology and Biochemistry*, 2018.
29. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine* 2005;9(2): 267-85.
30. Wiseman B.S Sternlicht M.D Lund L.R Alexander C.M Mott J Bissell M.J. Site-specific inductive and inhibitory activities of MMP-2 and MMP-3 orchestrate mammary gland branching morphogenesis. *Journal of Cell Biology* 2003; 162(6): 1123-33.
31. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie* 2005; 87: 249–63.
32. Kriete A Mayo K.L Yalamanchili N Beggs W Bender P Kari C Rodeck U. Cell autonomous expression of inflammatory genes in biologically aged fibroblasts associated with elevated NF- κ B activity. *Immunity & Ageing* 2008;16: 5-5.
33. Adler A Sinha S Kawahara T.L.A Zhang J.Y Segal E Chang H.Y. Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF- κ B activity. *Genes & Development* 2007;21 (24): 3244-57.
34. Moiseeva O Deschênes-Simard X St-Germain E Igelmann S Huot G Cadar A.E ve ark. Metformin inhibits the senescence-associated secretory phenotype by interfering with IKK/NF- κ B activation. *Aging Cell* 2013;12(3): 489-98.
35. Masoro E.J. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol.* 2000;35(3): 299-305.
36. Makrantonaki E Zouboulis C.C. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1119: 40-50.
37. Bailey C.J Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes Int* 2004; 21: 115.
38. Bailey C.J Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–564.
39. Gottlieb B, Auld WHR. Metformin In Treatment Of Diabetes Mellitus. *The British Medical Journal* 1962; 1: 5279-680.
40. Gottlieb, B Auld W. H. R. Metformin In Treatment Of Diabetes Mellitus. *The British Medical Journal* 1962; 1: 5279-680.
41. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabetiques. La NN dimethylamine guanyle guanide. *Maroc Med* 1957;36(388): 873-884.
42. Patade G.R Marita A.R. Metformin: A Journey from countryside to the bedside. *J Obes Metab Res* 2014; 1(2),127-130.
43. Morley J.E. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations. *Diabetic medicine* 1998; 15(4): 41-6.
44. Kanigur-Sultuybek G Güven M Onaran I. The effect of metformin on insulin receptors and lipid peroxidation in alloxan and streptozotocin induced diabetes. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 1995; 6: 271–80.
45. Kanigür-Sultuybek G Ozdas S.B Curgunlu A. et al. Does metformin prevent short-term oxidant-induced dna damage? In vitro study on lymphocytes from aged subjects. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2007; 18: 129-40

46. Onaran I Guven G.S Ozdaş S.B. Kanıgür-Sultuybek G. Metformin does not prevent DNA damage in lymphocytes despite its antioxidant properties against cumene hydroperoxide-induced oxidative stress. *Mutat Res* 2006; 611: 1–8
47. Fu Y.L Zhang Q.H Wang X.W ve He H. Antidiabetic drug metformin mitigates ovarian cancer SKOV3 cell growth by triggering G2/M cell cycle arrest and inhibition of m-TOR/PI3K/Akt signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(5): 1169-1175.
48. Sacco F Calderone A Castagnoli L Cesareni G. The cell-autonomous mechanisms underlying the activity of metformin as an anticancer drug. *Br J Cancer*. 2016;115(12): 1451-1456.
49. Rowe D.W Starman B.J Fujimoto W.Y Williams R.H. Abnormalities in proliferation and protein synthesis in skin fibroblast cultures from patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26: 284–90.
50. Zhou G Myers R Li Y Chen Y Shen X Fenyk-Melody J Wu M Ventre J Doebber T Fujii N Musi N Hirshman M.F Goodyear L.J Moller D.E. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167–1174.
51. Salminen A Hyttinen J.M Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med* 2011;89(7): 667-76.
52. Yeung F Hoberg J.E Ramsey C.S Keller M.D Jones D.R Frye R.A ve ark. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylation. *EMBO J* 2004; 23: 2369–2380 53.
53. Yang X.D Tajkhorshid E Chen L.F. Functional interplay between acetylation and methylation of RelA subunit of NF- κ B. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 2170–2180.

Polikistik Over Sendromunda Metformin Kullanımı

Zeliha KARADENİZ¹

Öz

Polikistik over sendromu (PCOS), kompleks ve heterojen özellik gösteren ve üreme çağındaki kadınları en yaygın olarak etkileyen bir endokrinopatidir. Etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. İnsülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemi gibi multipl faktörler ileri sürülmüştür. PCOS'lu kadınlarda insülin rezistansı, kompensatuar hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, ovulatuvar bozukluklar, dislipidemi ve obesite gibi pekçok klinik ve biyokimyasal bozukluk görülebilmektedir. Sebebe yönelik kesin bir tedavi olmayıp, semptomlara, hastanın şikâyet ve isteklerine göre tedavi planı değişiklik göstermektedir. Hangi klinik etkiyi hedeflediğimize göre ve bireyden bireye değişiklik gösteren geniş bir tedavi seçeneği vardır. Günümüzde kullanılmakta olan ve yeni geliştirilen hiçbir farmakolojik ajan tüm semptomları giderememekte ve her hastada aynı sonucu vermemektedir. Metformin PCOS'a eşlik eden hemen tüm semptom ve bulguları iyileştirebilme potansiyeli ve oldukça geniş etki spektrumuyla PCOS da güçlü bir terapötik ajan gibi durmaktadır. Ancak Metformin ile yapılan bazı çalışmalarda sonuçlar birbiri ile uyumlu olmayıp, kafa karıştırıcıdır. PCOS'un heterojen yapısı, metformin doz ve sürelerinin çok farklı olması ve metformin taşıyıcı proteinlerdeki (OCT 1) genetik varyasyonlar metformine farklı klinik cevaplar oluşmasına yol açabilir. PCOS'lu kadınları klinik ve biyokimyasal parametrelere göre subgruplara ayırarak fenotipler detaylı olarak tanımlanmalıdır. Metforminin etkinliğinin tam olarak gösterilebilmesi için iyi dizayn edilmiş, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel literatür taraması ile PCOS ve metformin ilişkisini özetlemek ve PCOS da metformin kullanımına yeniden dikkat çekmek bu derlemenin hedefini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: PCOS, metformin, heterojen, PCOS subgrupları, PCOS fenotipleri, OCT

Metformin Usage in Polycystic Over Syndrome

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS), a heterogeneous and complex syndrome, is the most common endocrinopathy that affects women during their reproductive years. Its etiopathogenesis is not completely elucidated and it has been proposed that there are multiple causative factors such as increased insulin resistance, dyslipidemia, and hyperandrogenemia. There have been often presented clinical and biochemical disorders such as insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, hyperandrogenemia, obesity, ovulation disorders, infertility, dyslipidemia in women with PCOS. There is no definitive treatment for the cause, and the treatment plan changes according to symptoms and wishes of the patient. There is a wide range of treatment options which varies depending on the individual and desired clinical effect we target. No pharmacologic agent that is currently used and/or newly developed do relieve all symptoms and give the same result in every patient. Metformin appears to be a potent therapeutic agent in PCOS, with a potentially broad spectrum of effects that can cure almost all symptoms and signs associated with PCOS. However, the results of some studies in which metformin is used,

¹ Dr. Zeliha KARADENİZ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul. Tel: 444 1 428 e-posta: zelihakaradeniz@aydin.edu.tr

are not compatible and confusing. Different clinical responses to metformin in women with PCOS may result from heterogeneous nature of the PCOS phenotype, different dosage and duration of metformin and genetic variation of OCT1 which is a metformin transporter protein. Dividing into subgroups according to clinical and biochemical parameters, phenotypes in women with PCOS needs to be described in detail. There is a need for multicenter, well-designed, prospective studies to accurately demonstrate the efficacy of metformin. To summarize the relationship between PCOS and metformin by looking over current literature and to draw attention to the use of metformin in PCOS is the target of this review.

Keywords: PCOS, metformin, heterogeneous, PCOS subgroups, PCOS phenotypes, OCT

Giriş

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınları en yaygın olarak etkileyen ve hiperandrojenemi, ovulasyon bozuklukları ve overlerde polikistik görünüm ile karakterize olan bir endokrinopatidir (1). Ayrıca PCOS'lu kadınlarda sıklıkla insülin rezistansı, kompensatuar hiperinsülinemi, obesite, dislipidemi gibi bozukluklar da gözlenmektedir (2,3).

Tanı kriteri olarak günümüzde en sık kullanılan Rotterdam kriterleri baz alındığında hiperandrojenemi ve ovulasyon bozukluklarının over dışı sebepleri ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerin en az ikisinin bir arada olması ile PCOS tanısı konur (1,4).

- 1-Oligo ve/veya anovulasyon
- 2-Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
- 3-En az bir overde ultrasonografide polikistik görünüm

(Overde subkapsuler olarak 10 milimetreden küçük, en az 10-12 folikül bulunması, over volümünün 10 milimetre küpten büyük olması polikistik görünüm olarak tanımlanır.)

Kullanılan tanı kriterlerine göre PCOS sıklığı %5-18 arasında değişiklik göstermektedir. Rotterdam kriterlerine göre tanı konulduğunda PCOS'dan etkilenen kadınların oranı %20'leri bulabilir. PCOS'a sıklıkla eşlik eden obesite ve insülin rezistansı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (4,5).

PCOS tek bir hastalık veya patolojik süreç olmayıp oldukça heterojen ve kompleks özellik gösteren bir endokrin bozukluktur. Etiopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve multipl faktörler ileri sürülmektedir. Sebebe yönelik kesin bir tedavi olmayıp, tedavi planlamasında çeşitlilik

ve zorluklar mevcuttur. PCOS bu özellikleriyle bilimsel araştırmaların konusu olmaya devam etmektedir (3,6).

PCOS'da hem intraovarian hem de ekstraovarian çok sayıda faktörün foliküler recruitment ve ovulasyonu bozduğu tahmin edilmektedir. Growth Differentiation Factor-9 (GDF9), Anti-Müllerian Hormone (AMH) ve androjen üretimindeki intraovarian bozuklukların etkili olduğu bildirilmiştir (7).

PCOS'lu kadınlar normal overli kadınlara kıyasla 2-3 kat daha fazla AMH düzeylerine sahiptir. Çalışmalar serum AMH konsantrasyonlarının semptomların ciddiyeti ve androjen seviyeleri ile korele olduğunu göstermiştir. AMH preantral ve küçük antral foliküllerden ekspresye edilir. PCOS da bu tip foliküllerin artmış olmasından dolayı AMH düzeyi artmıştır. Hiperandrojenizm AMH sekresyonunu etkileyebilir. İnsülin rezistansı ve serum AMH seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, insülinin AMH sentezi üzerindeki etkisini göstermektedir (8,9).

Hipotalamus-hipofiz-over aksı bozuklukları

Hipotalamus - hipofiz – over aksındaki bozukluklar sonucunda gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse frekansında artış ve buna bağlı olarak gonadotropin sekresyonundaki anormallikler de PCOS oluşumuna katkı sağlayabilir. PCOS da özellikle nonobes olanlarda belirgin olmak üzere luteinizan hormon (LH) hipersekresyonu over teka hücrelerinde androjen üretimini stimule eder. Sendromun orijinal tanımlamasını yapan Stein ve Leventhal GnRH pulse üretimi, luteinizan hormon/ folikül stimulan hormon (LH/FSH) oranı ve buna bağlı olarak androjen üretimindeki artışın temel bozukluk olduğunu vurgulamışlardır (3,4,7).

PCOS patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan temel faktör olarak özellikle obes kadınlarda insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi sorumlu tutulmaktadır (2,10,11).

İnsülin rezistansı

İnsülin rezistansına eşlik eden hiperinsülinemi de androjen artışına katkıda bulunur. Hiperinsülinemi birçok yolla androjen artışına sebep olmaktadır. Hiperinsülinemi cytochrome P450c17a (CYP17) enzimini aktive ederek teka hücrelerinin LH'a duyarlılığını artırarak androjen üretimini artırır. Ayrıca insülin, insülin -like growth factor binding protein-1(IGFBP1) ve sex hormone binding globülini (SHBG) azaltır, böylelikle hem insülin - like growth faktör 1 (IGF1), hem de androjenin bioaktivitesini artırır. Artan IGF1 insülin gibi etki ederek androjen üretimini daha da artırır. Hiperandrojeneminin fizyolojik feedback mekanizmalarını etkileyerek ovuluar siklusları bozduğu ve kronik anovulasyona yol açtığı ileri sürülmektedir. İnsülin rezistansı PCOS'lu kadınların %50-70'inde mevcuttur ve bu sendromun patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (2,7,10,12,13). İnsülin, IGF ve androjenler hep birlikte overdeki küçük foliküllerin büyümesini engelleyerek, 10 mm altında küçük foliküllerin birikmesine yol açar ve ovulasyon engellenmiş olur (13). PCOS'lu kadınlar obesiteden bağımsız olarak insülin rezistansına ve hiperinsülinemiye daha eğilimlidirler. Ancak obesite düzeyi arttıkça insülin rezistansı düzeyi de artmaktadır (7,9). PCOS da insülin rezistansının postreseptör bir defektten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (3,4,14).

İnsülin rezistansı, aterosklerozis, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, dislipidemi, karaciğer yağlanması, glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diabetes, koagülasyon bozuklukları, santral obesite ve kardiovasküler hastalık oluşumu da dâhil olmak üzere birçok patolojiye sebep olabilmektedir (3,10,11).

Obesite

Obesite menstruel düzeni bozar ve hiperandrojenemiye artırır tedaviye yanıtı azaltır. Kilo verme ile klinik bulgularda düzelme olur (3). Lim ve arkadaşları 35 çalışmalık bir metaanalizde obesite ve santral obesitenin PCOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (15). PCOS lu hastaların yaklaşık %50'si obesdir. PCOS da obesite

çeşitli mekanizmalarla üremeyi etkilemektedir. Adipose dokudan üretilen adiponektin, leptin gibi maddelerin PCOS patofizyolojisinde rolü olabileceği bildirilmiştir. Adiponektinin azalması ve leptinin artması insülin rezistansı gelişimine yol açabilir (16,17).

PCOS'lu hastaların %50-70'inde insülin rezistansı ve santral obesite saptanmıştır. İnsülin rezistansı ve santral obesite varlığı ile tip 2 diabetes, hiperlipidemi ve kardiovasküler hastalıkların gelişebileceği öngörülebilir (17). Kilo kaybı ile PCOS semptomlarında iyileşme saptanması da obesite ve insülin rezistansı arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (15). Kilo kaybı ile insülin hassasiyeti artar, hiperandrojenemi, metabolik ve ovuluar bozukluklarda iyileşme sağlanır (10).

Genetik faktörler

Genetik faktörlerin de PCOS etyopatogenezinde rolü olabileceği belirtilmiştir. PCOS sıklıkla genetik predispozisyonu olan kadınlarda ortaya çıkmaktadır (10). Davies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCOS'lu kadınların annelerinin bir kardiovasküler hastalığa sahip olma riski, PCOS'u olmayan kadınların annelerine göre daha yüksek bulunmuş, hipertansiyon riski ise yaklaşık 2 kat daha yüksek saptanmıştır. PCOSlu kadınların babalarında kalp hastalığı riski 2 kat, serebral stroke ihtimali 4 kat daha yüksek saptanmıştır. Anne ve babanın her ikisinin de kardiovasküler hastalığa sahip olması ile onların kızlarında PCOS oluşması arasında bağlantı saptanmıştır (18). Tan ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada PCOS'lu kadınlarda artmış insülin rezistansı ve kilo alımının bazı genlerle (TCF7L2, INSIG2 ve MC4R) ilişkisi olabileceğini bildirmişlerdir. PCOS da Tip 2 gelişimi ve obesite oluşmasında genetik faktörlerin etkili olabileceği belirtilmiştir (19).

İnflamasyon

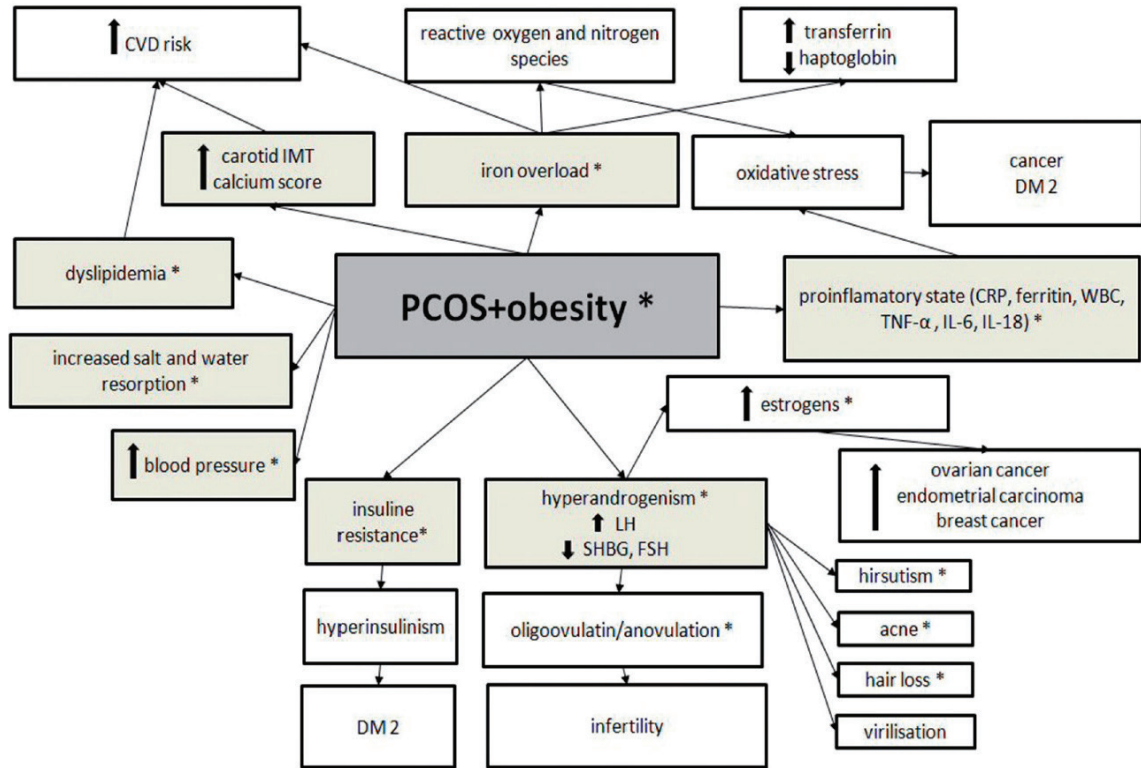
İnflamasyon markerlarının (CRP, ferritin, lökosit, TNF- α , IL-6, IL-18) artmış seviyeleri ile PCOS gelişimi arasında özel bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca Plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI1) ve serbest yağ asitlerinin artmış seviyelerinin insülin rezistansına yol açtığı belirtilmiştir (3). PCOS'lu kadınlarda vücut depo demir düzeylerinin artmış olması ile insülin rezistansı, obesite ve tip 2 diabetes arasında bağlantı olabileceği, ayrıca artan depo demirin potansiyel oksidatif hasarla düşük over

rezervine yol açabileceği bildirilmiştir. PCOS' lu kadınlarda saptanan yüksek ferritin düzeyleri ve obezite ile over volümü ve AMH düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır (9,20,21). Tamamen aksi yönde görüşler de bildirilmiştir. Obezite veya kilo fazlalığının eşlik ettiği PCOS vakalarında demir eksikliği anemisi olabileceği ileri sürülmüştür. Proinflamatuvar sitokinlerin ve oksidatif stresin artması ile hepsidin düzeyinin arttığı ve enterositlerden demir emiliminin inhibe olduğu belirtilmiştir (3).

PCOSda metabolik anormalliklerin saptanmadığı ve kilo problemi olmayan kadınlarda bile proinflamatuvar ve proaterojenik moleküller olarak bilinen ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) seviyeleri artmıştır. Metabolik ve reproduktif etkileri ile bu ürünlerin PCOS patogenezinde önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir. Hiperglisemi ya direkt olarak veya AGEs aracılığı ile indirekt olarak

oksidatif stresi artırır ve endotelial disfonksiyonu tetikler (22,23).

PCOS da anormal steroidogenezden dolayı androjen ve östrojen düzeyi artar. Hipotalamus – hipofiz - over aksının disfonksiyonu sonucu LH, AMH sekresyonu ve GnRH atım frekansı artar, FSH konsantrasyonu azalır, LH / FSH oranı artar. Lipid profili bozulur, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve trigliseridler (TG) artar ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) azalır. PCOS' lu kadınlarda vücut ağırlığından bağımsız olarak lipoprotein profilinde değişiklik olur ve kardiovasküler risk artar. Dislipidemi, PAI 1 düzeyinin artması, koagülasyon bozuklukları ve diğer metabolik sonuçlar nedeni ile koroner arter kalsium skoru ve karotis intima media kalınlığı (CIMT) artar ve sonuçta kardiovasküler hastalık riski yükselmiş olur (Şekil-1) (3).



Şekil-1: Obes PCOS'lu hastalarda meydana gelebilecek semptom ve bulgular (3).

PCOS semptomları

PCOS da klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Oligomenore veya amenore gibi menstruel düzensizlikler, infertilite, obezite, akne, alopesi, hirsutizm gibi hiperandrojenemiye bağlı semptomlar sıklıkla gözlenir. Yaşam kalitesinin düşmesi nedeni ile psikolojik problemler de genellikle klinik tabloya eşlik eder (3,7).

PCOS da erken dönem semptomların yanı sıra gebelik komplikasyonları ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek olan sağlık problemleri büyük önem taşımaktadır (Şekil 2).

PCOS da kısa dönem semptomlar	<ul style="list-style-type: none"> • Akne • Hirsutizm • Alopesi • Menstruel düzensizlik • infertilite • obezite • psikolojik problemler
PCOS da gebelik komplikasyonları	<ul style="list-style-type: none"> • Erken gebelik kaybı • Gestasyonel diyabet • PIH • Preeklampsi • Preterm doğum
PCOS da uzun dönem komplikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> • Tip2 diyabet • Dislipidemi • Hipertansiyon • Obezite • Kardiyovasküler hastalıklar • Endometrial karsinoma • Meme kanseri ?

Şekil-2: PCOS’da kısa dönem ve uzun dönem sağlık problemleri ve gebelik komplikasyonları.

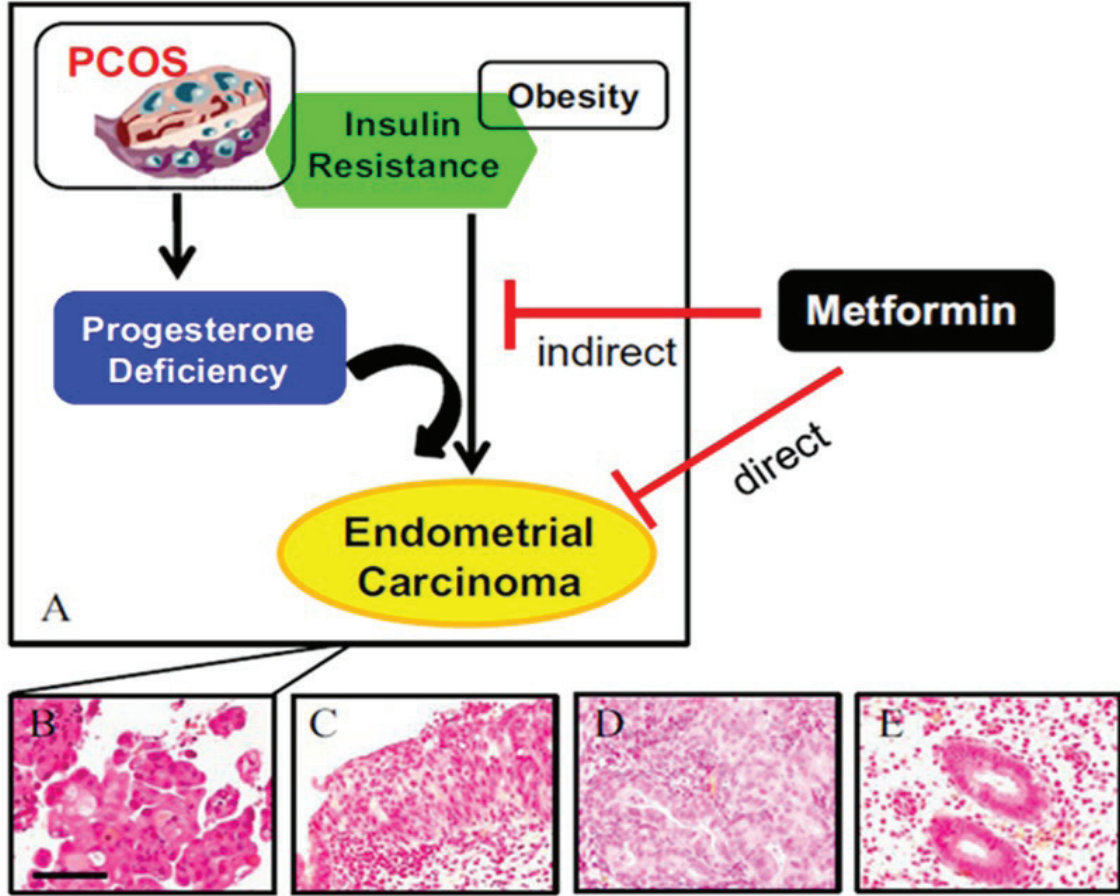
PCOS’lu kadınlarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi varlığında gebelik oluştuğunda gestasyonel diyabet, erken gebelik kaybı, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, preterm

doğum ve perinatal morbiditenin arttığı bildirilmiştir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak endometrial reseptivite ve implantasyonun olumsuz etkilendiği ileri sürülmüştür (24).

PCOS da kronik hiperandrojenemi varlığında androjenin yağ dokuda aromatisasyonla östrojene dönüşmesi artar ve oluşan hiperöstrojenemi meme, endometrium, over kanseri gibi östrojene bağımlı tümörlerin gelişimine katkıda bulunur (25).

Kronik anovulasyon sonucunda progesteronla dengelenmemiş östrojen artışı endometrial hiperplazi ve endometrial kanserin oluşmasına zemin hazırlamaktadır (6). Endometrium steroid hormonlara duyarlıdır. Epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyon farklılaşma, sekresyon ve apoptozisinin kontrollü bir şekilde devam etmesi için östrojen ve progesteron arasında dengeli bir karşılıklı ilişki gereklidir. Östrojen endometrial epitelyal hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisine yol açar. Progesteron ise östrojenin oluşturduğu bu proliferasyonu inhibe eder. PCOS’lu kadınların endometriumu, normal endometriumun aksine sürekli olarak östrojen stimülasyonuna maruz kalır, progesteron stimülasyonu minimaldir veya tamamen yoktur (26).

IGF-1 da endometrial hücrelerin proliferasyon ve differansiyasyonunun düzenlenmesine etki etmektedir. İn-vitro çalışmalar proliferatif östrojenin endometrial IGF-1 sentezini artırdığını göstermektedir. Antiproliferatif progesteron ise direkt olarak endometrial IGF-1 ekspresyonunu ve aktivitesini etkilemez. Progesteron stromal IGF-1 ekspresyonunu stimüle eder ve IGF-1 aktivitesini artırır. IGF-1, endometriumun epitelyal ve stromal hücrelerinde ekspresyon edilen IGF-1 reseptörlerine (IGF-1R) bağlanarak direkt olarak hücre proliferasyonunu stimüle edebilir ve apoptozisi inhibe edebilir. Dengesiz olarak ekspresyon edilen IGF-1R ve IGF-1R endometrial patolojilere sebep olabilir. Bu nedenle IGF-1, PCOS’lu kadınlarda endometrial hiperplazinin oluşmasında ve endometrial karsinomaya progresyonunda önemli bir rol oynayabilir. Sonuçta progesteronla dengelenmemiş östrojen fazlalığı ve insülin rezistansı endometrial karsinoma oluşumunda önemli risk faktörleridir (Şekil-3) (27).



Şekil-3: Progesteron eksikliği ve insülin rezistansı endometrial karsinom oluşumuna katkı sağlar. Metforminin direkt ve indirekt etkilerle endometrial karsinom gelişimini inhibe edebildiği bildirilmektedir.

PCOS' lu kadınlarda diet ve / veya egzersiz yoluyla kilo kaybı hiperandrojenemi, insülin rezistansı, ovulatuvar ve menstruel düzensizlikler gibi problemlerde iyileşme sağlayabildiği gibi aynı zamanda sirkülasyondaki östrojen ve IGF-1 konsantrasyonlarını da azaltabilmektedir (26).

Çalışmalar PCOS ve endometrium kanseri arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. PCOS' lu kadınlarda tip1 endometrium kanser riski, PCOS' u olmayan kadınlara göre 3 kez daha yüksek saptanmıştır. Endometrial hiperplazi ve PCOS bir arada olduğunda ise tip1 endometrium kanseri riski 4 kez daha yüksek bulunmuştur (7,27). Atipili endometrial hiperplazinin karsinomaya progresyon oranı %40' ları bulabilmektedir (28,29).

Ayrıca uzun dönemde PCOS' lu kadınlarda tip2 diabet, hiperlipidemi, obesite, endotel disfonksiyonu, aterosklerozis, hipertansiyon, kardiovaskuler hastalıklar, cerebrovaskuler hastalıklar gibi komplikasyonlar gelişebilir (3,7,30).

Metformin

Metformin keçi sedefi (*Galega officinalis*) bitkisinden elde edilen bir biguanid türevidir. Elli yılı aşkın süredir, tip 2 diabetes mellitus (DM) tedavisinde birinci basamak oral anti-diabetik ajan olarak kullanılmaktadır. Metfomin ayrıca PCOS tedavisinde de uzun dönemdir off-label olarak yer almaktadır (7,31).

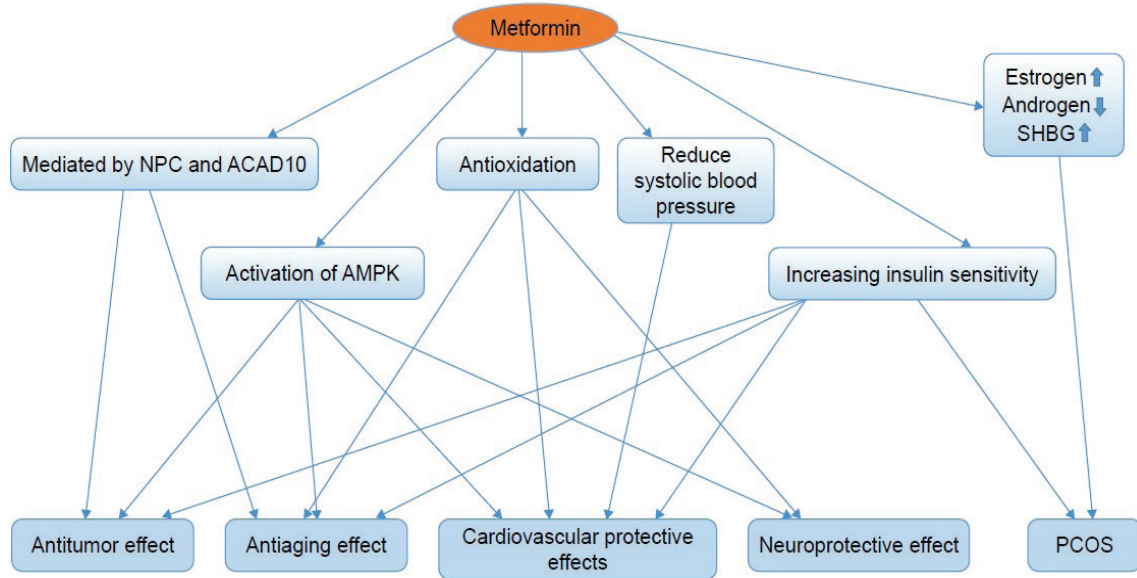
Genellikle iyi tolere edilir. Yaklaşık %10 vakada bulantı, kusma, diare, şişkinlik hissi gibi hafif ve genellikle geçici gastrointestinal sistem belirtileri görülebilir. En ciddi yan etki laktik asidozdur, fakat oldukça nadirdir (100 000 hastada 3), genellikle karaciğer, böbrek yetmezliği olanlarda ve 80 yaş üzeri hastalarda görülür. Ayrıca metforminin kronik kullanımında ve sigara içenlerde B12 vitamini eksikliği bildirilmiştir. Metformin vücutta metabolize olmadan değişmemiş olarak böbrekler yoluyla atılır (4,7,23,24,31-35).

Metformin plasentadan geçer ve gebelikte kullanımı Amerika da Food and Drug Administration (FDA) tarafından B kategorisinde sınıflandırılmıştır (7,9,24).

Teratojen etki kaydedilmemiştir. Fetal büyümede ve erken neonatal dönemde olumsuzluk görülmediği gibi erken gebelik kaybı, preeklampsi ve gestasyonel diabetes gibi gebelik komplikasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Sağlıklı kadında ve erken gebelikte iyi bir emniyet profiline sahiptir (2,9,24,32). Oral alımı takiben Metforminin hücrelere alınabilmesi organik katyon transporterları (OCT) aracılığı ile olmaktadır (6,7,14,23,35).

Metformin glukoz üretimini azaltır, perifer dokularda glukoz alımını artırır ve sonuçta hipoglisemi ve kilo alımına sebep olmadan plazma glukoz seviyelerini düşürür. Metformin bir insülin duyarlaştırıcı farmakolojik ajandır, yani insülin üretiminde artış olmadan dokunun insüline cevabını artırır. 500, 850, 1000 mg'lık tabletler halinde jenerik formları mevcuttur. Klinik etkilerin ortaya çıkması için geçen süre konusunda tam bir görüş birliği olmayıp, bu süreyi 2-9 ay olarak bildirenler olduğu gibi, daha uzun sürelerde kullanılması gerektiğini ileri sürenler de vardır. Bir çalışmada kardiovasküler koruyucu etkinin ortaya çıkabilmesi için en az 3 yıllık bir süre gerektiği bildirilmiştir (30).

Uzun yıllardır tip2 DM tedavisinde emniyetle kullanılmakta olan metforminin, son dönemlerde antikanser, antiaging, antiinflamatuvar, antiangiogenik, antioksidan, kardioprotektif, nöroprotective etkileri de gündeme gelmiş ve yeni indikasyon alanlarına ilişkin çalışmalar hız kazanmıştır (Şekil-4) (30,31,33,35,36).

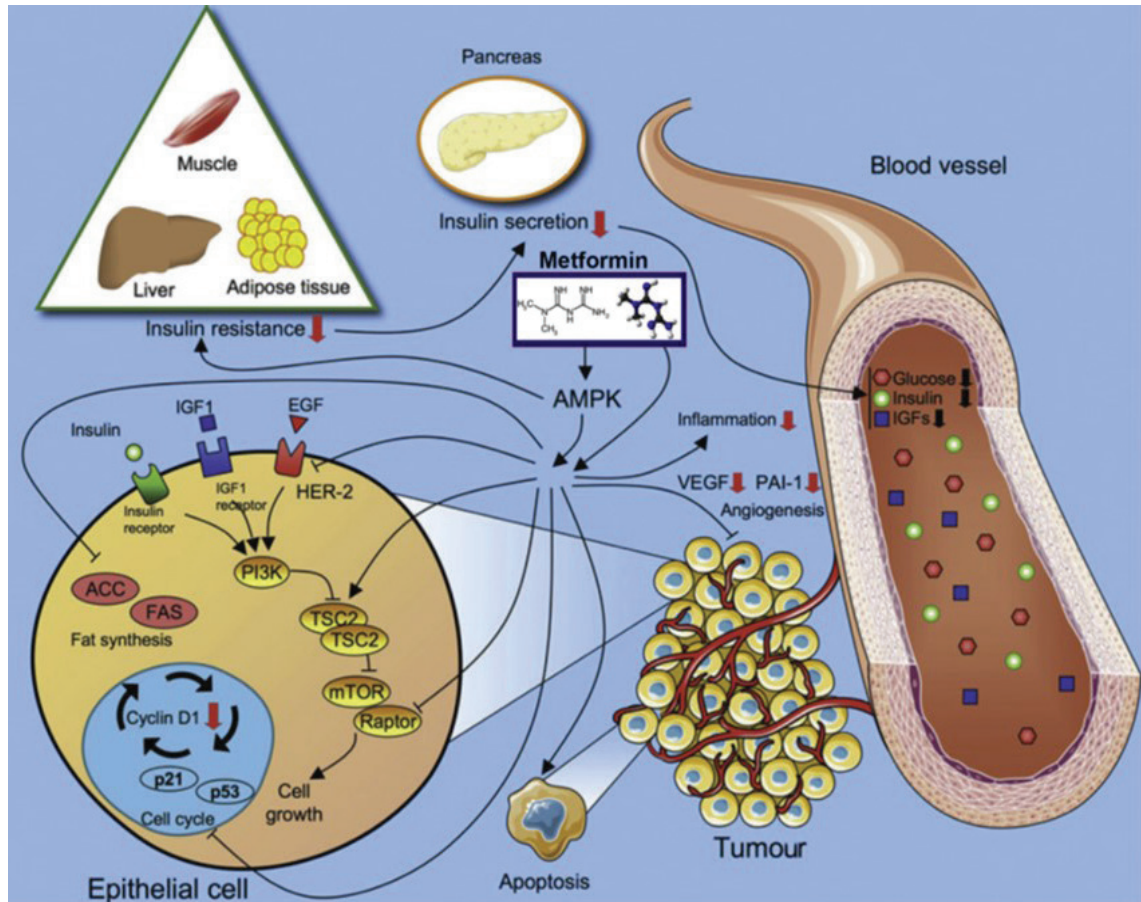


Şekil-4: Metforminin potansiyel indikasyonları (30).

Romero ve arkadaşları yayınladıkları bir makalede geniş etki spektrumunu vurgulamak amacıyla metformini 21. yüzyılın aspirini olarak tanımlamışlardır (36).

Tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, metforminin genellikle adenosin mono fosfatın aktive ettiği protein kinaz (AMPK) aktivasyonu aracılığı ile etki gösterdiği kabul edilir. Metformin öncelikle mitokondride solunum zinciri kompleks 1'i inhibe ederek, ATP üretimini azaltır. AMP / ATP oranının artması ile hücrenin enerji sensörü olarak kabul edilen AMPK aktive olur. AMPK aktivasyonu çok sayıda hücre içi sinyalizasyon yollarını harekete geçirerek etkisini gösterir (Şekil-5). Karaciğerde glukoneogenezi inhibe ederek glukoz üretimini azaltır, glukoz transporter (GLUT4) mRNA ekspresyonunu artırarak, glikozun

hedef periferik dokulara (karaciğer, adipose doku ve iskelet kası) alımını ve kullanımını artırır. Hedef dokularda insülin hassasiyeti artar. Sonuçta plazma glukoz ve insülin düzeyi azalmış olur (6,7,14,23,31). Metformin ayrıca barsaktan glukoz emilimini azaltır (14,36). Aktive olan AMPK asetil koenzim-A karboksilaz (ACC) inhibisyonuyla lipid sentezini azaltır, yağ asit oksidasyonunu artırır (7,14,23). Ayrıca AMPK aktivasyonu fosfotidil inositol 3 kinaz - protein kinaz B - mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) yolağını inhibe ederek protein sentezini azaltır, hücre büyümesini engeller, hücre siklusunu durdurur, apoptozis ve otofajiyi artırır. Metforminin antikanserojen mekanizması genellikle bu şekilde açıklanmaktadır. mTOR inhibisyonu ile ayrıca aterosklerotik plakların engellendiği ve kardiovasküler koruyucu etkinin ortaya çıktığı da bildirilmiştir (6,7,23,31,36).



Şekil-5: Metformin çeşitli sinyalizasyon yolları ile tümoral gelişmeyi inhibe etmektedir (36).

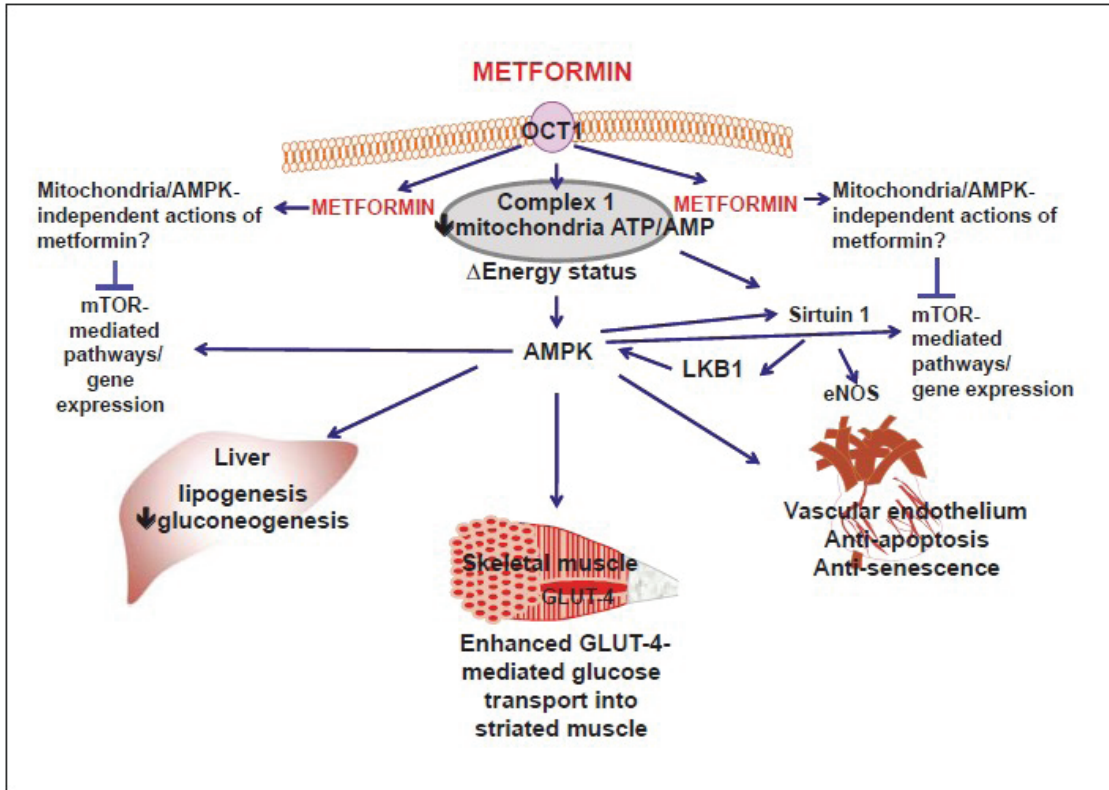
Metforminin AMPK aktivasyonundan bağımsız olarak da mTOR inhibisyonu yapabileceği, ayrıca insülin azaltıcı etkisiyle hiperinsülineminin mitotik etkisini engelleyebileceği ileri sürülmektedir (6,28,31,37). mTOR protein sentezi, apoptozis ve otofaji gibi değişik hücresel fonksiyonları regüle eder. Tümörögenезis ve hücre büyümesinde önemli rol oynar. mTOR aktivasyonu kanser progresyonu, kötü prognoz ve kemoterapi rezistansı ile korelasyon göstermektedir (Şekil-6) (37).

PCOS'un etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, özellikle obes hastalarda insülin rezistansı ve eşlik eden kompensatuar hiperinsülineminin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (6,10,11).

Metformin hepatik glukoz üretimini inhibe eder, lipid sentezini azaltır, yağ asid oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezisi inhibe eder, sonuçta sirkülasyondaki insülin ve glukoz seviyesi azalır. Hücresele seviyede glukoz duyarlılığını artırır.

Bundan dolayı metforminin PCOS'lu kadınların semptomlarını ve reproduktive sonuçlarını iyileştirmesi mantıklı görünmektedir (4,7).

PCOS da ilk basamak tedavi yaşam şekli değişiklikleridir. Öncelikle kilo verme, uygun beslenme tarzı ve egzersiz önerilmelidir (2,3,15,16). Kilo verme tek başına bazı semptomları giderebildiği gibi, tedavinin etkinliğini önemli ölçüde artırabilmekte ve gebelik oluşursa gebelik komplikasyonlarını azaltabilmektedir. PCOS'da etyopatogenezi tam bilinemediğinden sebebe yönelik kesin bir tedavi olmayıp, semptomlara hastanın şikâyet ve isteklerine göre tedavi planı değişiklik göstermektedir. Hangi klinik etkiyi hedeflediğimize göre ve bireyden bireye değişiklik gösteren geniş bir tedavi seçeneği vardır (3,4,7). Günümüzde kullanılmakta olan ve yeni geliştirilen hiçbir farmakolojik ajan tüm semptomları giderememekte ve her hastada aynı sonucu vermemektedir (2,3,4,7,15,16).



Şekil-6: Metformin etkilerini AMPK'ya bağımlı olarak veya AMPK dan bağımsız olarak gösterebilmektedir (23).

Hasta gebelik arzuluyorsa ovulasyon indüksiyonu uygulanır. Ovulasyon indüksiyonu için genel kabul görmüş bir algoritma vardır. İlk seçenek klomifen sitrattır. Klomifen sitrata rezistans varsa gonadotropinler veya klomifen sitrat + metformin kullanılır ya da laparoskopik bilateral ovarian drilling (LOD) uygulanır. Hastanın yaşı ve infertilite süreside dikkate alınarak en son çare olarak yardımcı üreme teknikleri (IVF/ICSI) uygulanır (7,14,16). Metforminin, insülin rezistansını ve hiperandrojenemiyi azaltıp ovulatuvar siklusları oluşturarak fertilitede etkili olabileceği ileri sürülmektedir (2,3). Metforminin plazma insülin seviyesi gibi metabolik parametrelere ve ovulasyona olumlu etkileri vücut kitle indeksine bağlı olarak değişmektedir (2). Aksini iddia eden çalışmaların varlığına rağmen, son dönemdeki çalışmalar metforminin PCOS'lu kadınlarda özellikle klomifen sitrat ile kombine edildiğinde ovulatuvar fonksiyonları düzeltmede, insülin rezistansı ve lipid profilini iyileştirmede etkili olduğunu göstermektedir. Metforminin ovulasyon üzerine stimülatör etkisi obes olmayan kadınlarda daha belirgindir (2). Ovulatuvar fonksiyonlar üzerine etkileri konusunda farklı görüşler bildiren çalışmalar mevcuttur (2,6,38). Metforminin reproduktif fonksiyonlar üzerine özellikle spesifik hasta gruplarında (obesite, glukoz intoleransı, klomifen sitrat rezistansı, vs varlığında) yararlı olabileceği bildirilmektedir (4).

Tang ve arkadaşları 2012 yılında yayınladıkları (38) çalışma ve toplam 3495 PCOS'lu kadın katılımcı içeren) derleme ve metaanalizde metformin grubunda plaseboya göre ve metformin + klomifen sitrat grubunda yalnızca klomifen sitrat kullanımına göre ovulasyon ve gebelik oranının arttığını, ancak bu artışın canlı doğum oranlarına yansımadığını bildirdiler. Bu çalışmada metforminin ortalama dozu 1500mg/gün, metformin kullanım süresi 4-48 hafta olarak kaydedilmiştir (39).

Morin Papunen ve arkadaşları 2012 de yayınladıkları çalışmada metformin grubunda plasebo grubuna göre özellikle obes olanlarda belirgin olmak üzere hem gebelik oranının arttığını hem de canlı doğum oranlarının artmış olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada metformine fertilitate tedavisinden 3 ay önce başlandı, fertilitate tedavisi süresince 9 ay ve gebelik oluştuğunda gebeliğin ilk 12 haftası boyunca 1500-2000 mg/gün olarak devam edildiği belirtilmiştir (40).

In vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi esnasında metforminin gonadotropinlere ilave edilmesi ile overlerin gonadotropinlere cevabının olumlu yönde değişebileceği bildirildi. Metforminin intraovarian hiperandrojenemi ve intraovarian insülin rezistansı engelleyerek ovarian steroid üretimini etkileyebileceği ileri sürüldü. Ayrıca IVF sikluslarında metformin kullanımı ile PCOS hastalarının daha düşük östrojen seviyelerine sahip olduğu, böylelikle endometrial reseptivitede ve oosit kalitesinde olumlu değişiklikler oluşturarak implantasyon başarısızlığı ve erken gebelik riskinin azalttığı saptandı. Sonuçta IVF sikluslarında gonadotropinlere metformin eklenmesi ile gebelik ve canlı doğum oranlarının arttığı, siklus iptalinin azaldığı gösterildi (41).

PCOS'lu hastalarda IVF sikluslarında ovarian hiper stimüstasyon sendromu (OHSS) riski yüksektir. OHSS hafif seyredebileceği gibi, intravasküler volüm azalması, tromboz ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ölümcül sonuçları da olabilen bir sendromdur. OHSS patofizyolojisinde temel faktör olan vazoendotelial growth faktör (VEGF), metformin tedavisi ile azalmaktadır. IVF sikluslarında PCOS'lu hastalarda metformin kullanımı ile OHSS'nin azaldığı saptanmıştır (4,7). Serum VEGF-B, PCOS'lu kadınlarda belirgin olarak daha yüksektir ve insülin rezistansı ile yakın ve pozitif bir ilişkisi vardır. Metformin tedavisi VEGF-B seviyelerini azaltır ve insülin rezistansını iyileştirir (42).

Metforminin 6 aylık kullanımdan sonra PCOS'lu kadınlarda proinflatuar durumu hafiflettiği ve AGEs seviyelerini azalttığı saptanmıştır. Böylece metabolik olumlu etkilerle PCOS' lu hastalarda kardiovasküler riski önlediği bildirilmiştir (22).

Metformin sistemik insülin seviyesini azaltarak indirekt olarak, CYP17 aktivitesini azaltarak direkt olarak androjen üretiminin azalmasına yol açar. Ayrıca SHBG ve IGFBG1'i artırarak da androjen seviyesinin azalmasına katkı sağlar (6,7,24,30). Metformin kullanımının glukoz, insülin ve serbest testosteron seviyesini azaltarak hiperandrojeneminin klinik semptomlarında düzelme sağlayabileceği bildirilmiştir (2,31). Metformin tedavisi ile androjen profili ve insülin rezistansında iyileşme saptanmıştır (2,3,6,9,31). Bazı çalışmalar androjen düzeyine olumlu katkılar ileri sürmekte iken bazıları da bu olumlu etkilerin

kliniğe yansımadağını bildirmişlerdir (4). Metformin insülin ve androjen düzeylerini azaltarak menstruel siklusların düzene girmesine yardımcı olur. Gebelik arzusu olmayanlarda hiperandrojenemik semptomları giderebilmek ve menstruel düzeni sağlamak amacı ile metformin oral doğum kontrol hapları ile kombine edilebilir (3).

Metforminin kilo üzerine azaltıcı en azından stabilize edici etkisi gösterilmiştir. Metforminin beyinde hipotalamusta AMPK aktivasyonu ile iştah merkezini suprese ettiği varsayılmaktadır (14,30). Bazı çalışmalar kilo azalmasına katkı sağladığını bildirirken bir kısmı bunu doğrulamamıştır (3,4). Metforminin adiponektin seviyesini artırdığı ve leptin seviyesini azalttığı böylelikle insülin rezistansı ve diabetin gelişmesini önlediği veya geciktirdiği ileri sürülmüştür. Bu etkinin uzun dönem komplikasyonları önlemede oldukça önemli olduğu görülmektedir (17).

Ayrıca metforminin gebelik süresince alınan kiloyu azalttığı saptanmıştır (7,30,36). Tang ve arkadaşları gebelikte metformin kullanımının plaseboya kıyasla daha az kilo alımına sebep olduğunu ve sağlıklı gebe kadında kullanımının iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu bildirmişlerdir (39).

Metformin insülin rezistansını azaltarak insülin rezistansının yol açabileceği tüm olumsuzluklara iyileştirici katkı sağlamış olur. Metformin lipid profilini olumlu etkiler, LDL ve trigliseridler azalır, HDL artar, karaciğer yağlanması azalır. Kan basıncı (sistolik, diastolik) üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. PAI 1'i azaltıp, trombosit agregasyonunu engelleyerek pıhtılaşma sistemi üzerine iyileştirici etkileri bilinmektedir Tüm bu olumlu etkilerin sonucunda ve vasküler endoteli üzerine çok yönlü pozitif etkileri aracılığı ile kardiovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri vardır (3,14,18,23,30,31,33,35).

Ayrıca Metforminin antioksidan, antiinflamatuvar, antiangiogenetik etkileri bildirilmiştir. Son yıllarda antikanserijen etkileriyle gündeme gelmiş olup bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir (7,23,35,36).

PCOS'lu hastalarda hiperöstrojenemi nedeniyle PCOS'u olmayan hastalara göre daha yüksek oranda görülen endometrial hiperplazi ve erken

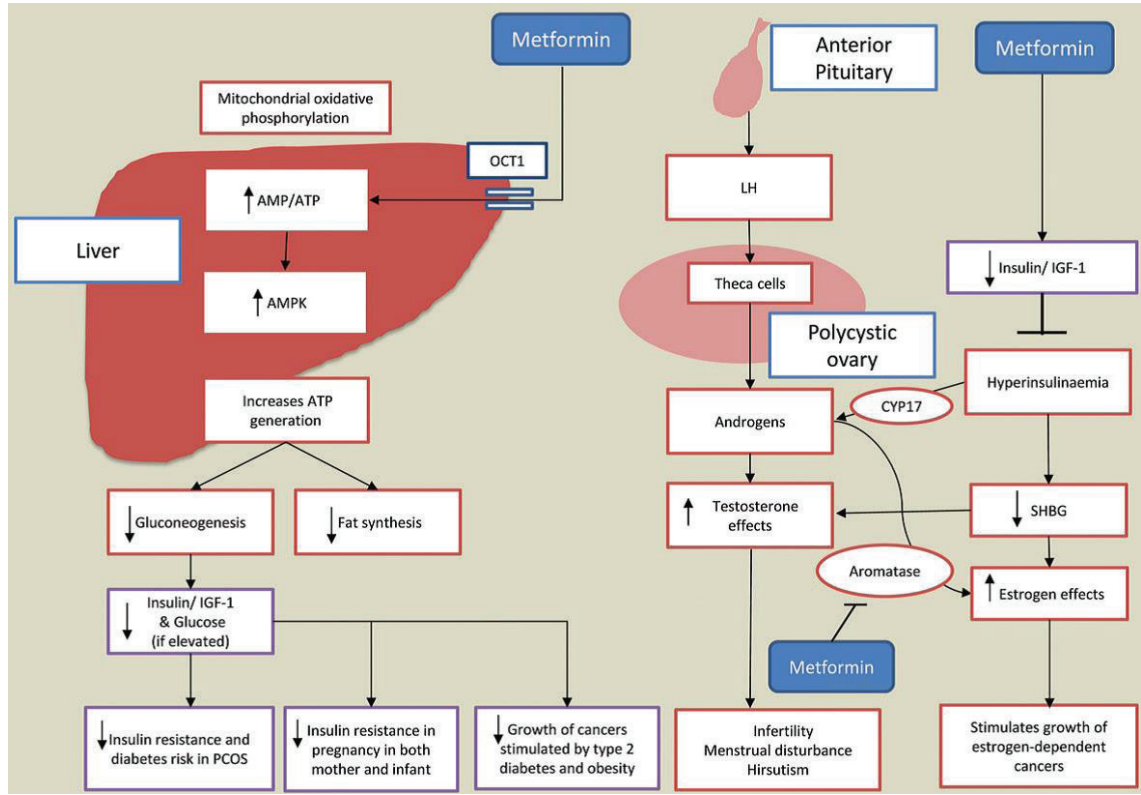
dönem tip 1 endometrial kanser vakalarında metforminin iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Atipili endometrial hiperplazi bir prekanseröz lezyondur. Metformin tedavisi ile bu lezyonların endometrial kansere progresyonu engellenir, hiperplazik endometrium yeniden normal endometrium dönüşür. Böylelikle endometrial kanser insidensi azalmış olur. Genç ve gebelik arzusu olan PCOS'lu kadınlarda fertilitenin devamına olanak sağlanmış olur (28).

İlave olarak metforminin aromataz inhibitörü olarak da etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu etkisiyle özellikle obes kadınlarda östrojen seviyesini azaltabilir ve sonrasında östrojene bağlı kanserlerin gelişimini inhibe edebilir (Şekil-7) (6,25).

PCOS'lu kadınlarda artmış olan gestasyonel diabetes mellitus, erken gebelik kaybı, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarının metformin kullanımı ile azaldığı bildirilmiştir (24,36). Fakat gebelikte kullanımına ilişkin mevcut kılavuz olmaması nedeni ile olumlu sonuç bildiren tüm çalışmalara rağmen gebelikte kullanımı hala tartışılabilir ve büyük dikkat ve özen gerektirir. Gebelikte rutin kullanımı için çok sayıda, geniş hasta grupları içeren, iyi dizayn edilmiş çalışmalara gereksinim vardır (18).

Mevcut çalışmalar hastalığın erken aşamasında hücresel düzeyde subklinik bir hasar oluşabileceği ve uzun dönemde klinik sonuçlara ve komplikasyonlara sebep olabileceğini desteklemektedir. Buna göre hastalığı veya en azından uzun dönem komplikasyonları önlemek adına bazı stratejilerin geliştirilmesi ve semptomların başlamasını takiben erken dönemde uygulanmaya başlanması zorunlu görünmektedir (3).

Teorik olarak metforminin insülin hassasiyetini artırıp, insülin rezistansını ve insülin düzeyini azaltıcı etkisiyle, ilave olarak PCOS'daki neredeyse tüm klinik ve biyokimyasal parametreleri normalize edebilecek potansiyele sahip olabileceği özelliği ile PCOS tedavisinde önemli bir yeri olması gerektiğini varsaymak mantıklı görünmektedir (4,7,14,23). Ancak klinik sonuçlar birbiri ile uyumlu olmayıp, kafa karışıklığına yol açmaktadır. PCOS da metformin cevabının genetik farklılıklara göre değişkenlik gösterebileceği ve bazı hastalarda metformin rezistansı görülebileceği ileri sürülmektedir (6,43).



Şekil 7: PCOS da metformin insülin ve androjen seviyesini azaltır. Antiaromataz etkiyle östrojen seviyelerini de azaltarak östrojene bağımlı kanserlerin gelişimini inhibe eder (7).

Metforminin etki gösterebilmesi için OCT lar gerekmektedir. OCT1'lerdeki genetik polimorfizm, PCOS' lu kadınlarda metformin rezistansının sebebi olarak gösterilmiştir. Metformin ile tedavi edilen PCOS lu kadınlarda metabolik cevaplardaki değişkenliğin OCT1 in genetik varyasyonlarından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (43,44). Kullanılan bazı ilaçların (proton pompa inhibitörleri gibi) OCT nin aracılık ettiği metformin transportunu inhibe ederek metforminin etkisini değiştirebileceği ileri sürülmüştür (45).

Ayrıca kullanılan metforminin doz ve süresi önemlidir. Çalışmalarda metforminin kullanım süresi ve dozunun oldukça değişkenlik gösteriyor olması da muhtemelen farklı klinik cevaplar oluşmasında etkili olabilmektedir.

Çünkü metabolitleri saptanamamış olmasına rağmen metforminin bir pro-drug olduğu ve intrasellüler olarak saptanamayacak kadar düşük düzeyde minör metabolitlere dönüştüğü ve zamanla bunların

birikimi ile etkilerinin oluştuğu da varsayılmaktadır (23). Metforminin etkisini gösterebilmesi için en az 6-12 ay kullanılması gerektiği varsayılmış olsa da bu konuda bir görüş birliği yoktur. Kardiyovasküler koruyuculuğunun ortaya çıkması için 3 yıllık bir süre gerektiği bildirilmiştir (30).

Farklı klinik cevaplar oluşmasında önemli olan bir diğer faktörün PCOS' un heterojen yapısı olduğu açıktır. Yapılacak çalışmalarda PCOS hastalarını, semptom ve biyokimyasal göstergelere göre subgruplara ayırarak, fenotipler ayrıntılı olarak tanımlanmalı, PCOS un heterojen özelliği mümkün olduğu kadar homojenize edilmeye çalışılmalıdır.

Bu kriterlere dikkat edilerek yapılacak çok merkezli, geniş hasta gruplu, iyi dizayn edilmiş, prospektif çalışmaların PCOS da metformin kullanımının etkisini optimal düzeyde gösterebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19: 41–7.
2. Al-Ruthia YS, Al-Mandeel H, AlSanawi H, et al. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J.* 2017;25 (5): 795-800.
3. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2): 359–367
4. 2017 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG Scientific Impact Paper No. 13 e307 of e313 Metformin therapy for the management of infertility in women with polycystic ovary syndrome.
5. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(9): 921-30.
6. Shao R, Li X, Feng Y, et al. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;11: 33: 41
7. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(6): 853-68.
8. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during
 - a. controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod.* 2005; 20(7): 1814-9.
9. Seow KM, Lee WL, Wang PH. A challenge in the management of women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(2): 157-8
10. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(3): 262-6.
11. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4): 473-81.
12. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril.* 2008;89(5): 1039-48.
13. Tock L, Carneiro G, Pereira AZ, et al. Adrenocortical production is associated with higher levels of luteinizing hormone in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2014;2014: 620605.
14. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life.* 2015;8(2): 187-92.
15. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6): 618-37.
16. Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4): 479-88.
17. Kong W, Niu X, Zeng T, et al. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;16;10(10): e0140565

18. Davies MJ, Marino JL, Willson KJ et al. Intergenerational associations of chronic disease and polycystic ovary syndrome. *PLoS One*.2011;6(10): e25947.
19. Tan S, Scherag A, Janssen OE et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene(FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Med Genet*.2010;11: 12.
20. Ko PC, Huang SY, Hsieh CH et al. Serum ferritin levels and polycystic ovary syndrome in obese and nonobese women. *Taiwan J Obstet Gynecol*.2015;54(4): 403-7.
21. Yang JH, Chou CH, Yang WS et al. Iron stores and obesity are negatively associated with ovarian volume and anti-Müllerian hormone levels in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(6): 686-92.
22. Christakou C, Kollias A, Piperi C et al. The benefit-to-risk ratio of common treatments in PCOS: effect of oral contraceptives versus metformin on atherogenic markers. *Hormones (Athens)*. 2014;13(4): 488-97.
23. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: An Old Drug for the Treatment of Diabetes but a New Drug for the Protection of the Endothelium. *Med Princ Pract*.2015;24(5): 401-15
24. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q et al. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 95(36): e4526.
25. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8): 782-5.
26. Li X, Guo YR, Lin JF et al. Combination of Diane-35 and Metformin to Treat Early Endometrial Carcinoma in PCOS Women with Insulin Resistance. *J Cancer*. 2014;5(3): 173-81.
27. Shao R, Li X, Billig H. Promising clinical practices of metformin in women with PCOS and early-stage endometrial cancer. *BBA Clin*. 2014;2: 7-9
28. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H et al. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. *BMJ Open*. 2016 16;6(8): e013385.
29. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3): 143-56.
30. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11: 2421-2429.
31. Hajjar J, Habra MA, Naing A. Metformin: an old drug with new potential. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(12): 1511-7.
32. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism*. 2013;62(11): 1522-34.
33. Triggle CR, Ding H. Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1): 138-151.
34. Khan A, Shafiq I, Hassan Shah M. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhwa. *Cureus*. 2017 18;9(8): e1577.
35. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, et al Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17): 2532-2550.

36. Romero R, Erez O, Hüttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in a. gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3): 282-302.
37. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget.* 2011;2(12): 896-917.
38. Tang T, Balen AH. Use of metformin for women with polycystic ovary syndrome *Hum Reprod Update* 2013;19(1),1
39. Tang T, Lord JM, Norman RJ et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 16;(5): CD003053.
40. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5): 1492-500.
41. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014 3;12: 3.
42. Cheng F, Zhao L, Wu Y et al. Serum vascular endothelial growth factor B is elevated in women with polycystic ovary syndrome and can be decreased with metformin treatment. *Clin a. Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3): 386-93.
43. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2017;60(9): 1656-1661.
44. Gambineri A, Tomassoni F, Gasparini DI et al. Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;95(10): E204-8.
45. Nies AT, Hofmann U, Resch C et al. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS One.* 2011;6(7): e22163.

Olay İlişkili Potansiyeller (OİP)

Onur BAYAZIT *

Öz

Bu derlemede, olay ilişkili potansiyellerin tarihçesi, tanımı ve nöral kaynaklarıyla bileşenleri ile bazı psikofizyolojik araştırma ve klinik örnekleri anlatılmaktadır. Caton'un 1875'te sensoriyel uyaranlarla deney hayvanlarını uyarması sonucu, merkezi sinir sisteminde negatif potansiyeller izlemesiyle başlayan, nöral toplulukların elektriksel deşarjlar bütünü olan "olay ilişkili potansiyeller (OİP)", günümüzün bilgisayarlı elektroensefalografi / olay ilişkili potansiyel kayıt cihazları ve ileri analiz yöntemleriyle, beyin fonksiyonlarına ışık tutan pek çok psikofizyolojik araştırmada, nöroloji ve psikiyatrik hastalıkların erken tanı ve tedavi izleminde sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar dışında diğer hastalıkların merkezi sinir sisteminde başlattığı ve muayene ile gözlenemeyen etkilerin erken izleminde ve ilerlemesini önlemeye yönelik tedavilerin alınmasında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: olay ilişkili potansiyeller, elektroensefalografi, OİP, EEG, P60, N100, P200, N200, P300

Event-Related Potentials (ERPs)

Abstrach

In this review, the history of event-related potentials, its description and its components with neural sources, and some psychophysiological research and clinical examples are described. Event-related potentials (ERPs), which are the whole electrical discharges of neural populations, started by observing negative potentials in the central nervous system as a result of Caton's stimulation of experimental animals in 1875 with sensory stimuli, today's computerized electroencephalography / event-related potential recorders and advanced analysis methods have been used frequently in many psychophysiological research that shed light on brain functions and early diagnosis and treatment of neurological and psychiatric diseases. It can be used as an adjunct to early treatment of other central nervous system diseases, except for neurological and psychiatric diseases, which cannot be observed by examination, and for taking treatment to prevent progression.

Keywords: event-related potential, electroencephalography, ERP, EEG, P60, N100, P200, N200, P300

¹ Dr. Onur BAYAZIT İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: onur.bayazit@gmail.com

Giriş

Beynin elektriksel aktivitesi elektroensefalografi (EEG) olarak adlandırılmaktadır. Robert Caton, deney hayvanlarında canlılık süresince devam eden ve ölümle azalıp yok olan beyin elektriksel aktivitesini 1877'de British Medical Journal'da rapor etmiştir (1). Adolph Beck çeşitli hayvan türlerine değişik duyuşsal uyarılar uyguladığında çeşitli beyin bölgelerinde negatif elektriksel potansiyeller oluştuğu bulgusunu German Centralblatt für Physiologie'de 1890'de yayımlamıştır (2). Beck'den 40 yıl sonra, Hans Berger insan beyninden elektrofizyolojik kayıtlar almıştır (3). Bundan birkaç yıl sonra Adrian ve Matthews (1934), Jasper ve Carmichael (1935) ve Gibbs, Davis ve Lennox (1935) insanda EEG aktivitesinin olduğunu yani Berger'in gözlemini detaylı olarak inceleyip doğruladılar. Bu bulgular EEG'nin tıp dünyasında kabulünü sağladı (4).

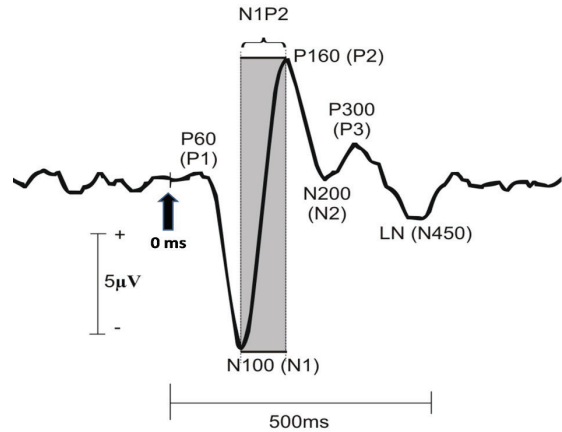
“Olay ilişkili potansiyeller (OİP) ya da Event Related Potentials (ERPs)” EEG kayıtları sırasında uygulanan spesifik olay veya stimulusa (uyaran) karşı beyin yapılarının oluşturduğu zaman kilitli küçük elektriksel voltajlardır (4, 5). Duyusal, motor veya kognitif olaylara karşı elde edilen bu nöral deşarj hızına yakın, zaman kilitli voltaj değişiklikleri, mental süreçlerin psikofizyolojik bağıntularını çalışmak için güvenli ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Beynin bilgi işleme sırasında aynı yönde dizilim göstermiş olan binlerce veya milyonlarca kortikal piramidal nöronun senkron olarak ateşlemesiyle oluşan inhibitör ve eksitator postsinaptik potansiyellerin yüzey elektrotlarına ulaşmasıyla oluştuğu düşünölmektedir (5-7).

OİP elde edebilmek için, kaydedilmekte olan sürekli EEG üzerine, kayıt sırasında katılımcılara uygulanan uyarılarla (işitsel, görsel, dokunsal, tat, koku) eş zamanlı olarak işaret konulmalıdır. Ardışık uyarıların aralarında değişken kısa süreler bırakılarak rastgele olacak şekilde bir paradigma hazırlanmalıdır. Örneğin ses uyarıları için farklı sayılarda ve ardışık ince ve kalın ses sinyalleri içeren uyarın paradigması kişiye dinletilirken eş zamanlı olarak EEG üzerine uyarın zamanları işaretlenir. Kayıt sona erdikten sonra, bu işaretleri içeren EEG bölgeleri belirli bir zaman dilimi için alınarak (epoklama), sinyaldeki gürültüler gözle veya otomatik olarak ayıklanır (artifact rejection). Geride kalan EEG dilimlerinin ortalaması alınır (averajlama).

Bu işlemler sonucunda, uyarıdan sonraki EEG diliminde belirgin voltaj değişimlerinin oluşturduğu OİP yanıtları gözlenmektedir (Şekil 1) (6).

Bilgisayar kullanılmadan yapılan ilk OİP kaydı Pauline ve Hallowell Davis 1935-1936 yıllarında yapmıştır. Bilgisayar kullanılarak elde edilen ilk OİP kaydı ise Galambos ve Sheatz'a (1962) aittir. OİP'lerle ilgili modern çağ 1964'te Grey Walter ve arkadaşlarının ilk kognitif OİP bileşeni olan bağıl negatif değişimi (CNV) tanımlamasıyla başlamıştır. OİP'de diğer büyük ilerleme ise 1965'te Sutton, Braren, Zubin ve John adlı araştırmacıların P300 bileşenini keşfidir (5,8).

OİP'ler daha çok latansa ve amplitüdün yönüne göre isimlendirilir. Bazı OİP'ler P50, N100, P200, N200, P300, N300, P400, N400, P600, uyumsuzluk negatifliği (mismatch negativity), CNV ve hareket ilişkili kortikal potansiyellerdir (Şekil 1) (4,6). Buradaki P ve N sırasıyla, pozitif ve negatif voltajı, sayılar ise OİP'nin oluşum latansını milisaniye olarak göstermektedir. OİP'lerin ilk 100 milisaniye içinde olanları duyuşsal veya eksojen olarak, 100ms den sonra olanları ise uyarının işlendiği kognitif ya da endojen bölümü olarak sınıflandırılır (8,9).



Şekil 1. İşitsel uyarana karşı elde edilen OİP bileşenleri. Yatay eksen ms olarak zamanı, dişey eksen mV olarak elektriksel voltajı göstermektedir. Voltaj ekseninde pozitif izoelektrik hattın üstünde, negatif ise altındadır. 0ms anı işitsel uyarının uygulandığı anı göstermektedir. Bu uyarını takip eden P60, N100, P160, N1P2 kompleksi, N200, P300, N450 ve P500 belirgin olarak görölmektedir (6. kaynaktan değiştirilerek).

Psikofizyolojik araştırmalarda 1960'lerden beri kullanılan OİP ya da ERP'ler, algı, kognitif ve motor fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. Temelinde EEG yer alan OİP analizleri, girişimsel olmaması, yüksek zamansal çözünürlüğe ve düşük maliyete sahip olması nedeniyle kognitif sinirbilimlerin temel araştırma aracıdır. Bilimsel olarak dikkat, konsantrasyon, hafıza ve karar verme gibi farklı kognitif durumların incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca Alzheimer, Parkinson, epilepsi, şizofreni, inme gibi çeşitli nörolojik hastalıklardaki kognitif disfonksiyonların klinik olarak değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. Yaşla bağlı kognitif disfonksiyonlar ve beyin hasarlarının değerlendirilmesinde, alkolizm, depresyon ve şizofrenide P300 bileşenin latans ve amplitüdündeki değişimler dikkat ve hafıza süreçlerinin değerlendirilmesinde kullanılır (10).

Bazı OİP Bileşenleri

P50 (P60 veya P1)

Uyarandan, 40-75 ms sonra oluşan pozitif defleksiyonlu OİP'dir. P50 hem "eşleştirilmiş klik sesi", hem de "sabit durum" paradigmalarıyla elde edilebilir. Kişiyeye uygulanan tanımlı iki uyarandan, ikincisine karşı elde edilen P50 yanıtındaki zayıflama, nöral inhibitör sistemin kuvvetinin göstergesidir. P50 yanıtı duyuşsal perdelemeyi incelemek için kullanılmaktadır. Duyusal perdeleme, bireyin çarpıcı bir uyarıcıya seçici dikkatinde ve diğer uyarıcıyı ihmal etmesinde önemlidir. Bu inhibisyon mekanizması beyine gereğinden fazla ve gereksiz duyuşsal bilgi akışını engellemektedir (4).

N100 (N1)

Uyarandan yaklaşık 100 ms sonra (90-200ms) ortaya çıkan negatif yönlü bir dalgadır. N1 beklenmeyen uyarıcı sunulduğunda oluşur. Bu yanıt yönlendirme tepkisi ya da eşleştirme işleme yanıtıdır. Önceden deneyimlenen seslerle uyarın eşleştirilir. Verteks'te en yüksek olması nedeniyle verteks potansiyeli adı da verilmektedir (4, 5, 8, 9). Başlıca üç komponent ayırt edilebilir: 75 ms civarında oluşan temporal lobların dorsalindeki işitsel korteksten oluşan frontosantral komponent; 100ms civarında pik yapan verteks yanıtı; 150 ms civarında pik yapan, daha lateralize olan ve superior temporal girustan kaynaklanan komponent (11). N100 bileşenin erken kısmı, ayrıntılı

duyuşsal analizle ilgilidir. Uyarının spektrot temporal karakteri N100 karakterinde rol alır (12). Ayrıca N100'ün erken dikkat tetiklenmesini gösterdiği de belirtilmektedir (13-15).

P200 (P2)

Uyarandan yaklaşık 200 ms sonra (100-250) oluşan ve N100 ün ardından görülen ilk pozitif dalgadır. Uyarının tanımlanması, uyarın hakkında karar verilmesi ve farklı uyarınların karşılaştırılması durumlarındagözlenir. İşitsel korteksinsupratemporal düzleminden kaynakladığı bulunmuştur. Uyarının tanımlanması ve farklı uyarınların karşılaştırılması durumlarında belirginleşir (13).

N1 ve P2 yanıtları birlikte tek bir başlık altında N1P2 kompleksi olarak analiz edilebilir. N1P2 kompleksi, yukarıda anlatılan bu iki yanıtta ait özellikleri yansıtmaktadır. Ayrıca bireyin duyuşsal tarama davranışını yansıttığı belirtilmektedir (16, 17).

N200 (N2)

N200 fiziksel ayırlama (diskriminasyon) görevi veya semantik ayırlama görevini takiben oluşur. Fiziksel ayırlama pasif dikkat ile oluşurken, semantik ayırlama seçici dikkate gereksinim gösterir. Bunlar örüntü tanıma ve uyarın sınıflama ile de ilişkilidirler. Fiziksel ayırm eksojen faktörlerle ilişkili, semantik ayırm ise endojen faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca N2 ve P3 yanıtının birlikte frontosantral lokasyonlu inhibitör mekanizmalarla ilgili olduğu da bildirilmiştir (18, 19).

N2 yanıtının 3 bileşeni vardır: *I. N2a / Uyumsuzluk Negativitesi (Mismatch negativity) (MMN):* Herhangi bir ayırt edilebilir değişiklik olan tekrarlı ses dizisiyle oluşmaktadır. MMN uyarın farklılaşması veya değişimine karşı beyinin otomatik süreçlerini göstermektedir. *II. N2b:* N2a'dan biraz sonra oluşur ve görevle ilişkili uyarının fiziksel özelliğindeki değişimle oluşur. *III. N2c:* Farklı bir uyarının sınıflanması gerektiğinde oluşur (20, 21).

N300 (N3)

Beynin konuşma dilini işleme sırasında, semantik uyum ve beklenti durumunda oluşmaktadır (22, 23).

P300 (P3)

1965 yılında Sutton ve ark. tarafından keşfedilmiştir. N200 yanıtını takip eden ilk pozitif pik olup, a ve b olarak bimodal olabilir. 220 ile 380 ms arasında oluşur ve amplitüdü yaklaşık olarak 12 µV kadardır. Akustik tonlar P300 oluşumunda en çok kullanılan uyaranlardır (24). Oddball paradigmasında iki farklı akustik uyarandan oluşan karışık sıralı uyaran dizisi kişiye dinletilirken bu uyararlardan hedef olarak seçilen bir tanesine dikkat etmesi istenir. Kişi akustik uyarandaki değişimi bilinçli olarak tanımlayınca kuvvetli bir P300 oluşur. P300 görev ile ilgili olarak ortaya çıkar. Bellek, bellek hastalıkları, sıralı bilgi işleme ve karar verme ile ilgili çalışmalarda P300 değerlendirilmektedir. P300a uyaran yenilenmesi ve hedef uyarının önceden tahminlenmesi azaldığında belirgindir. P300b hedef uyarının yakalanması ve verilen görevin yapılması ile belirginleşir. P300'ün amplitüdü akustik uyarının iki alt özelliğiyle modüle edilir: 1. Uyarının olasılığı, 2. Uyarının anlamı. P300 latansı çoğunlukla bir uyarandan diğerine ayırtılamada uyaran sınıflamasının hızı olarak yorumlanmaktadır. Kısa latans, uzun olana göre üst mental performansı gösterir (9, 11, 13).

N450 (Late negativity; LN)

P300'ü takiben 400 ms civarında (300–600) negatif yönlü potansiyel oluşur. Bu potansiyel ilk olarak Hillyard ve Kutas tarafından semantik materyalin sunumu sırasında tanımlanmıştır. Bu geç negatif potansiyel cümlenin içeriğindeki ve cümle sonundaki kelimenin içeriğindeki semantik farkın yakalanması ile belirginleşir. Parahippocampal anterior fusiform girustan kaynaklanmaktadır. Semantik uygunsuzluk büyükse, yanıt daha belirgindir. Sessiz sesli harften oluşan dikotik dinleme paradigmasında farklı hecelerin beyinde aynı anda işlenmesi sırasında yüksek amplitüdü olarak oluşmaktadır (6, 14).

P500 (P5)

Cümledeki bitiş kelimesi uyumsuzsa, söz dizimsel bir ihlal veya karmaşık sentaks yapısı varsa yaklaşık 500. milisaniyede pozitif bir yanıt oluşmaktadır (9, 25).

Negatif bağıl değişken (Contingent negative variation; CNV)

Hazırlık sinyali ve katılımcının yanıt oluşturacağı zorunlu uyarıcı kullanıldığında oluşur. Erken ve geç

CNV bileşenleri bulunmaktadır: Erken olanı uyarı, uyarılma süreçlerinin göstergesi olup, geç olanı ise deneysel göreve dikkatle ilişkilidir (4, 5, 8, 9).

Zorunlu uyarıcı sonrası negatif varyasyon (Post-imperative negative variation; PINV)

PINV aslında, CNV çözünürlüğündeki gecikme olup sürekli kognitif aktivitenin bir göstergesidir (4).

Bazı Hastalıklar ve OİP Bileşenleriyle İlişkisi

Alkol bağımlılık sendromu

N1 ve P2 amplitüdülerinde zayıflamaya neden olmaktadır. N1 yanıtının alkol dozuna bağımlı olarak azaldığı ve latansının yüksek doz alkolde uzadığı bildirilmiştir. Yine N2 latansında uzama olmuştur. Akut alkol alımı P3 amplitüdünü azaltır (27). Akut alkol alımında CNV amplitüdü azalmaktadır (28).

Madde bağımlılığı

Madde bağımlılığının temelinde yer alan davranışsal bozukluğunun giderilmesinde uygulanan davranışsal terapinin etkinliğinin takibinde OİP yanıtlarının biomarker olarak kullanılabilmesi önerilmektedir (29).

Şizofreni

P3 amplitüdü azalır ve latansı uzar. P50'de silinme gözlenmiştir. Azalmış N100, P200 ve N200 amplitüdüleri vardır (30). Azalmış MMN amplitüdü rapor edilmiştir (31). CNV'nin amplitüdü azalmış ve latansı uzamıştır (4). Geç bileşenlerden N400 ve P600 latansında uzama vardır (32).

Bipolar afektif bozukluk

P50 baskılanması görülür. Bu baskılanma hastaların birinci derece akrabalarında da görülmekte olup, hastalığın endofenotipik elektrofizyolojik göstergesi olduğu düşünülmektedir. Manik psikozlarda P3 azalması, kronik bipolar hastalarda latans uzaması ve amplitüd azalması bulunmuştur (33).

Depresyon

Özellikle intihara eğilimlilerde P300 amplitüd azalması vardır (33).

Fobi

Örümcek ve yılan fobisi olanlarda yüksek P3 amplitüdü oluşmaktadır (4).

Panik atak bozukluğu

Üç akustik ton ayırt etme görevinde bölücü uyarıya karşı, büyümüş frontal P3 yanıtı ve P3b latansında uzama rapor edilmiştir (34).

Generalize anksiyete bozukluğu

Artmış P3 yanıtı vardır (34).

Obsesif kompulsif bozukluk

Azalmış P3 ve N2 latansları ve artmış N2 amplitüdü vardır (35).

Post travmatik stres bozukluğu

P50 ve P300 amplitüdünde azalma vardır (36).

Disosiyatif bozukluk

Azalmış P3 amplitüdü bulunmaktadır (37).

Epilepsi

Epilepsi hastalarında P amplitünde azalma ve latansında uzama olduğu belirtilmektedir (38)

HIV/AIDS hastaları

HIV(+) bireylerde P1, N1, P2, N2 amplitüdlerinde artış varken P3'de azalma rapor edilmiştir. Bu OİP'lerin latansları ise hastalarda gecikmiştir. Araştırmacılar virüs veya antiretroviral ilaçların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri olarak değerlendirmiştir (39).

Parkinson, distoni ve fonksiyonel hareket hastalığı

İdyopatik Parkinsonda azalmış CNV amplitüdü vardır (40). Macerollo ve arkadaşları somatosensoriyel uyarlama potansiyelleri ile invazif olmayan beyin stimülasyonun kombine halde uygulanmasıyla Parkinson, distoni ve fonksiyonel hareket bozukluklarının düzeltilmesinde faydalı olacağını önermektedir (41).

Kişilik ve OİP

İçe dönüklerde, dışa dönüklere göre büyük P3 amplitüdü vardır. Kooperativite skoru yüksek kişilerde CNV yüksek bulunmuştur. Zarardan sakınma skoru yüksek olan bireylerin N200 latansında uzama vardır. Sebatkarlık skoru ile N2 amplitüdü arasında negatif korelasyon vardır (42).

Yüz Tanıma ve OİP

Aşına olunan ve olunmayan yüzlerin gösterilmesiyle N170, N250, P600 bileşenlerinde amplitüde farklılıklar olduğu belirtilmektedir (43).

SONUÇ

EEG temelli olay ilişkili potansiyeller, dikkat, karar verme, basit ve kompleks seslerin beyinde işlenmesi, yüz tanıma süreçleri gibi psikofizyolojik araştırmalarda olduğu kadar nörolojik ve psikiyatrik bazı hastalıkların erken tanı, tedavi izleminde ayrıca merkezi sinir sistemini etkileyebilen hastalıkların nöral etkilerinin takibinde yardımcı bir yöntem olarak önemi giderek artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Caton R. The electric currents of the brain. *British Medical Journal* 1875; 2: 278–278.
2. Coenen A, Zayachkivska O, Adolf B. A pioneer in electroencephalography in between Richard Caton and Hans Berger. *Adv Cogn Psychol* 2013;9(4): 216–221.
3. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. On the electroencephalogram of humans. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929; 87: 527–570.
4. Sur S., Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J* 2009;18(1):70-73.
5. Handy TC. *Event-related Potentials: A Methods Handbook*. MIT Press, 2005.
6. Bayazıt O, Öniz A, Hahn C, et al. Dichotic listening revisited: Trial by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. *Neuropsychologia* 2009;47(2):536-549.
7. Bayazıt O. Uyarın parametrelerinin EEG’de dinamik etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Doktora Tezi; 2009.
8. Rockstroh B, Elbert T, Birbaumer N, et al. Slow brain potentials and behavior. *Baltimore-Munich: Urban&Schwarzenberg*;1982. p.1-28.
9. Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. In: Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG, editors. *Handbook of psychophysiology*. New York: Cambridge University Press; 2007. p.85-120.
10. Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, et al. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder. *Sci Pharm* 2018; 86 (2).
11. Luck SJ. *An introduction to the event related potential technique*. 1st Edition. Cambridge, MA: MIT Press; 2005.
12. Eichele T, Nordby H, Rimol LM, et al. Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 24(3): 405-412.
13. McPherson DL. Long latency auditory evoked potentials. In: Stein L, editor. *Late potentials of the auditory system*. Evoked potentials series. San Diego- London: Singular Publishing Group; 1996. p.7-23.
14. Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol* 1983; 34: 33-61.
15. Chait M, Simon JZ, Poeppel D. Auditory M50 and M100 responses to broadband noise: Functional implications. *Neuroreport* 2004;15(16):2455-2458.
16. Barry RJ, Kirkaikul S, Hodder D. EEG alpha activity and the ERP to target stimuli in an auditory oddball paradigm. *Int J Psychophysiol* 2000; 39: 39-50.
17. Carrillo-de-la-Peña, MT. One-year test–retest reliability of auditory evoked potentials (AEPs) to tones of increasing intensity. *Psychophysiology* 2001; 38: 417-424.
18. Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J. Inhibition-related ERP components: Variation with modality, age, and time-on-task. *Int J Psychophysiol* 2002; 16: 167-175.
19. Nicholls ME, Gora J, Stough CK. Hemispheric asymmetries for visual and auditory temporal processing: An evoked potential study. *Int J Psychophysiol* 2002;44(1):37-55.
20. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, et al. The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol* 2004;115(1): 140-4.
21. Winkler I, Karmos G, Näätänen R. Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research* 1996; 742: 239–252.
22. Franklin MS, Dien J, Neely JH, et al. Semantic priming modulates the N400, N300, and N400RP. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(5): 1053-68.

23. Renoult L, Wang X, Calcagno V, et al. From N400 to N300: variations in the timing of semantic processing with repetition. *Neuroimage* 2012; 61(1): 206-215.
24. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, et al. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol* 1992;13(2): 161-179.
25. Ji J, Porjesz B, Begleiter H. ERP components in category matching tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(4): 380-389.
26. Handy TC. *Event-related Potentials: A Methods Handbook*. Cambridge, MA: MIT Press; 2005.
27. Teo RK, Ferguson DA. The acute effects of ethanol on auditory event-related potentials. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90(2): 179-84.
28. Chao LL, Meyerhoff DJ, Cardenas VA, et al. Abnormal CNV in chronic heavy drinkers. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(11): 2081-95.
29. Houston RJ, Schlienz NJ. Event-Related Potentials as Biomarkers of Behavior Change Mechanisms in Substance Use Disorder Treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; 3(1): 30-40.
30. Onitsuka T, Oribe N, Nakamura I, et al. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013a; 67(7): 461-70.
31. Nagai T, Tada M, Kirihara K, et al. Mismatch Negativity as a “Translatable” Brain Marker Toward Early Intervention for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry* 2013; 4: 115.
32. Mohammad OM, DeLisi LE. N400 in schizophrenia patients. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26(2): 196-207.
33. Onitsuka T, Oribe N, Kanba S. Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013b; 62: 197-206.
34. Turan T, Esel E, Karaaslan F, et al. Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(1):123-6.
35. Hansenne M. The p300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychopathology. *Neurophysiol Clin* 2000; 30(4): 211-31.
36. Karl A, Malta LS, Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol* 2006; 71(2): 123-47.
37. Kirino E. P300 is attenuated during dissociative episodes. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194(2): 83-90.
38. Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, et al. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder: A Review. *Sci Pharm* 2018; 86(2).
39. Bayazıt O, Kocaaslan S, Tuncel M, et al. Effects of HIV on Neuroelectric responses: AERP and EDA. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 2017; 34: (4) 60: 291-300.
40. Alkac U, Karamursel S, Ornek I. İdyopatik parkinson hastalığında yavaş negatif potansiyeller. *İst Tıp Mecmuası* 1999; 62 (4): 363-366.
41. Macerollo A, Brown MJN, Kilner JM, et al. Neurophysiological Changes Measured Using Somatosensory Evoked Potentials. *Trends Neurosci pii: S0166-2236(18)30052-3. doi:10.1016/j.tins.2018.02.007.*
42. Russo E, De Pascalis V. Individual variability in perceptual switching behaviour is associated with reversal-related EEG modulations. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):479-489.
43. Towler J, Gosling A, Duchaine B, et al. The face-sensitive N170 component in developmental prosopagnosia. *Neuropsychologia* 2012; 50 (14): 3588-99.

Günümüzde *Helicobacter Pylori*'nin İnsan Sağlığındaki Yeri; Zarar/Yarar Terazisinin Neresinde Duruyor?

Reyhan ÇALIŞKAN ¹, Bekir KOCAZEYBEK ²

Öz

Helicobacter pylori enfekte bireylerde asemptomatik enfeksiyon, gastrit, ülser, gastrik kansere neden olabilmektedir ve IARC tarafından Tip1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Gastrik kanser gelişiminde bakteriyel, konağa ait ve çevresel faktörlerbirlikte rol almaktadır. *H.pylori*'ye karşı oluşan immün yanıtta Treg yanıtı özellikle asemptomatik hastalarda gözlenirken, dominant Th1 yanıtı gelişmesi konağın yatkınlığıyla gastrik kansere zemin hazırlamaktadır. Günümüzde iyileşen yaşam şartları, enfeksiyonlara karşı aşılama politikaları ve kalabalık yaşamdan uzaklaşmayla atopik hastalıkların/astımın arttığı dikkati çekmektedir. Enfeksiyonlar ve atopik hastalıklar (özellikle astım) arasındaki ters ilişkinin vurgulandığı 'Hijyen Hipotezi'ne göre; hayatın erken dönemindeenfeksiyon etkenleriyle karşılaşılmadığından Treg yanıtının gelişmemesi immüntoleransa engel olmakta ve Th2 yanıtının baskınlığıyla allerjik hastalıklar oluşmaktadır. *H.pylori*'nin gastrik kanserle ilişkisi pek çok çalışmayla ispatlanmışken, son yıllarda *H.pylori*'nin allerjik hastalıklardan korunma sağladığı yönünde yapılan çalışmalarda, enfekte bireylerde Treg artışının astımdan korunmada rol aldığı bildirilmektedir. Bu derlemede; *H.pylori*'nin gastrik kansere neden olması ve günümüzde günlük yaşamı etkileyen allerjik hastalıklardan/astımdan korunmada rol almasıyla iki farklı yönü tartışılmaktadır. Gastrik kanser yönünde pek çok çalışma mevcutken, allerjik hastalıklardan korunma yönünde daha pek çok çalışmanın yapılması gerektiği, ancak bu çalışmalar sonucunda *H.pylori*'nin yararlı yönü de olan bir ajan mı? sorusuna yanıt bulunabileceği açıktır. Önümüzdeki günlerin *H.pylori*'nin bilinen zararlı yönünün yanında yararlı yönünden de faydalınalan bir ajan mı? sorusuna çok ciddi olarak yanıtın arandığı günler olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: *H. pylori*, gastrik kanser, astım, hijyen hipotezi

Nowadays The Place of *Helicobacter Pylori* in Human Health; Where is it Standing in The Balance of Loss and Benefits ?

Abstract

Helicobacter pylori may cause asymptomatic infections, gastritis, ulcer and severe gastric cancers in infected persons and this bacteria was also classified as class I human carcinogen by the IARC. Bacterial factors, host and environmental factors act together in the development of gastric cancer. While Treg responses are particularly observed in infected asymptomatic patients, the dominant development of the immune response towards Th1, together with the host's tendency, provide a basis for the process of gastric cancer. Nowadays, together with improved living conditions, with immunization policies against infections and with moving

¹ Dr. Reyhan ÇALIŞKAN, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: reyhancaliskan@aydin.edu.tr

² Bekir KOCAZEYBEK, İstanbul Üniversitesi, Cerahaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

away from crowded living conditions, the increase in the prevalence of atopic diseases and asthma are quite remarkable. According to the hygiene hypothesis; depending on hygienic living conditions and on non-exposure to infectious agents in early life, an undeveloped Treg response prohibits the formation of immunotolerance and allergic diseases occur related to the dominance of Th2 response. The relationship between *H. pylori* and gastric cancer was proven by many studies. However, in recent years, in some studies related with *H.pylori* and its protection from allergic diseases, the increase in Treg response in *H. pylori*-infected individuals was reported to be related with the protection from asthma. In this review; *H. pylori* was evaluated in terms of developing gastric cancer and protecting from allergic diseases and asthma. Although there is much research related with *H.pylori* and gastric cancer, much more studies related with its role in prevention from allergic diseases are needed but, it is clear that an answer to the question of “could *H.pylori* be a beneficial microorganism” can be found according to the results of these studies. We believe the coming days will be very seriously in search of answers to the question of “In addition to the known harmful aspects of *H. pylori*, is it also a utilized beneficial agent?”

Keywords: *H. pylori*, gastric cancer, asthma, hygiene hypothesis

Giriş

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünya nüfusunun yarısından fazlasında görülmekteyken, genellikle erken çocukluk döneminde kazanılan enfeksiyon hayat boyu devam etmektedir. Özellikle gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma için primer risk faktörü olmasının yanında ‘International Association of Cancer Registries’ (IACR) tarafından Sınıf I karsinojen olarak sınıflandırılması *H.pylori*’yi birçok patojen mikroorganizmadan farklı bir öneme sahip kılmıştır (1,2). Ancak enfekte bireylerde çoğu zaman asemptomatik enfeksiyon görülmekteyken, enfeksiyonun klinik sonuçlanmasında özellikle de gastrik kanser riski için sadece bakteriye ait virulans özellikler yeterli olmamakta, aynı zamanda konağın genetik yatkınlığı, immün yanıt, enfeksiyonun edinilme yaşı, beslenme, çevresel faktörler gibi birçok faktör birlikte rol almaktadır (1,3).

Multifaktoriyel bir hastalık olan gastrik kanser, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerek halk sağlığı gerekse ekonomik yönden oldukça ciddi bir sorun olarak gündemde yer almaktadır. IACR GLOBOCAN 2012 verilerine göre dünyada gastrik kanser yaygınlığı akciğer, meme, prostat ve kolon kanserinden sonra 5. sırada gelerek tüm dünyada gastrik kanserli vaka sayısı 952000(%6.8) iken, 723000 ölüm bildirilmiştir (4). Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı’nın Türkiye Kanser İstatistikleri Ocak 2014 raporuna göre ülkemiz genelinde mide kanseri insidansının erkeklerde yüz binde 16,9, kadınlarda ise 8,1 olduğu bildirilmiştir. Bu oranların erkeklerde 2004 yılında 14.1; 2005 yılında 14.9; 2006 yılında

14.8; 2007 yılında 17.3; 2008 yılında 18 ve 2009 yılında 16.2 (100000’de) olduğu gözlenirken, kadınlarda ise 2004 yılında 6.4; 2005 yılında 6.9; 2006 yılında 7.6; 2007 yılında 8.4; 2008 yılında 7.7 ve 2009 yılında 8.1 (100000’de) olması ile genel olarak vakalarda bir artış olduğu gözlenmektedir (5).

Son yıllarda oldukça yaygın olarak karşılaşılan ve günlük hayatı çok ciddi şekilde etkileyen atopik hastalıklar ve astım prevalansı değişik toplumlarda farklılık göstermekle birlikte ‘International Study of Asthma and Allergies in Childhood’a göre atopik hastalıkların yaşam boyu prevalans oranı %20 iken, atopik hastalıkların Amerika’da 5 kişiden 1’inde ve toplamda yaklaşık 50 milyon kişide görüldüğü bildirilirken, aynı zamanda tüm dünyada yaklaşık olarak 300000 astım hastası olduğu düşünülmektedir (6). Ülkemizdeki duruma bakıldığında ise; şehir hayatı ve kırsal kesimde sürdürülen hayata bağlı olarak çocukluk döneminde astım prevalansının %2.8 ile 9.8 arasında, erişkinlerde ise %3.1 ile 9.4 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (7).

H.pylori enfeksiyonunun prevalansının, gelişmiş ülkelerde özellikle de pek çok Batı ülkesinde 20. yüzyılın başlarında %50’lerde iken sonlarında sanitasyonda ve yaşam şartlarındaki iyileşmelere bağlı olarak %10’lara kadar gerilemesi ile birlikte, özellikle Batı toplumlarında astım ve rinit prevalansının %32’lere kadar, ayrıca saman nezlesi, egzama ve oto-immün hastalıklar (multipl skleroz, tip1 diyabet) ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi pek çok immünolojik kaynaklı alerjik hastalıkların oranının da endişe verici derecede arttığı dikkat

çekmektedir (1,8). Batı toplumlarında enfeksiyöz ajanlar ve atopik hastalıklar arasındaki ters ilişkinin, hijyen standartlarının artması ve antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim enfeksiyonlar ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişki 'Hijyen Hipotezi'nin oluşmasına yol açmıştır. Yaşamın erken döneminde patojenlerle temas etmemeye bağlı olarak efektör T hücre alttıplerindeki dengenin kaymasıyla Th2 yanıtının baskın hale geldiği gözlenmektedir. Dolayısıyla solunum virüsleri gibi bazı patojenlerin astım gelişimini tetiklediği düşünülmeleriyle birlikte, astım prevalansının artmasının enfeksiyonlardaki azalmayla ilişkili olabileceği ileri sürülmüş ve hijyen hipotezi üzerinde odaklanmalar artmıştır (1,9).

H.pylori'nin iki yönünü (kötü yada iyi) değerlendirildiği bu çalışmada; gastroduodenal patolojiler açısından asemptomatik enfeksiyon gibi hafif seyirden gastrik kanser gibi ciddi bir gastrik patolojiye neden olabilen *H.pylori*'nin, önemli virülans faktörlerine bağlı olarak bu hastalıkların oluşmasındaki süreçte karşımıza çıkanimmünopatogenez seyrinin, korkulan gastrik kanser oluşumunun yanında 'Hijyen Hipotezi'ne dayalı olarak astım ve alerjik hastalıklardan korunma gibi yararlı etkilerinin üzerinde odaklanmak suretiyle *H.pylori*'nin hem patolojik yönü hem de koruyucu yönünün irdelenmesi amaçlanmıştır.

***H.pylori* ve gastroduodenal patolojiler**

H.pylori uniq olarak gastrik mukozada kolonize olmaktadır ve kolonizasyonun ardından gastrik epitel hücrelerinden salınan özellikle interlökin(IL)-8'in etkisiyle T lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar, mononükleer fagositler ve nötrofiller gastrik mukozaya infiltrate olarak IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi çeşitli proenflamatuar sitokinler ve kemokinler üretilmektedir (1,2,3). Bu doğal immün yanıt sürecinde etkin olarak oluşan Th1 yanıtı aynı zamanda gastrik enflamasyonu daha da şiddetlendirerek kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Oluşan Th2 yanıtı ise; hafif seyirli gastrit, yüksek kolonizasyon ve düşük gastrik kanser riski ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca düzenleyici T(Treg) hücre yanıtı uyarılmasıyla enfekte kişilerde daha düşük miktarlarda IFN- γ salgılanmaktadır ve daha az gastrik enflamasyon şiddeti ve yüksek oranda bakteriyel kolonizasyonla persistan enfeksiyon gelişmektedir (1,2). Oluşan immün yanıt

sonucunda *H.pylori* ya gastrik mukozadan elimine edilmekte ya da nonatrofik olarak kalabilmekte veya enfeksiyonun şiddeti artarak gastrik glandlarda yok olmayla sonuçlanabilmektedir. Progresyon bakterinin alınma zamanıyla birlikte bakterinin virülansı, konağın genetik yatkınlığı ve çevresel faktörler olmak üzere üç faktörle bağlantılı olarak değişmektedir. Sonuçta *H.pylori* enfeksiyonunda sırasıyla kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve ilerleyen süreçte gastrik kanser gelişebilmektedir (3,10).

H.pylori'nin neden olduğu gastroduodenal hastalıklar arasında, asemptomatik taşıyıcılık ve nonülser dispepsi gibi hafif seyirli hastalıkların yanında kronik gastrit, atrofik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gibi ciddi hastalık tabloları da yer almaktadır. *H.pylori* enfeksiyonunda klinik olarak en çok gastrit görülmekte ve akut gastrit, genellikle konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıtın yetersiz kalması sonucunda da aktif kronik gastrite dönüşmektedir. Aktif kronik gastritin ardından duodenumda kolonizasyonla birlikte duodenuma aşırı asit yüklenmesine bağlı olarak gelişen aktif duodenit duodenal ülser dönüşebilmektedir (1,2,3,11). Ülser oluşumunda özellikle bakteriyel virülans faktörler arasında üreaz, fosfolipaz ve proteaz gibi enzimler rol alırken, ayrıca VacA ile epitel hasarı oluşmakta ve aynı zamanda duodenal-ülser oluşumunu destekleyen gen (*dupA*) enflamasyona katkıda bulunmaktadır. Nitekim *H.pylori* ile enfekte hastaların gastrik mukozalarındaIL-8 ekspresyonlarının artması ve dupA arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12,13).

***H.pylori*-GASTRİK KANSER İLİŞKİSİ**

H.pylori'ye bağlı gelişen gastrik patolojiler arasında en ciddi tablo olan gastrik kanser oluşumu multi faktöriyel ve çok basamaklı bir süreçtir ve *H.pylori*'ye bağlı gelişen kronik gastrit bu süreçteki ilk basamaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gastrik kanserli hastalarda %63'lere kadar *H.pylori* enfeksiyonu bildirilirken, ayrıca enfeksiyonun gastrik kanser riskini artırdığı gözlenmiştir (14,15). Gastrik kanser dünyanın her bölgesinde yaygın olmakla birlikte ilgi çekici bir şekilde en sık Japonya ve Çin'de görülürken Batı ülkelerinde çok daha az oranda gözlenmektedir (3,16). Bu bölgesel yığılma; özellikle gastrik hasar ve enflamasyonun oluşumunda ya da şiddetindeki

farklılıkların gelişiminde rolü olduğu ileri sürülen multifaktörler ve bununla ilişkili mekanizmalarda farklı coğrafik bölgelerde farklı virülans özellikteki *H.pylori* enfeksiyonlarının ve aynı zamanda konağın immün yanıtının farklılığı olup bunun da konağın bireysel klinik patolojisini etkilemesi ile açıklanabilmektedir.

a. Gastrik Kanserde Konak Faktörünün Rolü

Gastrik kanserdeki moleküler fenotipler

Gastrik kanserli hastaların %60'ından fazlasında büyük oranda kopya sayısındaki değişikliklerle karakterize olan kromozomal dengesizlikler görülmektedir. Bu kromozomal bölgeler en sık olarak 1q, 5p, 6p, 7p, 7q,8q,13q,19p ve 20p amplifikasyonu, 3p, 4p, 4q, 5q, 6q, 9p,14q,18q ve 21q delesyonundan oluşmaktadır(17). Ayrıca gastrik kanserli hastalarda yaygın olarak *TP53*, *PIK3CA*, *CTNBN1*,*PKHD1*, *CTNI* ve *FAT4* gibi bir çok gende mutasyonlar bildirilmiştir (18). Gen ekspresyon profiline göre proliferatif, mezenkimal ve metabolik olarak 3 şekilde sınıflandırılan gastrik tümörlerin proliferatif alttipinde *TP53*, *CCNE1*, *MYC* gibi genlerde mutasyonlar, mezenkimal alttipinde EMT, TGF- β , VEGF ve NF κ B'nin yüksek aktivitesi, metabolik alttipinde ise SPEM aktivitesi gözlenmektedir (17). Ayrıca gastrik tümörlerde en çok CpG adalarında olmak üzere tümör spesifik hipermetilasyon bildirilmiştir (19).

Gastrik kanserde rol alan tümör supresör genler

Gastrik kanserde en iyi tanımlanan tümör supresör *RUNX3*'tür ve gastrik karsinogenezde metilasyonunun arttığı bildirilmiştir. *RUNX3* metilasyonunun *H.pylori*-pozitif hastalarda yalnızca şiddetli displazi ve kanserde arttığı gözlenmiştir (20). Ayrıca E-cadherin kodyayan *CDH1* geni gastrik kanserde rol alan bir diğer tümör supresör genidir. Gastrik kanserde yeni tanımlanan tümör supresör genler arasında ise *CPEB1*, *PAX5*,*ZNF545*, *BCL6B* gibi genler yer almaktadır (17).

Gastrik kanser ve miRNA

miRNA'lar gen ekspresyonlarının düzenlenmesinde önemli rolü olan küçük stabil RNA'lardır ve tümörler ya da biyolojik sıvılarda kanserin erken dönemde tanısında ve prognozunda biyolojik marker olarak kullanılmaktadırlar (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda miR-221, miR-744, miR376c ve miR335 gastrik kanserli hastalarda bildirilmiştir (21,22).

Gastrik kanser ve polimorfizmler

Gastrik kanser gelişmesinde rolü olabileceği düşünülen polimorfizmler arasında *IL-8* promoter-251AA, *IL-10*-1082 promoter, *LAT* (*TNF- β*) rs909253 GA yer aldığı düşünülürken özellikle *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olarak *IL-1 β* /*IL-1* Reseptör antagonisti(*IL-1* RN) ve *TNF- α* 'da görülen polimorfizmler önem taşımaktadır (17). Özellikle *IL-1 β* 31C/511T ve *IL-1*RN 2^x ve *TNF-alfa*308 G/A allelleri çok fazla *IL-1 β* salınmasına ve hipoklorhidrinin artmasına neden olarak ve gastrik karsinogenezde rol almaktadır (23,24). Ayrıca normalden daha düşük ekspresyon seviyelerine neden olan *IL-10* polimorfizmleri, intestinal metaplazi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (25). Yine E-cadherin geninin polimorfizmleri epitel hücrelerinin transkripsiyon aktivitelerini değiştirerek gastrik kanser riskini etkileyebilmektedir. miR-27a, miR-181a ve miR-196a2 genetik polimorfizmlerinin gastrik kanser ve prognozu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca spesifik hedef genin miRNA-bağlayan bölgenin polimorfizmlerinin gastrik kanser ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17).

b. Gastrik Kanserde Çevresel Faktörlerin Rolü

Yüksek miktarlarda taze sebze ve meyve tüketimi gastrik kanser riskini azaltırken, özellikle konağın beslenme şekline bağlı olarak karbonhidrat ağırlıklı, tuzlu, salamura, tütsülenmiş veya kızartılmış yağlı besinlerin fazla alınması, kırmızı et tüketimi, ayrıca taze sebze ve meyve tüketiminin azalması enflemasyonda ROM etkinliğinin artmasına, Nitrozamin ve N-nitroz bileşiklerinin artmasına neden olmaktadır. Bunun dışında konağın sigara ve alkol kullanımı, ayrıca NSAID ve PPI alınması gastrik patolojilerin oluşmasında önem taşımaktadır (3).

c. Gastrik kanserde *H.pylori*'ye ait faktörlerin rolü

Gastrik karsinogenez sürecinde; bakterinin güçlü antijenik toksinleri, enzimleri ve yapısal elemanlarının etkisiyle doku hasarı oluşmakta ve enfeksiyona bağlı olarak mide pH'sı yükselmektedir. Gerek metabolizma sonucu karsinojen özellikte olan nitrozo aminler ve nitrik oksit radikalleri, gerekse oluşan enflamatuvar yanıt sonucunda polimorf nüveli lokositler, lenfositler ve makrofajlar kaynaklı oksijen ve nitrik oksit radikalleri hücre hasarı ve neoplastik transformasyonu tetikleyebilmektedir. Aynı zamanda mukozada askorbik asit miktarının düşmesi ve lipid peroksidasyonunun artmasıyla da gastrik karsinogenez tetiklenebilmektedir (11).

H.pylori gastrik patolojiyi etkileyen pek çok virülans faktöre sahiptir. Üreaz enzimi, midedeki kuvvetli asidik ortama rağmen hayatta kalmasını sağlayan en önemli enzimdir. Adezyon proteini olan BabA proteini gastrik mukozada Lewis b kan grubu antijenlerine bağlanırken kolonizasyonda anahtar rol oynamaktadır. *H.pylori*'de BabA'nın varlığı ile glandular atrofi, intestinal metaplazi, artmış epitel proliferasyonu, duodenal ülser ve adenokarsinomunun ilişkili olduğu bulunmuştur (11,26). OipA proteini de yine bir adezin olarak rol alırken aynı zamanda pro-enflamatuvar yanıtı indüklemektedir (27). *H.pylori*'nin hücre zarında bulunan Lewis x ve Lewis y antijenleri gastrik epitel hücrelerinde eksprese edilen Lewis antijenlerini taklit yeteneğiyle immün yanıtı kaçışa katkıda bulunarak bakterinin kolonizasyonunu sağlamakta ve otoimmüneyi tetiklemektedir (28). *H.pylori*-NAP proteini ise nötrofillerin yüzeyinde CD11b ve CD18 ekspresyonunu artırarak, nötrofillerin endotel hücreye bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (3). Ayrıca *H.pylori* patogenezinde pek çok gen bölgesi ve ürünleri de rol almaktadır.

cagPAI ve önemi

H.pylori enfeksiyonunda çoğu hastada belirgin bir komplikasyon görülmemekle birlikte, bazı hastalarda kronik aktif gastrit gelişebilmektedir. Bu durum bazı kökenlerin diğerlerine göre daha virulan olmasından kaynaklanmaktadır ve *cagA* geninde kodlanan oldukça immünojenik olan CagA proteininin varlığı ile bağlantılıdır. Virülans ile güçlü ilişkisi olan sitotoksin kodlayan *cagA* geni, *cagPAI*'de yer almaktadır ve bu kökenler Tip1 köken olarak adlandırılmaktadır. *cagPAI* taşıyan kökenlerin şiddetli gastrik mukozal enflamasyon, peptik ülser ve gastrik kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11,15,29,30). *cagPAI* ayrıca konak hücrenin içine CagA proteini ve peptidoglikanın aktarılmasını sağlayan moleküler bir şırınga görevi olan Tip-IV sekresyon sistemini (T4SS) kodlamaktadır. T4SS ve konak hücre etkileşimi sonucunda epitel hücrelerinden proenflamatuvar sitokinlerin ve enflamasyonun indüklendiği, ülser oluşumu ve gastrik karsinogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (15,31). Yine *cagPAI*'de kodlanan ve *cagA*'nın gastrik epitele translokasyonu için gerekli olan *cagL*'nin, gastrik kanser gelişmesinde major risk faktör olarak değerlendirilen hipergastrinemiye neden olduğu gösterilmiştir (32).

cagA/EPIYA ve patogenezdaki mekanizma

CagA proteini, *H.pylori* gastrik epitel hücresiyle temas ettikten sonra T4SS ile hücreye transfer edilerek Src kinazlar tarafından fosforile edilmektedir. Ardından fosforile olmuş CagA hücre sinyal molekülü olan sitoplazmik Src homoloji 2 fosfatazın (SHP-2) Src homoloji 2 (SH2) domainine bağlanarak oluşan CagA-SHP-2 kompleksi hücre sinyal sistemini bozmaktadır ve bunun sonucunda da epitel hücrelerinin büyümesi, saçılması ve farklılaşması gibi morfolojik değişimler gerçekleşerek konak hücre iskeletindeki yeni yapılanmalarla gastrik epitel hücrelerinde sinekkuşu fenotip (hummingbird) oluşmasıyla atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye dönüşüm olmaktadır. Bu süreç *H.pylori*'nin patogenezinin ve karsinogenezinin en önemli mekanizmasıdır (11,29,33).

cagA geninin 3' ucunda yer alan yapısal olarak glutamin-izolösin-prolin-tirozin-alanin'den oluşan EPIYA motifi olarak tanımlanan dizi gastrik kanser ilişkisinde oldukça önemli bir role sahiptir. CagA proteininin konak hücreye girmesiyle gerçekleşen ve gastrik kanser için zemin oluşturan hücresel değişikliklerin başlamasında gerekli olan fosforilasyon, EPIYA motifinde yer alan tirozinde gerçekleşmektedir (11,32).

CagA proteini tirozin fosforilasyonu yolu dışında fosforilasyonundan bağımsız bir şekilde de hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu yolda; apikal kavşakları ve hücre-hücre temasını bozarak normal epitel hücre yapısını yok etmekte, aynı zamanda IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinleri indükleyen NF-kB'yi aktive etmektedir (29,32).

cagA/EPIYA Coğrafik Dağılım

cagA geni; enflamasyon artışı, hücre iskelet değişiklikleri ve farklılaşması, metaplazi ile ilişkilendirilirken Doğu Asya ülkelerindeki *cagA+* kökenler atrofik gastrit ve gastrik kanser için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Batı toplumlarında ise, Doğu toplumları kadar olmasa da *cagA+* kökenlerin peptik ülser veya gastrik kanser riski yüksektir (29). Doğu Asya ülkelerindeki CagA proteininin (EPIYA segmenti ile ilişkili olarak) SHP-2 bağlama ve konak hücredeki morfolojik değişiklikleri indüklemeye yeteneği Batı kökenlerindeki CagA proteininden oldukça yüksektir ve coğrafi bölgeler arasındaki

gastrik kanser sıklığındaki büyük farkın Doğu Asya ve Batı tip CagA proteinlerinin bu özelliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (32,34).

cagA geninde EPIYA motifinin bulunduğu bölge amino asit dizilerine göre EPIYA A, B, C ve D segmenti olarak tanımlanmaktadır ve coğrafi konuma göre iki tip CagA proteini vardır. Batı tip CagA; ülkemiz de dahil olmak üzere Avrupa, Amerika, Avustralya ve Afrika'da yaygın olan EPIYA-A, EPIYA-B ve Batı tip CagA'ya özgü EPIYA-C segmentlerini içermektedir (34,35,36). Doğu tip CagA ise; Japonya, Kore ve Çin'de yaygın olan EPIYA-A, EPIYA-B, ve Doğu Asya kökenleri için spesifik olan EPIYA-D segmentlerini içermektedir (35,36). Batı ülkelerindeki *H.pylori* kökenleri arasında EPIYA C segmentlerinin sayıları açısından farklılıklar vardır ve CagA'nın tirozin fosforilasyon miktarı tekrarlayan EPIYA C segmentlerinin sayısı ile direkt ilişkili olarak atrofik gastrit ve gastrik kanser riski açısından önemli bir faktördür (11,33,35,36,37).

***vacA* geni ve önemi**

vacA geni tarafından kodlanan VacA proteini, TipV sekresyon sistemi ile sekrete edilerek endositoz yoluyla konak hücreye giren son derece immünojenik bir proteindir ve epitel hücrelerinde büyük vakuolizasyon oluşumunu uyarmaktadır. TipI kökenlerde (özellikle *cagAvacAs1m1* kökenleri) CagA ile birlikte aktif olarak üretilen VacA proteini, peptik ülser ve gastrik kanser patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. VacA proteini epitel hücrelerinde büyük vakuolizasyon ve konak hücrede mitokondri membranında por oluşumuna, konak hücrede apoptozisin indüklenmesine neden olmaktadır (1,10,14,15). Ayrıca VacA proteini gastrik epitel hücreleri arasındaki bağlantıları bozmakta ve T lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu engellemektedir (11,15). Son yıllarda VacA'nın T hücreleri üzerindeki indirekt etkisi ile tolerojenik DC'lerin ve Treg'lerin indüklendiği bildirilmiştir (64-4). Bunun dışında VacA proteini otofajiyi bozarak gastrik enflamasyonun indüklenmesinde ve gastrik karsinogeneşte rol almaktadır (1,15,32).

***H.pylori*'ye dönük aşı çalışmaları**

H.pylori'ye karşı pek çok sayıda umut verici pre-klinik aşı çalışmaları bildirilmesine karşın, klinik çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle ureaz bazlı aşular, insanlarda sınırlı immünojenite ve yetersiz etkinlik gösterse de az sayıda olguda enfeksiyonun temizlendiği bildirilmiştir. Ayrıca rekombinant CagA, VacA ve HP-NAP proteinlerini içeren faz I klinik aşı çalışmaları mevcuttur. Fakat günümüzde halen *H.pylori*'ye karşı lisanslı bir aşı yoktur (38).

***H.pylori*-ALLERJİK ASTİM ve ATOPI İLİŞKİSİ**

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde çocuklarda astım ve alerjik hastalık prevalansında dikkati çeken bir artış olduğu gibi Türkiye'de de yine gelişmiş ya da gelişmemiş bölgelerde farklılık gözlenmektedir. Ülkemizde ortalama astım prevalansı %4,5 civarında iken Şanlıurfa gibi gelişmemiş bölgelerde ise astım prevalansının %1.6 olduğu bildirilmiştir (39). Atopik hastalıkların yaygınlaşmasında aile yapısının küçülmesi, ailede genç bireyler arasında çapraz enfeksiyonların azalması, ev içi konforda iyileşmeler ve kişisel temizlik standartlarında yükselmeler gibi faktörler rol almaktadır. Aynı zamanda modern aşuların kullanımı ve aşırı hijyenik koşullarda yaşama bağlı olarak mikroorganizmalarla temasın azalması sonucunda immün sistemin gelişmesinde önemli rolü olan endotoksinler ile temas ortadan kalkmakta ve dolayısıyla temas eksikliğine bağlı olarak immün sistem gelişimini tamamlayamayarak immün tolerans sağlanamamaktadır (40). Bunun sonucunda da astım ve diğer alerjik hastalıklarda artış gözlenmektedir.

Enfeksiyöz hastalıklar ve alerjik hastalıklar arasındaki ters ilişki Hijyen Hipotezi ile açıklanabilmektedir ve buna göre erken çocukluk döneminde mikrobiyal antijenler immün sistemin normal olarak olgunlaşması ve Treg gelişmesi için gereklidir (41). Nitekim hijyen hipotezinde; son yıllarda artan astım ve alerjik hastalıkların prevalansının sadece genetik faktörlerle veya tanısız parametrelerin gelişmesiyle ilişkili olmadığı, aynı zamanda çevresel faktörlerin, özellikle de iyileşen yaşam şartlarının ve buna bağlı olarak yaşamın erken döneminde mikroorganizma-konak ilişkisinin immün yanıtı yön verdiği irdelenmektedir. Özellikle yaşamın erken döneminde geçirilen enfeksiyonlara

karşı oluşan immün yanıtta rol alan TRL'lerin, ayrıca enflamatuvar yanıtın kontrolünde ve yabancı antijenlerle temasdan sonra toleransın gelişiminde rol alan Treg hücrelerinin bulunması ile hijyen hipotezinin önemi artmıştır (42).

Hijyen Hipotezinin Mekanizması

Hijyen hipotezinin temel mekanizması, Th1 veya Th2 yönünde gelişen immün yanıtı dayanmaktadır. Th2 baskınlığı; gebelik süresince, doğumda ve yaşamın ilk aylarında bulunurken, Th1 baskınlığı ise bu süreçten sonra gelişmektedir. Bebekler doğumda Th2 yanıtı baskın olarak doğmaktadır ve doğumdan sonra Th1 yanıtını uyaran çeşitli enfeksiyonlarla immün yanıt Th1'e doğru kaymakta bu dönüşüm yaklaşık 5 yaş civarında olmaktadır. Dolayısıyla çocukluk çağında Th2 yanıtının etkinliği ve Th1 yanıtının baskılanmasına bağlı olarak astım ve alerjik hastalıklar gelişirken, çocukluk çağında gelişen Th1 yanıtı etkinliği ve Th2 yanıtının baskılanmasına bağlı olarak da astım ve alerjik hastalıklar gelişmemektedir. Hijyen hipotezinde enfeksiyon-atopi ilişkisinde farklı enfeksiyonlar ve atopiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Solunum yolu enflamasyonu ile ilgili deneysel modellenmiş çeşitli çalışmalarda, influenza virüsler ve helmintler gibi çeşitli viral ve parazitik patojenlerin astım ve alerjiden korunmada rol aldığı bildirilmiştir (9,43). Benzer şekilde *H.pylori* enfeksiyonu ile astım ve diğer alerjik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğu epidemiyolojik pek çok çalışmada vurgulanmış, ayrıca deneysel hayvan modellerinde de enfeksiyonun astım ve enflamatuvar barsak hastalıklarına karşı koruyucu etkisi olduğu doğrulanmıştır (44,45).

HP-NAP ve alerjik astım/atopi'deki rolü

CagA+ *H.pylori* enfeksiyonları ile alerjik hastalıklar arasındaki negatif korelasyonu vurgulayan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ovalbümin ile alerjik astım geliştirilen farelerde HP-NAP proteininin mukozal veya sistemik uygulanmasıyla toll-like reseptörü 2(TLR-2)'nin agonistik ligasyonu sonucu bronşiyal enflamasyonun inhibe olduğu gösterilmiştir. Codolo ve ark.(46) çalışmalarında HP-NAP'nin akciğerde eozinofiliyi ayrıca bronşiyal sıvıda IL-4, IL-5 ve GM-CSF'ü azalttığı, dolayısıyla HP-NAP'ın alerji sıklığını azaltmada bir role sahip olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca HP-NAP ile alerjik astımlı hastanın T hücrelerinin kültüründe INF- γ

üreten Th1 hücrelerinde artış, IL-4 sentezleyen Th2 hücrelerinde azalma ve immün yanıtın Th2 fenotipinden Th1'e dönüştüğü gözlenmiştir (47). *H.pylori* ile enfekte kişilerde enfekte olmayan kişilere göre stimüle olmuş PBMC'in proliferatif ve IFN- γ yanıtları azalırken HP-NAP ile lamina propria lenfositlerinin stimülasyonunun ve IL-10 yanıtının arttığı gözlenmiştir (48). Muhtemelen *H.pylori* spesifik virülans faktörlerinin Treg spesifik IL-10 üretimini stimüle etmesi ile astımdan korunma sağladığı düşünülmektedir (41).

Treg yanıtı ve etkisi

Son yıllarda *H.pylori*'nin immünmodülatör etkisi üzerinde pek çok çalışma bildirilmektedir. *H.pylori* ile enfekte peptik ülserli hastalar ve asemptomatik hastalarla yapılan bir çalışmada peptik ülserli hastalarda daha belirgin olarak Th1 ve Th2 yanıtı gözlenirken, asemptomatik hastalarda ise Treg yanıtının baskın olduğu gözlenmiştir (49). *H.pylori* ile enfekte bireylerde astım, egzama, alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların % 30 daha az görüldüğü bildirilirken, allerjen kaynaklı solunum aşırı duyarlılığı olan astımlı fare modellerinde neonatal dönemdeki *H.pylori* enfeksiyonunun erişkin dönemde daha az belirgin hastalığa neden olmasıyla koruyucu etkisi gösterilmiştir (45,50). Bu etki enfekte farelerin akciğerlerinde süpresif Treg'lerin birikimi vepatojenik efektör T-hücre yanıtının engellenmesi ile olabilmektedir. Treg'lerdeki yok olma korunmayı ortadan kaldırmakta ve enfekte donörlerden naif alıcılara Treg'lerin transferi korunmanın transferi için yeterli olmaktadır (45). Ayrıca, *H.pylori* ile enfekte edilmiş hayvanlarda semi-matur DC'lerin akciğer infiltrasyonu gözlenmiştir. Enfeksiyon sırasında üretilen Treg'lerin, DC'lerin semi-matur fazda kalmasına neden olarak korunmayı sağladığı düşünülmektedir (41).

IL-10 eksprese eden Treg'lerin asemptomatik hastalarda peptik ülserli hastalara oranla daha çok miktarda olduğu bildirilirken yoğun bakteri kolonizasyonunda daha yüksek düzeylerde IL-10 ekspresyonuyla mukozal IL-10 seviyesinin bakteri yoğunluğu ile korele olduğu belirtilmiştir (49). Aynı zamanda, orta seviyede gastriti olan *H.pylori* ile enfekte çocuklarda şiddetli gastriti olan yetişkinlere göre gastrik mukozada daha çok sayıda Treg'ler ve daha yüksek seviyelerde IL-10 ve TGF- β saptandığı bildirilmiştir (51). Treg'ler ve Treg kaynaklı

sitokinler persistan *H.pylori* enfeksiyonuna neden olurken *H.pylori*'nin immünmodülatör etkisini de sağlamaktadır. IL-10^{-/-} farelerde kuvvetli Th1 yanıtı kaynaklı gastrit gelişmesiyle birlikte *Helicobacter* enfeksiyonunun tamamen ortadan kaldırıldığı, dolayısıyla IL-10 ve persistan enfeksiyon arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (52). Nitekim Sayı ve ark. 2011(53) yılında, *Helicobacter* ile enfekte farelerde Treg'lerin ortadan kaldırılmasıyla *Helicobacter* kaynaklı kolonizasyonda ve gastritte ciddi bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda foxp3-DTR-transgenik fare modellerinde de Treg'lerin ortadan kaldırılmasının enfeksiyonun klirensi ve şiddetli gastrit ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ayrıca TGF- β bağımsız naif Treg'lerin aksine TGF- β bağımlı indüklenebilir Treg'lerin persistansda ve *H.pylori* spesifik immünmodülasyonda belirgin olarak rol aldığı gösterilmiştir (54).

Tolerojenik DC ve önemi

Zayıf immünojenik DC'ler anerjinin indüksiyonu, otoreaktif T hücrelerinin delesyonu ve indüklenebilir Treg'lerin farklılaşması yoluyla immün toleransı başlatmaktadır. Indüklenebilir Treg'ler tolerojenik DH tarafından üretilmektedir ve bu hücreler naif T hücrelerini ko-stimülatör veya sitokinlerin yokluğunda antijen sunumu yoluyla FoxP3⁺ Treg'lere dönüştürmektedir (41). Buna bağlı olarak *H.pylori* spesifik immün toleransta DC çok önemli rol almaktadır. Nitekim DC'lerin tükenmesinin; Treg'lerin tükenmesiyle koruyucu immünitenin bozulmasına sebep olduğu ayrıca enfeksiyonun sınırlandırılmasını ve T hücre infiltrasyonunu artırdığı, kronik gastrite neden olduğu ve toleransın ortadan kalkması için yeterli olduğu gözlenmiştir (55).

Allerjik Astım ve Atopiden Korunmada *H.pylori* Kaynaklı Aşı Çözüm Olabilir mi?

Bugün seroepidemiolojik ve hayvan deneyleriyle bunu söylemek için çok erkendir, ancak astım ve diğer allerjik hastalıkların oluşmasını önleyici veya yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için *H.pylori*'nin immüntoleran özelliklerinden yararlanılması gerektiği çok açıktır. 'Tolerising vaccination' kavramıyla enfeksiyondan bağımsız stratejiler kapsamında tanımlanan *H.pylori* enfeksiyonlarının özellikle HP-NAP molekülü ile yapılan deneysel hayvan çalışmaları bu amaç doğrultusunda umut verici gözükmemekte ancak insanlığın yararına kullanım için pek çok yeni

çalışmaya ve zamana ihtiyacı olduğu görülmektedir. Üstelik terazinin zarar tarafındaki *H.pylori*'nin toplum sağlığındaki özelliği üzerindeki etkileri (özellikle 1. derece gastrik karsinojen kabul edilmesi) gözönüne alındığında bakterinin eradikasyonu mu yoksa immün toleran özelliğinden yararlanarak aşı geliştirilmesi mi? sorusu da yanıtını aradığı bir gerçektir.

SONUÇ

Sonuç olarak; hem konağa, hem çevresel faktörlere, hem de bakteriyel virülans faktörlere bağlı olarak gelişen *H.pylori*'nin patogenezinin bilinmeyen noktaları yapılan pek çok çalışma ile açıklığa kavuşmaya başlamışken, astım ve allerjik hastalıklardan korunmaya dayanan yararlı yönünü de öne çıkmaktadır. Bilimsel açıdan 'Hijyen Hipotezi'ne dayanan birçokepidemiolojik ve deneysel çalışmada astım ve allerjik hastalıkların engellendiği gösterilirken, karşıt çalışmalar ve düşünceler de mevcuttur. *H.pylori*-konak ilişkisinde; gerek neden olduğu primer hastalıklar, özellikle gastrik karsinoma, gerekse komplikatif hastalıkların oluşumunda ciddi rol alan immünpatogenez süreci ile haklı olarak, uluslararası literatürün zirvesine parlak ancak kötü şöhretiyle oturan (kendisini bulan ve babası sayılan kişiyi bile hasta yapacak kadar vefasız, ama nobel ödülü kazandıracak kadar da vefalı) *H.pylori* oldukça önemli bir patojen iken, aynı zamanda bu süreçte immün yanıt üzerindeki modülatör etkisi ile göreceli olarak yararlı bir bakteri gibi de karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar *H.pylori*'nin zararlı yönüne dönük yapılan pek çok araştırma ile çok mesafe alınmış olsa da, *H.pylori*'nin ileri sürülen yararlı yönüne ilişkin halen yeni, geniş serili ve özellikle kohort temelli çalışmalara ihtiyaç vardır ki ancak bu çalışmalardan elde edilecek veriler ile *H.pylori*'nin yararlı olan yönü ile mi yoksa mevcut verilere dayalı zararlı yönü ile mi değerlendirileceği ve hangi yönünün (özellikle yarar) dikkate alınmasının gerektiğini önümüzdeki yılların daha net göstereceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kalali B, Mejías-Luque R, Javaheri A, Gerhard M. *H. pylori* virulence factors: influence on immune system and pathology. *Mediators Inflamm* 2014;2014: 426309. Epub 2014 Jan 21.
2. Atherton JC. The Pathogenesis of *H. pylori* Induced Gastro-Duodenal Diseases. *Annu Rev Pathol* 2006;1: 63-96.
3. Şimşek İ, Binicier Ö. *Helicobacter pylori*. İç Hastalıkları Dergisi 2011;18: 13-26.
4. Globocan 2012. Erişim tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim Tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://kanser.gov.tr/>
6. Ebert CS Jr, Pillsbury HC 3rd. Epidemiology of allergy. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(3):537-48.
7. Türk Toraks Derneği. Erişim Tarihi: 26 Mayıs 2014. Available from: <http://www.toraks.org.tr>
8. Oertli M, Müller A. *Helicobacter pylori* targets dendritic cells to induce immune tolerance, promote persistence and confer protection against allergic asthma. *Gut Microbes* 2012;3(6): 566-71.
9. van Rijt LS, van Kessel CH, Boogaard I, Lambrecht BN. Respiratory viral infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? *J Clin Virol* 2005;34(3): 161-9.
10. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13(1): 2-9.
11. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3): 449-90.
12. Jung SW, Sugimoto M, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. The intact dupA cluster is a more reliable *Helicobacter pylori* virulence marker than dupA alone. *Infect Immun* 2012;80(1): 381-7.
13. Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N. Peptik Ülser Etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011;27(2): 65-69.
14. Carrasco G, Corvalan AH. *Helicobacter pylori*-Induced Chronic Gastritis and Assessing Risks for Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013: 393015. Epub 2013 Jul 29.
15. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;345(2): 196-202.
16. Demiray M, Manavoğlu O. *Helicobacter pylori* ve Gastrik Karsinogenez. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;29(2): 29-33.
17. Figueiredo C, Garcia-Gonzalez MA, Machado JC. Molecular pathogenesis of gastric cancer. *Helicobacter* 2013;18(1): 28-33.
18. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012;44(5): 570-4.
19. Zouridis H, Deng N, Ivanova T, Zhu Y, Wong B, Huang D, et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2012;4(156): 156ra140.
20. Lu XX, Yu JL, Ying LS, Han J, Wang S, Yu QM, et al. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by *Helicobacter pylori* infection contributes to gastric carcinoma progression. *Cancer* 2012;118(22): 5507-17. Epub 2012 May 10.
21. Song MY, Pan KF, Su HJ, Zhang L, Ma JL, Li JY, et al. Identification of serum microRNAs as novel non-invasive biomarkers for early detection of gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(3): e33608. Epub 2012 Mar 14.
22. Yan Z, Xiong Y, Xu W, Gao J, Cheng Y, Wang Z, et al. Identification of hsa-miR-335 as a prognostic signature in gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(7): e40037. Epub 2012 Jul 3.

23. Chakravorty M, Ghosh A, Choudhury A, Santra A, Hembrum J, Roychoudhury S. Interaction between IL1B gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer. Hum Mutat 2006;27(5): 411-9.
24. Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, et al. Role of host interleukin 1beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in clinical outcomes in *Helicobacter pylori*-positive Turkish patients with dyspepsia. J Gastroenterol 2008;43(9): 705-10.
25. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection: interactions influence outcome. Cytokine. 2005;29(4): 141-52.
26. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(22): 12778-83.
27. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97(13): 7533-8.
28. Tünger Ö. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonları. İnfeksiyon Dergisi 2008;22(2): 107-115.
29. Lamb A, Chen LF. Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. J Cell Biochem 2013;114(3): 491-7.
30. McClain MS, Shaffer CL, Israel DA, Peek RM Jr, Cover TL. Genome sequence analysis of *Helicobacter pylori* strains associated with gastric ulceration and gastric cancer. BMC Genomics 2009;10: 3.
31. Backert S, Selbach M. Role of type IV secretion in *Helicobacter pylori* pathogenesis. Cell Microbiol 2008;10(8): 1573-81.
32. Cid TP, Fernández MC, Benito Martínez S, Jones NL. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2013;18(1): 12-7.
33. Sicinschi LA, Correa P, Peek RM, Camargo MC, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, et al. CagA C-terminal variations in *Helicobacter pylori* strains from Colombian patients with gastric precancerous lesions. Clin Microbiol Infect 2010;16(4): 369-78.
34. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(3): 479-86.
35. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. J Gastroenterol 2009;44(4): 239-48.
36. Argent RH, Hale JL, El-Omar EM, Atherton JC. Differences in *Helicobacter pylori* CagA tyrosine phosphorylation motif patterns between western and East Asian strains, and influences on interleukin-8 secretion. J Med Microbiol 2008;57(9): 1062-7.
37. Salih BA, Bolek BK, Arikan S. DNA sequence analysis of cagA 3' motifs of *Helicobacter pylori* strains from patients with peptic ulcer diseases. J Med Microbiol 2010;59(2): 144-8.
38. Stein M, Ruggiero P, Rappuoli R, Bagnoli F. *Helicobacter pylori* CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. Front Immunol 2013;4: 328.
39. Elif Köse, Özlem Yazıcıoğlu Moçin. Şanlıurfa Kırsalı 20-44 Yaş Arası Erişkinlerde Astım ve Alerjik Semptom Prevalansı. Solunum Dergisi Solunum 2010;12(3): 134-138.
40. Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. Immunol Today 1998;19(3): 113-6.
41. Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of *Helicobacter pylori* confer protection against and chronic inflammatory disorders. Front Cell Infect Microbiol 2012;2:10 eCollection 2012
42. Martinez FD. The coming-of-age of the hygiene hypothesis. Respir Res 2001;2(3): 129-32.

43. Wilson MS, Taylor MD, Balic A, Finney CA, Lamb JR, Maizels RM. Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2005;202(9): 1199-212.
44. Śladek M, Jedynek-Wasowicz U, Wedrychowicz A, Kowalska-Duplaga K, Pieczarkowski S, Fyderek K. The low prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis in newly diagnosed inflammatory bowel disease children and adolescent. *Przegl Lek* 2007; 64(3): 65-7.
45. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, Martin H, Becher B, Taube C, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121: 3088-93.
46. Codolo G, Mazzi P, Amedei A, Del Prete G, Berton G, D'Elisio MM, et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008;10(11): 2355-63.
47. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008;57(5): 561-7.
48. Windle HJ, Ang YS, Athie-Morales V, McManus R, Kelleher D. Human peripheral and gastric lymphocyte responses to *Helicobacter pylori* NapA and AphC differ in infected and uninfected individuals. *Gut* 2005;54(1): 25-32.
49. Robinson K, Kenefeck R, Pidgeon EL, Shakib S, Patel S, Polson RJ, et al. *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. *Gut* 2008;57(10): 1375-85.
50. McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6): 637-40.
51. Harris PR, Wright SW, Serrano C, Riera F, Duarte I, Torres J, et al. *Helicobacter pylori* gastritis in children is associated with a regulatory T-cell response. *Gastroenterology* 2008;134(2): 491-9.
52. Ismail HF, Fick P, Zhang J, Lynch RG, Berg DJ. Depletion of neutrophils in IL-10(-/-) mice delays clearance of gastric *Helicobacter* infection and decreases the Th1 immune response to *Helicobacter*. *J Immunol* 2003;170(7): 3782-9.
53. Sayi A, Kohler E, Toller IM, Flavell RA, Müller W, Roers A, et al. TLR-2-activated B cells suppress *Helicobacter*-induced preneoplastic gastric immunopathology by inducing T regulatory-1 cells. *J Immunol* 2011;186(2): 878-90.
54. Arnold IC, Lee JY, Amieva MR, Roers A, Flavell RA, Sparwasser T, et al. Tolerance rather than immunity protects from *Helicobacter pylori*-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology* 2011;140(1): 199-209.
55. Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012;122(3): 1082-96.

Nutrigenomik: Genotipten Fenotipe Beslenme Etkisi

Gülşah KOÇ¹

Öz

Nutrigenomik, belirli besin bileşenlerinin ve/veya biyoaktif maddelerin, vücuda alındıktan sonra oluşturdukları biyolojik yanıtları anlamak ve çözümlmek için moleküler teknikler kullanan yeni bir disiplindir. Organizmadaki metabolik süreçlerde, besin yanıtının doğru anlaşılması, öncelikle hücresel düzeyde mümkündür. Gen/gen ifadesi-protein-metabolit ve çevre ilişkisini kurarak, besinlerin etkisini bir bütün olarak inceleyebilmek için ‘omik’ teknolojilerinden faydalanılmaktadır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik teknolojileri ile mikrobiyota analizleri, kişiye özgü beslenme uygulanabilmesi için önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. ‘Omik’ teknolojileri ve mikrobiyota çalışmalarından elde edilen tüm bilimsel verileri bir araya getiren nutrigenomik disiplini, bir kişinin sağlık durumu temelinde belirli biyolojik gereksinimlere yönelik, kişiye özgü beslenme önerileri sunmaktadır. Gen-diyet etkileşimi çözümlendikçe, çok sayıda kompleks ve kronik hastalığı önleyebilmek veya hastalıkların etkilerini azaltabilmek için uygun beslenme reçeteleri oluşturulacaktır. Bu derlemede, nutrigenomik teknolojiler çerçevesinde, besin maddelerinin organizma üzerindeki etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nutrigenomik, Omik Teknolojiler, Mikrobiyota

The Impact of Nutrigenomics From Genotype to Phenotype

Abstract

Nutrigenomics is a new discipline that uses molecular techniques to understand and analyze the biological responses that certain nutrients and / or bioactive substances form after they enter the body. A correct understanding of the nutritional response in the metabolic processes in the organism is primarily possible at cellular level. ‘Omic’ technologies are utilized to examine the effect of nutrients as a whole by establishing gene / gene expression-protein-metabolite and environment relationship. Genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic technologies and microbiota analysis provide important results in order to apply personalized nutrition. Nutrigenomic brings together all the scientific data from omic technologies and microbiota studies to offer a person-specific nutritional advice to specific biological needs based on a person’s health status. As the gene-diet interaction is resolved, appropriate nutritional prescriptions will be developed to prevent numerous complex and chronic diseases or reduce the effects of diseases. This review aims to give information about the effects of nutrients on the organism within the framework of nutrigenomic technologies.

Keywords: Nutrigenomics, Omic Technologies, Microbiota

¹Dr. Gülşah KOÇ, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Adres: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: gulsahkoc@aydin.edu.tr

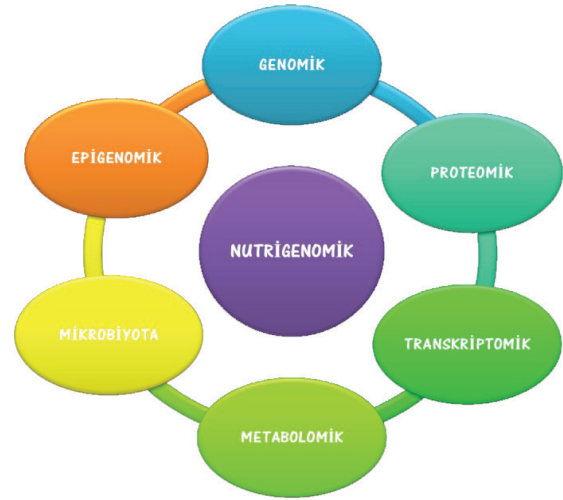
Giriş

2003 yılında insan genom projesinin neticelendirilmesi ile ortaya çıkan genomik bilgi ve ilerleyen süreçte çok sayıda araştırmanın katkısı ile ‘gen-çevre’ etkileşiminin, bireyin sağlığı için ne derece önemli olduğu anlaşılmıştır. Sağlığı etkileyen çevresel faktörlerden biri de beslenmedir. Genetik ve beslenme alanlarında kaydedilen gelişmeler, besin maddelerinin metabolizmadaki moleküler etkilerinin incelenmesine olanak sağlamıştır (1, 2).

Beslenme, metabolizma ve gen ifadesi arasındaki etkileşim, vücut homeostazının korunması için zorunludur. Beslenme ile ilişkili birçok hastalığın, çok sayıda gen ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (3,4). Genetik varyasyon, diyet yanıtında kişiden kişiye ayrılmanın temel kaynağıdır. Genetik varyasyonun, gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini anlamak ve beslenmeye bağlı bozukluklar için risk faktörlerini tanımlamak, nutrigenomik disiplininin bir parçasıdır (5).

Nutrigenomik; genler, beslenme ve sağlık arasındaki ilişkileri inceler. Bir başka ifadeyle, nutrigenomik, “gıdaların, bir bireyde genetik bilginin ekspresyonunu nasıl etkilediği ve bireyin genetik yapısının besin metabolizması ve diğer biyoaktif bileşenlere nasıl tepki verdiğinin araştırılması” olarak tanımlanmaktadır (6).

Nutrigenomik, besin – gen etkileşimini üç alanda inceler. Birincisi, besin maddeleri, reseptörler ile etkileşerek DNA’ya bağlanabilen bir transkripsiyon faktörü gibi davranabilir ve gen ifadesini değiştirebilir. İkincisi, besin maddeleri, gen ifadesini etkileyen epigenetik etkileşimler (DNA metilasyonu ve kromatin yeniden şekillenmesi gibi) yaratabilir. Üçüncüsü ise bireyler arasındaki genetik varyasyonlar (tek nükleotid polimorfizm) nedeniyle diyet yanıtına verilen cevap değişebilir (7). Diyete karşı verilen tüm bireysel yanıtlar, nutrigenomik alanına yardımcı teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik, epigenomik ve mikrobiyota) ile aydınlatılabilmektedir (Şekil 1.).



Şekil 1. Nutrigenomik ve ‘omik’ teknolojileri

Bu teknolojilerle elde edilen bilgilerin hayata geçirilmesi, kompleks ve/veya kronik hastalıkları önleme ve tedavi etmede daha etkin bir yol izlenmesine ve bireylerin daha sağlıklı bir yaşam sürmesi için ‘kişiye özel beslenme’ düzeni oluşturulmasına olanak sağlayacaktır. Genlere uygun beslenme, koruyucu hekimlik uygulamalarının da etkinliğini artıracaktır.

Beslenme ve Genomik

Bir organizmada bulunan genlerin tümünü (genom) incelemek için kullanılan yöntemler bütününe genomik denir. Genomik, genomların yapısına, işleyişine, haritalanmasına ve düzenlenmesine odaklanan disiplinler arası bir bilim alanıdır. Genomik teknolojiler, bireyler arasında DNA baz dizilişi bakımından bazı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Ortalama her 1000 bazda bir oluşan en basit genomik farklılıklara ‘tek nükleotid polimorfizmleri’ (SNP) denilmektedir. Genetik polimorfizmler, hastalık nedeni değildir, ancak hastalığa yatkınlık nedeni olabilirler. Bazı gen polimorfizmleri bir hastalık riskini artırırken, bazıları azaltabilmekte, bazı polimorfik aleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken risk yaratabilmektedir (8,9). Son yıllarda, bireylerin genetik profili ile besin metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların temelinde, beslenme ve gen arasındaki ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Genetik yapıya uygun olmayan bir diyet, bazı hastalıkları aktive edebilmektedir (10).

İnsan genomu, enerji metabolizması, tokluk ve iştah, büyüme, besin emilimi ve diğer birçok beslenmeyle ilgili süreçlerde etkili, çok sayıda genetik varyanta sahiptir. Genetik varyasyondan fenotipik ifadeye yansımaya anlayabilmek için bir sistem yaklaşımı kullanmanın önemi vurgulanmaktadır (10).

Genetik alt yapıya sahip rahatsızlıklardan biri laktoz intoleransıdır. Dünya nüfusunun çoğunluğunda, laktaz enzimi biyosentezi yaşla birlikte azalmaya başlar (11). İlginç olarak, Avrupa nüfusunun çoğunda, bireylerin erişkinlik döneminde, laktaz sentez yeteneğini yeniden kazandıkları görülmektedir. MCM6 genindeki varyantlar (rs4988235 ve rs182549 - C / T (-13910) ve G / A (-22018), laktaz geninin yaklaşık 14 kb ve 22 kb yukarısında bulunmaktadır ve bu SNP'ler, laktaz gen transkripsiyonunu düzenlemede fonksiyonel rol almaktadırlar (12). MCM6 geni, laktaz gen promotörünün bir güçlendiricisi (enhansör) olarak işlev görmektedir. Yaşla birlikte bu güçlendirici etkinin azalması ve laktoz intoleransı gelişmesi beklenirken, MCM6 gen varyantları taşıyan bireylerde, laktaz geninin ekspresyonunun arttığı ve dolayısıyla intoleransın gelişmediği gözlenmektedir (12,13). Yine de her iki değişken için de süt ürünleri tüketimi ile mutlak bir korelasyon yoktur. Çünkü laktoz intoleransında, diğer genetik faktörler (gen-gen etkileşimleri), protein ekspresyonundaki değişiklikler ve diyet faktörleri (süt ürünlerindeki laktoz miktarı, hazırlama yöntemi vb.) gibi birçok etken yer almaktadır.

Gen-besin etkileşiminin daha karmaşık bir örneği ise, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki mutasyonlardır. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR, folat metabolizmasında görevli önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini %30 azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda plazma homosistein düzeyi artmaktadır. Yüksek homosistein düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. İnsanda düşük folat düzeyinin, nöral tüp defektleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (14). Ancak, folat düzeyinin sağlık üzerine etkilerini belirlemek için yapılan çok sayıda genetik çalışmaya rağmen, gebelik sırasında folat alımı için genetik temelli diyet önerileri bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra, son çalışmalar

MTHFR C677T varyantı ve yüksek tansiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (14). MTHFR aktivitesi için bir kofaktör olarak görev alan riboflavin (B2 vitamini) takviyesinin, özellikle MTHFR C677T varyantı olan hipertansif bireylerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (15).

Grönland'ın Arktik bölgelerinde yaşayan bir grup yerli insan (eskimo), besin alımı ve genetik adaptasyonun bir örneği olarak gösterilmiştir. Eskimolar, diyetlerinde düşük oranda sebze, meyve ve diğer karbonhidratlar, yüksek oranda protein ve yağ tüketerek yaşamaktadırlar. Beslenme düzenlerindeki yiyecekler, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşmaktadır. Yüksek oranda yağ tüketimine rağmen, eskimolarda düşük düzeylerde kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir. Yapılan bir araştırmada (16), çalışmaya katılan neredeyse tüm Eskimolar da, yağ asitleri desaturaz (FADS) genlerinde çeşitli varyantlar bulunmuştur; ancak bu varyantlar Avrupalıların sadece % 2'sinde görülmektedir. FADS varyantları, çoklu doymamış yağ asitleri omega-3 ve omega-6'nın üretimini düşürmektedir, muhtemelen bu çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle yüksek oranda alımı dengeliyi sağlamaktadır. Bu varyantlar, LDL kolesterol seviyelerini de düşürmektedir. FN3KRP genindeki bir varyant, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda alınmasından kaynaklanan artan oksidatif strese karşı koruma ile ilişkilidir. Eskimo popülasyonunda, TBX15 geninde bulunan varyantların ise kahverengi ve beyaz adipositlerin farklılaşmasında rolleri olduğu bulunmuştur. Bu farklılaşmanın Eskimolarda, soğuk iklim adaptasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Eskimo beslenme düzeninin sağlık etkileri, popülasyonun kendine özgü genetik yapısıyla yakından ilişkilidir ve bu nedenle diğer popülasyonlara doğrudan bu diyetin uygulanması uygun değildir (17). Beslenme ve genetik arasındaki ilişkinin farklı coğrafik koşullara göre değişkenlik gösterdiği çok açık bir şekilde anlaşılmaktadır.

Obezite, genom üzerinde beslenme düzeni etkisinin en fazla gösterildiği hastalıktır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda obezite oluşumunda genetik faktörlerin yüksek oranda rol aldığı belirtilmektedir. Obezite oluşumuna etki eden genlerden biri de 'yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (FTO)'dur. FTO geni, 9 ekzon içermekte olup 16. kromozomda yer almaktadır. Özellikle birinci introndaki

varyasyonlar, beden kitle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı ve bel çevresine etki ederek tüm vücutta yağ birikmesine aracılık eder. Hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerde yüksek orandaki ekspresyonu, bu genin hipotalamik-hipofiz-adrenal aks'ta görev aldığını, vücut ağırlığının ve tokluk hissinin düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir. FTO ile ilişkili SNP'lerin iştah kontrolünde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle FTO geninin 1. intronunda yer alan rs9939609 numaralı mutasyonun, bireylerde tokluk hissinin oluşumunda bozukluğa neden olduğu ve bu kişilerde yemek yeme kontrolünün kaybolduğu belirlenmiştir (18,19, 20). FTO rs9939609 varyantın, leptin oluşumunu engelleyerek tokluk yanıtın oluşmasını engellediği ve obezite oluşumuna neden olduğu çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir (21). Claussnitzer ve arkadaşları (22), FTO rs1421085 T-C varyantının, adiposit öncü hücrelerinde, mitokondriyal termojenezi baskılayan genler IRX3 ve IRX5'in ekspresyonunu etkilediğini göstermişlerdir, bu durum adiposit öncü hücrelerinin, enerji depolayan beyaz adiposit hücrelere dönüşmesiyle sonuçlanmıştır. Bu nedenle, FTO rs1421085 varyant kişileri, obezite açısından risk grubunda görülmektedir. Diyet formüle edilirken, sağlık durumuyla ilişkili bir genetik varyantla ilgili mekanizmanın tam olarak bilinmesi ve kişiye özel beslenme oluşturulması önemlidir. Genomik teknolojisi, genetik profile özgü beslenme programı oluşturulması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Beslenme ve Transkriptomik

Transkriptom; belli bir zamanda bir hücre veya dokudaki gen transkriptlerinin (mRNA) tümünü ifade eder. Transkriptomik ise, mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelenmesidir ve bir örnekte bulunan mRNA miktarına bağlı olarak genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir (23). Bilindiği üzere tüm vücut hücrelerimizde yer alan nükleer DNA aynı olmasına karşın dokuya özgü olarak gen ekspresyonu değişkendir. Genler etkilerini, mRNA transkripsiyonu yani gen ifadesi ile ortaya çıkarırlar. Diyetle alınan besinlerin, gen ifadesi üzerine etkisi, son yıllarda çoğunlukla mikroarray teknolojisi ile gösterilmektedir. Günümüzde, transkriptomik, birçok biyolojik işlemi düzenleyebilen kodlayıcı olmayan RNA'ların varlığından dolayı özellikle önem kazanmaktadır. Genomik çalışmaların aksine, bir organizma için tek bir transkriptom yoktur, ancak her hücre için bir tane vardır ve belirli çevresel

durumlarda değişebilir. Çok sayıda kodlayıcı olmayan RNA'nın (yaklaşık 70.000) düzenleyici işlevlerinin keşfiyle, yeni bir çalışma alanı açılmıştır. Transkriptomikler, gen regülasyonundaki kontrolün son noktası olarak bilinmektedir (24). Bu derlemede, besinsel uyaranlara verilen yanıtlar gen ifadesi açısından örneklerle açıklanmaya çalışılacaktır.

Batı tipi doymuş yağ asitlerinin (SFA) yer aldığı diyet ile beslenen, abdominal yağlanması fazla olan kilolu erkek ve kadınlardan oluşan bir çalışma grubunda, tekli doymamış yağ asitlerinin (MUFA) çokça yer aldığı Akdeniz tipi bir diyet, sekiz hafta süreyle uygulanarak, gen ifadesi-transkriptom açısından değişikliklerin belirlenmesi amacıyla bir araştırma yapılmıştır. Batı tipi diyetle karşılaştırıldığında, Akdeniz tipi diyet ile beslenen kişilerde, oksidatif fosforilasyon, B hücre reseptör sinyalizasyon ve endositoz sinyalizasyonda rol oynayan genlerin ifadesi azalmıştır. Akdeniz diyeti ile beslenen katılımcıların kan örneklerinde, sekiz haftanın sonunda daha düşük proinflatuar protein konsantrasyonlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Böylece, SFA'nın, MUFA ile yer değiştirmesi sonucu, hücrelerde metabolik stresin azaldığı ve bu durumun bireylerin sağlığını iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (25).

Menopoz sonrası dönem içerisinde yer alan kadınlarda yapılan bir çalışmada, yüksek doz saflaştırılmış soya izoflavonları ile beslenmeden önce ve sonra, kan lenfositlerinden elde edilen transkriptomlar, mikroarray teknolojisi ile karşılaştırılmıştır. Postmenopozal kadınlarda, diyetle alınan soya izoflavonlarının, çok sayıda gende ekspresyon değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. En dikkat çeken gen ekspresyon değişiklikleri, artmış hücre farklılaşması, artmış cAMP sinyali, artmış steroid hormon reseptör aktivitesi ve G-protein-bağlı protein metabolizması ile ilgilidir (26). Postmenopozal kadınların metabolizmasına göre bu değişikliklerin fonksiyonel önemini özel olarak değerlendirmek için ileri çalışmalar gereklidir.

Pagmantidis ve ark.'nın sağlıklı gönüllülerde yaptığı çalışmada, orta düzeyde selenyum içeren 6 haftalık bir diyet desteğinin, özellikle protein biyosentezinde görev yapan genlerin ekspresyonunda küçük ancak saptanabilir değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (27).

Epidemiyolojik çalışmalar, brokoli gibi lahanagillere ait sebze tüketiminin kanser gelişim riskini azaltabileceğini göstermiştir. Laura M. ve ark, yaptıkları bir çalışmada, brokolide bulunan bir fitokimyasal olan sülföranın, prostat kanseri hücrelerinde anti-proliferatif ve pro-apoptotik yanıtları indüklediğini göstermişlerdir. Normal prostat epitel hücreleri, androjen bağımlı prostat kanseri hücreleri ve androjenden bağımsız prostat kanseri hücreleri, sülföran ile muamele edilerek mRNA sekanslama yapılmış ve transkriptom profilleri belirlenmiştir. Sülföran tedavisi, prostat kanseri hücrelerinde yukarı regüle edilen genlerin ekspresyonunu azaltmıştır (28). Bunlardan en önemlisi, bir transkripsiyon faktörü olan özgün protein (spesifity protein-Sp1)'dir. Sp1, hücre farklılaşması, hücre büyümesi, apoptoz, immün yanıt, DNA hasarına yanıt verme ve kromatin yeniden modellenmesi gibi birçok hücresel sürece dâhil olan bir transkripsiyon faktörüdür (29). Sp1 protein ifadesi yaşla birlikte azalır, ancak tümörlerde yüksek oranda eksprese edilir. Sp1 transkripsiyon faktörünün, çeşitli hücresel süreçlerde karsinogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28, 29). Sp1 gen ifadesinin, prostat kanseri hücrelerinde, Sülföran tedavisi ile önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Sülföran diyetle alınabilen bir antikanser ajanı olarak umut verici bir fitokimyasaldır (28).

Beslenme ve Proteomik

mRNA düzeylerinin, kodlanmış proteinin aktivitesini yansıtmaması ve post-translasyonel modifikasyonlar ile ilgili bilgi sağlayamaması proteomik alanının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Proteomik, belli bir zamanda belli bir yerde bulunan tüm proteinlerin yapılarını, yerleşimlerini, miktarlarını, translasyon sonrası modifikasyonlarını, doku ve hücrelerdeki işlevlerini, diğer proteinlerle ve makro moleküllerle olan etkileşimini sunan bir disiplindir. Genomiğin aksine dinamik bir kavram olan proteomik, farklı koşullarda hücre, doku veya vücut sıvılarındaki proteinlerin kantitatif analiz teknolojisi olarak da tanımlanabilir (30). Proteomiklerin gıda endüstrisinde araştırma potansiyeli giderek daha fazla artmaktadır. Aslında, proteomik disiplini yeterince bilinmeden önce de fenilketonüri (FKÜ) gibi hastalıklara karşı uygun diyet programları oluşturulmaktaydı. FKÜ doğumsal bir protein metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Karaciğerden salgılanan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeni ile fenilalanin

aminoasiti metabolize edilememektedir. Bu neden ile plazma fenilalanin düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmaktadır (31). Fenilalanin metabolize edilememesi bu vakalarda zekâ geriliği ve diğer nörolojik sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. FKÜ, yenidoğan beslenmesi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. FKÜ'lü bireylerin diyetlerinde fenilalanin miktarı yüksek olan et, süt ve bunların ürünleri, yumurta, kurubaklagiller, kuruyemişler çıkarılmakta, orta düzeyde fenilalanin içeren tahıllar sınırlandırılmakta, fenilalanin içeriği düşük olan sebze ve meyveler bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun olarak belirli miktarlarda verilmektedir. Bireyin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan protein ise fenilalanin içermeyen özel aminoasit karışımlarından sağlanmaktadır (32). Günümüzde, proteom analizinin, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, yaşlanma ve intrauterin fetal gerilik gibi insanlarda beslenme ile ilgili temel sorunları çözmede önemli bir rol oynaması beklenmektedir (33).

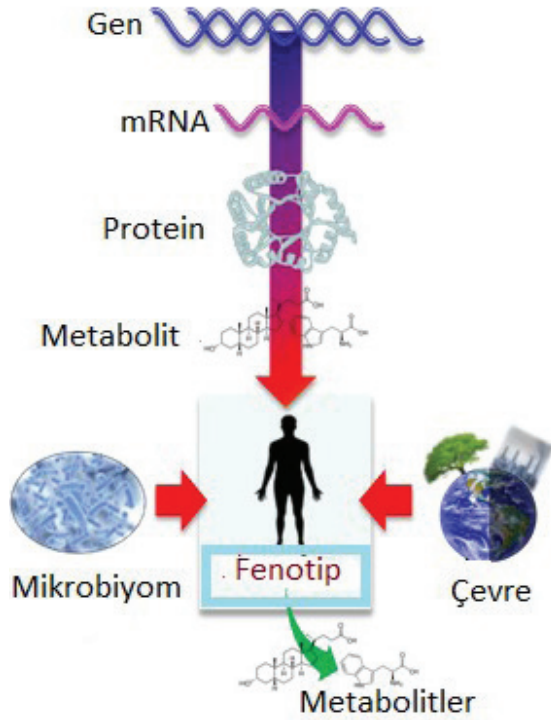
Diyabet araştırmalarında uygulanan proteomik analizlerin bir örneği, nükleer reseptör süper ailesi üyelerinden peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) protein çalışmasıdır. PPAR, lipit metabolizmasında ve enerji homeostazında rol oynayan genleri düzenleyen reseptör protein ailesidir (Transkripsiyon faktörleri). PPAR proteinlerinin üç alt tipi (alfa, beta, gama), ayrı genler tarafından kodlanır ve farklı dokular tarafından eksprese edilir (34). PPAR α , başlıca lipit metabolizması ve enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. PPAR α , adipoz doku, karaciğer, kalp, vasküler endotelial hücreler, iskelet kas hücreleri ve monosit/makrofajlarda yüksek miktarda eksprese edilmektedir (35,36). PPAR β , lipit ve glukoz homeostazı ile damar bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve hemen her dokuda eksprese edilir (37). PPAR γ , adiposit proliferasyonu, glukoz homeostazı, hücre döngüsü kontrolü, karsinogenez, ateroskleroz ve enflamasyonda önemli rolü olan düzenleyici bir proteindir. Başlıca bulunduğu dokular, adipoz doku, bağırsak, damar endoteli, ve düz kas hücresidir. PPAR- γ ekspresyonu diğer dokulara göre adipoz dokuda 20 kat daha yüksektir (37). PPAR γ ligandları, adiposit hücrelerden glukoz homeostazı üzerinde etkili olan hormonların salgılanmasını da düzenlemektedirler. PPAR γ ligantları, adipoz dokuda yağ asitlerinin depolanmasını, iskelet

kası ve karaciğer gibi adipoz olmayan dokularda ise harcanmamasını tetiklemektedir. PPAR γ agonistlerinin, insülin direnci gelişmiş bireylerde, karaciğer, çizgili kas ve yağ dokusu hücrelerinde, glukoz kullanımını artırdığı ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Tiazolidindion sınıfı ilaçlar (TZD) diyabet tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış PPAR γ agonistleridir (38, 39, 40). Beslenme ile ilgili çalışmalarda genomik ve proteomik teknolojilerinin uygulanması - hücre kültürlerinde, hayvanlarda ya da insanlarda - belirli bir besin, tedavi ya da diyete cevap veren belirli belirleyicileri (biyo-belirteçler) tanımlamak için büyük bir potansiyele sahiptir. Proteom analizi protein ekspresyonundaki değişiklikleri gösteren hedef proteinleri veya metabolik yolları bulmaya yardımcı olduğundan, bu tür çalışmalar ticari ilaç araştırmalarında özellikle kullanılmaktadır.

Beslenme ve Metabolomik

HücreSEL bilgi, genomik DNA'dan mRNA transkriptlerine çevrilir ve daha sonra proteinlere dönüştürülür. Genden proteine uzanan bu süreç, bireylerin fenotipini açıklamaya yetmemektedir. Biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleri olan metabolitler, hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı metabolik olayın işleyişi hakkında bilgi vermektedir. Molekül ağırlıkları 50-1500 Da arasında olan metabolitler; peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipitler, steroidler, ve alkaloidler gibi moleküllerdir. Metabolom, genomun son ürünüdür ve belirli bir fizyolojik durumda, hücre, doku veya organizmada bulunan metabolitlerin toplamından oluşmaktadır (Şekil 2). Metabolomik, biyoloji, kimya ve matematik içeren multidisipliner bir alandır (41). Metabolik profillemeye ile seçilen bir biyokimyasal süreçteki metabolitlerin analizi yapılabilmektedir. Metabolomik analizlerinde; serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı, lenf sıvısı, safra, gaita, tükürük gibi farklı örnek tipleri kullanılabilir. Tüm metabolitlerin ayrıntılı ve kantitatif ölçümü, hastalık teşhisi veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada en ideal yöntemdir. Metabolomik teknoloji ile sadece hastalık tanısı değil, aynı zamanda kökeni de ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. Genomik, transkriptomik ve proteomik çalışmalar sonuç odaklıyken, metabolomik çalışmalar neden-sonuç ilişkisi odaklıdır (42).

Metabolomik teknoloji ile aydınlatılmaya çalışılmış hastalıklardan biri non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'dir. Karaciğerde, alkol dışı nedenlere bağlı olarak gelişen aşırı yağlanma, NAFLD olarak tanımlanır. Tedavi edilmediğinde inflamasyon ve hücreSEL hasarın eklenmesi non-alkolik steatohepatit (NASH) sendromuna yol açar. Bu süreç, siroz ve hepatoselüler karsinom da dâhil olmak üzere daha ileri düzeyde karaciğer hastalıklarına neden olabilir (43). Yapılan araştırmalar neticesinde, Patatin benzeri fosfolipaz 3 (PNPLA-3) gen polimorfizminin karaciğer yağlanmasına neden olduğu gösterilmiştir. PNPLA3 geni, yağ hücrelerinde (adipositler) ve karaciğer hücrelerinde (hepatositlerde) bulunan bir triaçilgliserol lipaz kodlamaktadır. Enzimin fonksiyonu iyi anlaşılammıştır, ancak adipositlerin gelişimini düzenlemeye yardımcı olduğu, hepatosit ve adiposit hücrelerde lipogenezis - lipoliz olaylarına katıldığı düşünülmektedir (43). Çalışmalar, insanlarda PNPLA3 geninin aktivitesinin açlık dönemlerinde azaldığını ve beslenmeden sonra arttığını göstermiştir (44). PNPLA3 geninde polimorfizm taşıyan bireylerde, lipoliz aktivitesinin azaldığı ve bununla birlikte yağ kütlelerinde artış olduğu görülmektedir (45). Son çalışmalar, polimorfik PNPLA3 nedeniyle oluşan NAFLD hastası kişilerin, insülin direnci ve tip 2 diyabetten nispeten korunmuş olduğunu, PNPLA3 polimorfizmden bağımsız olarak gelişen NAFLD hastalarının ise gelecekte diyabet riskinin yüksek olduğunu öngörmektedir (44, 45). Metabolik profil çalışmaları neticesinde, insülin direnci gösteren NAFLD hastalığı, doymuş yağ asitleri ve seramidlerin karaciğerde depolanması ile ilişkili iken, PNPLA3 polimorfizmi taşıyan NAFLD hastası kişilerde, bu lipidlerin daha düşük seviyelerde olduğu ve çoklu doymamış yağ asitleri miktarının arttığı gözlemlenmiştir (46). Metabolik NAFLD hastası grup, kardiyovasküler hastalıklar açısından da büyük risk altındadır. Metabolomik profil, aynı hastalık grubunda yer alan kişilerin, hastalığın nedenine göre farklı beslenme düzenlerinin oluşturulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2. Metabolitler, genomun son ürünüdür ve mikrobiyom - çevre ile birlikte fenotipi oluşturur.

(kaynak:http://www.metabonews.ca/Nov2013/MetaboNews_Nov2013.htm)

Gıda türevli metabolitler; genler, proteinler, enzimler ve mikroçevreyle etkileşim halindedir ve üç ana mekanizma ile hücre metabolizmasını etkilerler.

1-Besin metabolitleri; DNA, proteinler ve polisakkaritler gibi büyük makromoleküllerin ve hücre zarlarının yapı taşlarını oluştururlar. Bu nedenle, çeşitli metabolitlerin biyoyararlılığı ve kompozisyonu, büyük makromoleküllerin kimyasal-fiziksel özelliklerini doğrudan belirlemektedir. Örneğin, belirli yağ asitleri ile zenginleştirilmiş bir diyetle beslenen hayvanların, nöral hücre membranları kompozisyonunun değişebildiği gösterilmiştir. Değişen membran kompozisyonu, membranların şeklini ve esnekliğini, iyon kanalları gibi intramembran proteinlerin işlevini, sonuçta nöro-transmisyonu ve beyin gelişimini etkilemektedir (47, 48, 49).

2- Besin metabolitleri, enerji kaynağı oluşturabilirler ya da enerji metabolizması yollarını düzenleyebilirler. Örneğin hücrede enerji gerektiğinde, beslenme ile alınan glukoz, substrat olarak glikolize girer, sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon yollarının ardından nükleotid adenosin trifosfat (ATP) gibi enerji açısından zengin metabolitlerin oluşumuna neden olur. Sistemde fazla miktarda ATP olduğu zaman ise beslenme ile alınan şeker, yağ asidi sentezi için yönlendirilir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, yüksek fruktozlu mısır şurubu gibi şeker açısından zengin yiyecek ve içeceklerin, diyabet, karaciğerde yağlanma ve nihayetinde kronik iltihaplı karaciğer hastalıklarına yol açtığına dair güçlü kanıtlar sağlamaktadır (50).

Bir başka beslenme metaboliti olan B-kompleksi vitaminleri, enzimlerin katalitik aktivitelerini modifiye etmek ve/veya fonksiyonlarına yardımcı olmak için kofaktörler olarak görev alabilirler. Örneğin, bir kofaktör olan tiamin pirofosfat, glikoliz ve sitrik asit döngüsünün birleşiminde kompleks piruvat dehidrogenaz aktivitesi dahil olmak üzere birçok biyokimyasal reaksiyonu katalize eden bir tiamin (vitamin B1) türevidir. Benzer şekilde, yağ asitleri sentezinde, asetil-koenzim A (CoA) karboksilaz aktivitesi için biyotin (B7 vitamini) gerekmektedir (50).

3- Hücre metabolizmasını etkileyen son mekanizma ise, besinsel metabolitlerin sinyalleşme habercileri olarak hareket etmeleridir. Örneğin metabolit yağ asitleri, sitozolik / nükleer reseptörleri veya membrana bağlı G protein ile bağlanmış reseptörleri aktive edebilir ve biyokimyasal sinyalleri iletebilirler. Ayrıca metabolitler, nükleik asitleri, proteinleri ve enzimleri değiştirebilirler (51, 52). Bu şekilde, gen ifadesini değiştirebilir ve hatta genetik kodumuzu yeniden programlayabilirler.

Yukarıda sözü edilen üç genel mekanizmaya ek olarak, bazı besin metabolitleri, antioksidan olarak hareket eder ve oksidasyonun neden olduğu hasardan hücreyi temizleyerek, hücre metabolizmasını kontrol ederler. Besinlerden sağladığımız antioksidanlar, serbest radikaller, peroksitler, metaller ve oksijen ile etkileşime girerek, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve hücrenin tüm bileşenlerine zarar verebilecek oksidatif stres sinyalinin yayılmasını önlerler (53).

Özetle, besin metabolitlerinin hücresel düzeyde genler, proteinler, enzimler ve mikro-ortamlar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması, hücre işlevlerini düzenlemek ve genel sağlığı iyileştirmek amacıyla doğru bir diyet tasarımı yapabilmek için çok büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, insan vücudundaki besin bileşenlerinin metabolizması çoğu zaman birden çok organda ortaya çıkar. Gıda bileşenlerinin çoğu, yutulduktan sonra, gastrointestinal kanalda mikrobiyom, enterositler veya her ikisi tarafından emilir. Bu bileşenlerin çoğu veya bunların metabolitleri daha sonra karaciğere geçer, buradan vücudun çeşitli dokularına iletilmek üzere kana geçerler. Farklı hücre tipleri, gıda bileşenlerini çeşitli yollarla metabolize edebilir ve daha sonra bu bileşikler, idrarda görünebilirler (53). Vücudun çeşitli dokularında metabolitleri taramaya yönelik bütünsel, çok organlı sistem yaklaşımı, insanlarda belirli bir metabolitin metabolizmasını anlamak için gereklidir. Metabolomik, insanlarda beslenmeye yönelik araştırmalarda yeni biyobelirteçlerin tanımlanması ile birlikte çok önemli bir alan haline gelecektir.

Beslenme ve Epigenomik

DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ifadesini çeşitli modifikasyonlarla değiştiren mekanizmalara epigenetik denilmektedir. Epigenetik kalıplar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve transkripsiyon sonrası seviyede mikro RNA'larla düzenlenmeyi içermektedir (54,55). Epigenetik patern, prenatal dönemde oluşturulur ve normalde bireyin tüm yaşamı boyunca korunur, ancak kimyasal ajanlar, beslenmedeki değişiklikler gibi çevresel faktörlerle değiştirilebilir. Fertilizasyonun hemen ardından, paternal genomda hızlı bir demetilasyon ve histon modifikasyonları görülür. Maternal genomda ise kademeli bir demetilasyon görülür ve sonuçta yeni bir embriyonik metillenme paterni oluşturulur. Epigenetik paternlerde meydana gelebilecek dalgalanmalar konjenital bozukluklara, multisistem pediatrik sendromlara ya da sonradan ortaya çıkabilecek kanser ve nörodejenerasyonlara yakınlık sağlayabilir (56, 57). Besin maddeleri, hücre içi sinyal yollarını değiştirebilen ve modifiye eden epigenetik değişikliklere katılırlar. Epigenetik çalışmalar, gebelik sırasında beslenme kısıtlamasının, nesildeki metabolik bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir. Gebelikte açlık dönemi ve süresi, bebeğin fenotipine bazı bozukluklar olarak yansımaktadır. Bu konuda en

önemli yol gösterici, '1944'teki Hollanda kıtlığı' üzerine yapılan araştırmalardır. 1944 yılında 2.Dünya savaşı nedeniyle Hollanda'da yaşanan kıtlığın, bu dönemde gebeliklerini geçiren kadınlar ve bebekleri için farklı etkileri olmuştur. Yapılan araştırmalar, gebeliklerinin ilk üç ayından sonra açlığa maruz kalan kadınların, önemli ölçüde düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğurduklarını, ancak gebeliğin sadece ilk üç ayında açlığa maruz kalan kadınların ise normal doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getirdiklerini göstermektedir. Bununla birlikte, gebeliğin erken döneminde (ilk 3 ay) açlık, bebeğin erişkinlik dönemine geldiğinde, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskinin diğer gruba göre daha yüksek olmasına neden olmuştur. Açlığa yalnızca gebeliğin ilk 3 ayından sonra maruz kalan kadınların çocukları, yaşamları boyunca kilo bakımından zayıf olmaya devam etmişlerdir. Hatta kıtlık öncesi ve sonrası doğanlara göre daha düşük oranlarda obezite riskleri vardır (57,58). Hollanda kıtlık grubu ile yapılan çalışmalar, iki önemli bulgu ortaya çıkarmıştır. Birincisi, beslenme düzeninin epigenetik değişikliklere neden olabilemesi için embriyonik gelişim sırasında kritik bir zaman vardır. İkincisi ise, oluşan epigenetik modifikasyonlar soylara aktarılır (59).

Yetişkinlik döneminde de beslenme düzenimiz epigenetik değişimlere yol açmaktadır. Üzüm, soya fasulyesi ve yeşil çayda bulunan resveratrol, genistein gibi maddeler tüketildiğinde metilasyonu değiştirerek, tümör supresör genlerin işleyişine destek olmaktadır (60, 61). Elmada bulunan klorojenik asit, floridzin, kateşin, epikateşin, rutin gibi metabolitlerin, leptin promotöründeki, iki CpG bölgesinin metilasyonunu azaltarak, kilo alımını engellediği bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada, kahve tüketen kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin, kahve tüketmeyen hastalara oranla ilerleyen süreçte daha az siroz ve hepatosellüler karsinom olma riski olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kahve tüketen kişilerin, içmeyenlere göre kanser riski % 13-18 daha düşük bulunmuştur (63). Kafeinli ve kafeinsiz kahvenin sağlık üzerindeki etkileri benzer olduğu için, kahvenin anti kanser etkileri klorojenik asit ve kafeik asit gibi polifenollerle ilişkili görünmektedir. Her iki bileşik de, DNA'daki epigenetik metil izlerini değiştirir (64). Sonuç olarak, besin maddelerinin ve biyoaktif gıda bileşenlerinin, farklı gen ifade şekillerine yol açan epigenetik değişiklikler yoluyla genom ile etkileşime girdiği açıktır. Çok sayıda

hastalığı önleme ve tedaviye destek için epigenetik profile uygun beslenme düzeni oluşturulması yakın gelecekte mümkün olacaktır.

Beslenme ve Mikrobiyota

İnsan kolonik mikrobiyotası, büyük ve karmaşık bir mikrobiyal topluluktur. Herhangi bir bireyin bağırsaklarında yaklaşık 1000'den fazla bakteri türü tespit edilmiştir (65). Bir insanın bağırsak mikrobiyotasının yaklaşık 3 milyon genden oluştuğu belirlenmiştir ve bu durumda bağırsak mikrobiyotası genom topluluğu, insan genomundan 150 kat daha büyüktür (66). Bağırsak mikrobiyotası, polisakkaritlerin parçalanması, polifenollerin ve vitaminlerin sentezlenmesi işlemlerinde görev alan fakat insan genomu tarafından kodlanmayan bazı enzimleri sağlayarak metabolizmaya önemli katkıda bulunur. Sağlıklı ve hasta bireylerin fekal mikrobiyotalarını karşılaştıran çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), irritabl bağırsak sendromu (IBS), kolon kanseri ve antibiyotik ile ilişkili diyare gibi bir dizi gastrointestinal hastalığın etiyolojisi ve/veya gelişiminde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotalarının hem bileşimi hem de çeşitliliği, metabolik sendrom, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluğun gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (67,68).

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığında oynadığı kritik rol, özellikle beslenme metabolizmasıyla ilişkisini tanımlamak için araştırmaları teşvik etmiştir. Bir çalışmada, bağırsak mikrobiyota profili, 800 katılımcı grubunun tümünün dışkı örneklerinde 16S rRNA ve metagenomik sekanslama ile yapılmıştır. Farklı özelliklere ve fonksiyonlara sahip çok sayıda mikrobiyomun, yemek sonrası glukoz yanıtı analiz edilmiştir. Değerlendirmeler neticesinde oluşan algoritmaya göre, 21 faydalı ve 28 faydalı olmayan mikrobiyom ortaya konmuştur. Örneğin, Eubacterium rectale bakteri sayısının çok olması yararlı, oysa Parabacteroides distasonis bakteri sayısının çok olması ise yararsız olarak nitelendirilmiştir (69).

Çok sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının beslenme düzeni ile değişebildiğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının beslenmedeki yerini vurgulayan örneklerden bazıları, kırmızı et

tüketimiyle, ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardır (70,71). Bu çalışmalarda, kırmızı et tüketiminden sonra bağırsak mikrobiyota metabolizması ile üretilen trimetilamin (TMA) ve proatrojenik metabolit trimetilamin-N oksit (TMAO)'in, insan ve farelerde plazma düzeylerinde arttığı ve bu durumun ateroskleroz riskinin artması ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Kırmızı et tüketimini azaltmayı, genel bağırsak mikrobiyal düzeni için tavsiye eden bu çalışmalar, aynı zamanda kırmızı et tüketimi ve mortalite arasındaki ilişkinin bir dereceye kadar mikrobiyota türevli metabolitlere bağlı olabileceğini ortaya koymuştur (71,72). Başka bir araştırmada, tatlandırıcı tüketimindeki artışın, hassas bağırsak mikrobiyotası olan bireylerde glikoz intoleransı gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir. Ancak, kullanılan yüksek tatlandırıcı dozu ve sınırlı sayıda katılımcı (n = 7) göz önüne alındığında, verilen sonuçlar hala tartışmalıdır (73).

Özetle yeni bulgular, mikrobiyota ve beslenme arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin değişmesi ve bununla birlikte bazı hastalıkların gelişimi, hem gen-diyet etkileşimleri hem de besin tüketimini içerisine alan geniş bir çerçeve de incelenmelidir.

Sonuç

Besin maddeleri ve biyoaktif gıda bileşenleri, farklı hücrel mekanizmalar kullanarak gen yapısını ve/veya gen ifadesini değiştirmektedir. Nutrigenomik, bireyler arasındaki genetik farklılıkların, diyetle verilen yanıtı nasıl değiştirdiğini ve bireyler arasında besin gereksinimleri yönünden oluşan farklılıkları anlamamızı sağlamıştır. Gen-diyet etkileşimi çözümlendikçe, çok sayıda kompleks ve kronik hastalığı önleyebilmek veya hastalıkların etkilerini azaltabilmek için uygun beslenme reçeteleri oluşturulacaktır. Besin bileşenlerinin insan vücudundaki etkisi, “omik” disiplinleri olan genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve epigenomik teknolojileri tarafından incelenmektedir. Nutrigenomik disiplinini oluşturan bu teknolojiler ve mikrobiyota sayesinde kişiye özgü beslenme profillerinin oluşturulması ve uygulanması mümkün olacaktır. Beslenme stratejilerinin tasarlanması, bazı yiyecek bileşenlerinin kişiye özel olumlu ya da olumsuz etkilerinin belirlenmesi, doktorlar, beslenme uzmanları ve diğer sağlık profesyonellerinin bir arada çalışarak bireylere sunacağı bir alan olacaktır.

Bununla birlikte, günümüzde nutrigenomik teknolojinin uygulanması için yeterli bilimsel verinin mevcut olup olmadığı konusunda bazı etik sorular vardır: Nutrigenomiğin, halk sağlığı açısından ne gibi etkileri olabilir? Uygulanması için yeterli bilimsel geçmişi ve kanıtları var mı? Omik teknolojiler, kişiye özgü beslenmenin uygulanmasına pratik çözümler sunabilir mi? Nutrigenomik alanının ilerleyebilmesi için bu soruları çözümlemesi gerekmektedir. Organizma çok karmaşık bir biyolojiye sahiptir ve bu nedenle beslenme önerisinde bulunurken, çeşitli dokularda meydana gelecek çoklu biyolojik süreçleri ve aynı zamanda bu süreçlerde besin bileşenlerinin çevresel faktörler ile gireceği etkileşimleri de düşünmek gerekmektedir. Sistem biyolojisi temelli yaklaşım, insanların sağlık hedeflerini karşılamasına yardımcı olmak için en doğru yol olarak görünmektedir. Omik teknolojilerini kullanarak, biyobelirteç olabilecek yeni gıda bileşenlerini tespit etmek ve sağlıkta kullanılabilir hale getirmek nutrigenomik alanının en önemli hedefi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kauwell GPA. Emerging Concepts in Nutrigenomics: A preview of what is to come. *Nutr Clin Pract* 2005;20:75-87.
2. Simopoulos AP. Genetic variation and dietary response: nutrigenetics/nutrigenomics. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11:117-128.
3. Martin KR. Using nutrigenomics to evaluate apoptosis as a pre-emptive target in cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:438-46.
4. Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;88:582-6.
5. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med* 2010;235:785-95.
6. Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutat Res* 2007;622(1-2):19-32.
7. German JB, Roberts MA, Watkins SM. Personal metabolomics as a next generation nutritional assessment. *J Nutr* 2003;133:4260-66.
8. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
9. Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, Smith JD, Kruglyak L, Nickerson DA. Additional SNPs and linkage-disequilibrium analyses are necessary for whole-genome association studies in humans. *Nat Genet* 2003;33:518-521.
10. Burton H, Stewart A. Report of a workshop hosted by The Nuffield Trust and organized by the Public Health Genetics Unit on 5 February 2004. *The Nuffield Trust* 2005;1-26.

11. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020–8035.
12. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233–237.
13. Mathieson I, Lazaridis I, Rohland N, et al. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature* 2015;528:499–503.
14. Levin BL, Varga E. MTHFR: addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J Genet Couns* 2016;25:901–911.
15. Wilson CP, McNulty H, Ward M, et al. Blood pressure in treated hypertensive individuals with the MTHFR 677TT genotype is responsive to intervention with riboflavin: findings of a targeted randomized trial. *Hypertension* 2013;61:1302–1308.
16. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349:1343–1347.
17. Ommen B, Broek T, Hoogh I, Erk M, Someren E, Rouhani-Rankouhi T, Anthony JC, Hogenelst K, Pasma W, Boorsma A, Wopereis S. Systems biology of personalized nutrition. *Nutrition Reviews* 2017;75(8):579–599
18. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, Kozlosky M, Elliott C, Ranzenhofer LM, Roza CA, Yanovski SZ, Yanovski JA. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1483–8.
19. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O’Rahilly S, Plomin R. Obesity Associated Genetic Variation in FTO Is Associated with Diminished Satiety. *Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3640–3643.
20. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, Hou D, Lindpaintner K, Liu L, Mi J, Wang X. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet* 2010;11(107):1-8.
21. Grimm ER, Steinle NI. Genetics of Eating Behavior: Established and Emerging Concepts. *Nutr Rev* 2011;69:52–60.
22. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med* 2015;373:895–907.
23. Başaran E, Aras S, Cansaran-Duman D. Genomik, Proteomik, Metabolik Kavramlarına Genel Bakış ve uygulama Alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2010;67(2):85-96.
24. Herrera-Marcos LV, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2017; 9;9(5).
25. Van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, de Groot LC, de Vries JH, Muller M, Afman LA. Consumption of a high monounsaturated fat diet reduces oxidative phosphorylation gene expression in peripheral blood mononuclear cells of abdominally overweight men and women. *J. Nutr* 2012;142:1219–1225.
26. Niculescu MD, Pop EA, Fischer LM, Zeisel SH. Dietary isoflavones differentially induce gene expression changes in lymphocytes from postmenopausal women who form equal as compared with those who do not. *J Nutr Biochem* 2007;18:380–390.
27. Pagmantidis V, Meplan C, van Schothorst EM, Keijer J, Hesketh JE. Supplementation of healthy volunteers with nutritionally relevant amounts of selenium increases the expression of lymphocyte protein biosynthesis genes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:181–189.

28. Beaver LM, Buchanan A, Sokolowski EI, Riscoe AN, Wong CP, Chang JH, Löhr CV, Williams DE, Dashwood RH, Emily H. Transcriptome analysis reveals a dynamic and differential transcriptional response to sulforaphane in normal and prostate cancer cells and suggests a role for Sp1 in chemoprevention. *Mol. Nutr Food Res.* 2014;58:2001–2013.
29. Safe S, Imanirad P, Sreevalsan S, Nair V, Jutooru I. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;7:759-69.
30. Barnouin K. Guidelines for experimental design and data analysis of proteomic mass spectrometry-based experiments. *Amino Acids* 2011;40:259-260.
31. Prasad C, Dalton L, CDE R, Levy H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. *Nutr Research* 1998;18:391-402.
32. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları; 2000.
33. Wang J, Lawrence DL, Dangott J, Guoyao W. Proteomics and Its Role in Nutrition Research. *The Journal of Nutrition* 2006;136:1759–1762.
34. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-336.
35. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocytederived macrophages. *J Biol Chem* 1998;273:25573-25580.
36. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature* 1998;393:790-793.
37. Braissant O, Fougère F, Scotto C, Dauca M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- α , - β , and - γ in the adult rat. *Endocrinology* 1996;137:354-366.
38. Semple RK, Chatterjee VKK, O’Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006;116:581-589.
39. Rangwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-336.
40. Şenol ŞP, Tunçtan P. Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü. *MÜSBED* 2015;5(4):247-258.
41. Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metabolism* 2017;25:43–56.
42. Giuseppe A, James L. An Emerging Role for Metabolomics in Nutrition Science. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:181–200.
43. Lallukka S, Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2016;30:385–395.
44. Krawczyk M, Portincasa P, Lammert F. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:369-79.
45. Smagris E, BasuRay S, Li J, Huang Y, Lai KM, Gromada J, Cohen JC, Hobbs HH. Pnpla3^{1148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology* 2015;61:108–118.
46. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;64:1167–1175.

47. Rapoport SI, Ramadan E, Basselin M. Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2011;96:109–113.
48. Connor WE, Neuringer M, Lin DS. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *Lipid Res* 1990;31:237–247.
49. Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L. Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* 1996;31:183–187.
50. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:101–106.
51. Sassone-Corsi P. When metabolism and epigenetics converge. *Science* 2013;339:148–150.
52. Ong TP, Perusse L. Impact of nutritional epigenomics on disease risk and prevention: introduction. *Nutrigenet Nutrigenomics* 2011;4:245–247.
53. Astarita G, Langridge J. An Emerging Role for Metabolomics in Nutrition Science. *Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:181–200.
54. Oliver SS, Denu JM. Dynamic interplay between histone H3 modifications and protein interpreters: emerging evidence for a “histone language”. *Chem biochem* 2011;12:299–307.
55. Choi SW, Friso S. Epigenetics: a new bridge between nutrition and health. *Adv Nutr* 2010;1:8–16.
56. Jimenez-Chillaron JC, Diaz R, Martinez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S, Plösch T. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012;94:2242–2263.
57. Sawicka A, Seiser C. Histone H3 phosphorylation: a versatile chromatin modification for different occasions. *Biochimie* 2012; 94:2193–2201.
58. Rooij WH, Sr, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:16881–16886.
59. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82:485–491.
60. Stefanska B, Rudnicka K, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Hypomethylation and induction of retinoic acid receptor beta 2 by concurrent action of adenosine analogues and natural compounds in breast cancer cells. *Eur J Pharmacol* 2010;638:47–53.
61. Stefanska B, Salame P, Bednarek A, Fabianowska-Majewska K. Comparative effects of retinoic acid, vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells. *Br J Nutr* 2012;107:781–790.
62. Boque N, de la Iglesia R, de la Garza AL, et al. Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:1473–1478.
63. Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and nonalcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *Gastroenterol Hepatol* 2014;29:435–441.
64. Rajavelu A, Tulyasheva Z, Jaiswal R, et al. The inhibition of the mammalian DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) by dietary black tea and coffee polyphenols. *BMC Biochem* 2011;12:16.
65. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev* 2014;38:996–1047.

66. Zhang Q, Raoof M, Chen Y et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104–107.
67. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:594–599.
68. Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* 2016;65:330–339.
69. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015;163:1079–1095.
70. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576–585.
71. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, Wu Y, Hazen SL. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *Engl. J. Med* 2013;368:1575–1584.
72. Zmora N, Zeevi D, Korem T, Segal E, Elinav E. Taking it Personally: Personalized Utilization of the Human Microbiome in Health and Disease. *Cell Host Microbe* 2016;19:12–20.
73. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181–186.

Patch Clamp Yönteminin Biyofiziksel Prensibi ve Tıpta Kullanımı

Dilek DÜZGÜN ERGÜN¹, Şefik DURSUN²

Öz

Patch clamp tekniği, özel bir mikroelektrot aracılığı ile hürelere temas ederek, hücre membran potansiyelinin istenen değere kenetlenmesi ile membrandan geçen iyonik akım değişiminin ya da akım kenetlenerek hücre membran potansiyel değişiminin kaydedildiği elektrobiyofiziksel bir ölçüm yöntemidir. Çalışmanın amacına göre; hücre üzerinde kayıt, tüm hücre kaydı, dışı dışarıda kayıt ve içi dışarıda kayıt olmak üzere dört farklı patch clamp uygulaması vardır. Kalsiyum (Ca^{2+}), magnezyum (Mg^{2+}), sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) gibi iyonların hücre membranından hücre içine girmesi sonucunda hücre içinde bu iyonların, özellikle Ca^{2+} iyonunun konsantrasyonunun artışı ya da azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan hastalıkların oluşum mekanizmasının araştırılmasında patch clamp tekniği büyük önem taşımaktadır. Hücre hatlarında ve primer hücre kültürlerinde iyon kanallarından geçen iyonik akım değişimlerinin analiz edilmesi, aritmi, diyabet, epilepsi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığın tedavisi amacı ile iyon kanallarının aktivatör ve inhibitörlerinin araştırılmasında patch clamp tekniği kullanım alanı bulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Elektrobiyofizik, iyon kanalları, voltaj clamp, patch clamp.

Biophysical Mechanisms and Medical Usage of Patch Clamp Technique

Abstrach

Patch clamp technique is an electrobiophysical measurement method in which the ionic current passing through the membrane is recorded by the desired value clamping of the cell membrane potential, or the membrane potential change is recorded by clamping the current value, by contacting the cells with a special microelectrode. For the purpose of the study; there are four different patch clamp applications: cell attached-on cell recording, whole-cell recording, outside-out recording, and inside-out recording. Patch clamp technique has an important role in the investigation of epidemiology of diseases that are caused by the decrease or increase of the concentrations of calcium (Ca^{2+}), magnesium (Mg^{2+}), sodium (Na^+) and potassium (K^+) ions in the cell. Patch clamp technique is used for the analysis of ionic current changes in ion channels in cell lines and primary cell cultures and the investigation of activators and inhibitors of ion channels for the treatment of many diseases such as arrhythmia, diabetes, epilepsy and cardiovascular diseases.

Keywords: *Electrobiophysics, ion channels, voltage clamp, patch clamp.*

¹ Dr. Dilek DÜZGÜN ERGÜN, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta: dilekergun@aydin.edu.tr

² Dr. Şefik DURSUN, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi Bölümü, İstanbul

Hastalıkların Moleküler Mekanizmalarının Araştırılmasında Patch Clamp Tekniği

Hücreler, canlı organizmanın temel birimlerini oluşturur ve organizmanın çeşitli fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde hücre membranında bulunan reseptörler ve iyon kanalları ile gerçekleşen hücreler arası iletişim önemli rol alır (1-5). Sinir ve kas gibi uyarılabilir hücrelerde, iyon kanallarından iyonların ekstrasellüler-intrasellüler ortamlara geçişi sonucunda aksiyon potansiyeli, nörotransmitter salınımı ve kas kasılmasına yol açan elektriksel sinyaller oluşur. Ayrıca iyon kanalları kardiyovasküler sistemde kalp atımı, ağrı ve sinir sisteminde sinyal iletimi gibi pek çok mekanizmada hayati role sahiptir. Uyarılamayan hücreler ise, hormonal sekresyon, immün hücre duyarlılığı, hücre döngüsü ve iyon geçişi iyon kanalları aracılığı ile gerçekleşir (4-9). İlaç araştırmalarının yaklaşık % 50'sini G protein-bağlı reseptörler ile birlikte iyon kanalları oluşturmaktadır. Günümüzde aritmiler, diyabet, epilepsi, kardiyak hastalıklar, kistik fibroz gibi iyon kanal eksikliği ile direkt ilişkilendirilen yaklaşık 30 "kanalopati" tanımlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve epilepsi başta olmak üzere pek çok hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için hücreler arasındaki sinyal iletimini anlamak ve iyon kanallarının aktivatör/inhibitör mekanizmalarını araştırmak büyük önem taşımaktadır (5, 8, 10, 11).

Patch clamp teknolojisi, hücrelerin elektriksel değişimlerini, hücre membranında bulunan iyon kanallarının yapılarını, açılıp-kapanmalarını, geçirgenliklerini, dinamiğini ve farklı nörotransmitter ve kimyasal ajanlara verdikleri cevapları, hücre membran potansiyeli değişimini, kapasitansını ve sinyal iletimini analiz etmek amacı ile biyofizik, fizyoloji, farmakoloji ve nöroloji başta olmak üzere pek çok multidisipliner alanda yapılan araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 5, 7, 12).

Elektrobiyofiziksel Tarihçe ve Kayıt Türleri

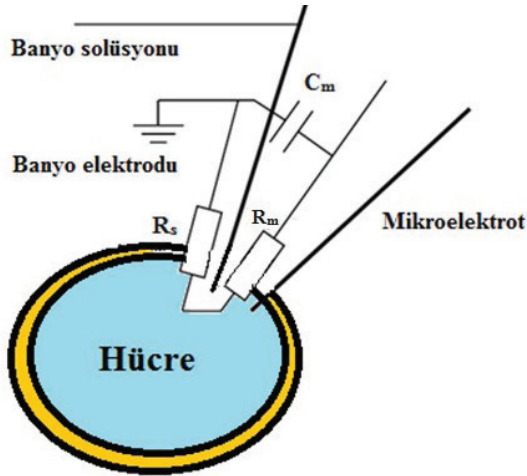
Elektrobiyofiziksel tariheye bakacak olursak, patch clamp tekniğinin geliştirilmesi uzun zaman almıştır ve öncesinde hücre özellikleri ve kayıt türlerine bakmak gerekir. Hücreler ve çoğu hücre içi organellerin bileşenleri nanoskala boyutundadır. Endoplazmik retikulum, nükleus, mitokondri membranı, golgi aygıtı, mikrotübüller, aktin ve

miyozin filamentleri gibi bütün hücresel yapılar sadece elektron mikroskobu veya 100 nm'den daha düşük oranda detaylı çözünürlük sağlayan teknikler ile görüntülenebilir (9-12). Hücre membranı, hücre sitoplazmasını içinde bulunduğu ekstrasellüler ortamdan 10 nm'lik bir yapı ile ayırır. Çift katlı lipid tabakasından oluşan hücre membranı, bu tabakaya gömülü halde çeşitli hücre tanınma fonksiyonlarında görevli olan proteinler içerir. Bu hücre fonksiyonların pek çoğu sitoplazma ve hücre fonksiyonların değişiminde rol oynayan iyon kanallarından hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında iyon geçişi sonucunda gerçekleşir. İyon kanalları voltaja bağımlı, mekanik strese duyarlı ya da intrasellüler - ekstrasellüler ligand kapıları sayesinde farklı iyonlara seçici-geçirgenliğe sahiptirler ve iyon kanallarından iyon geçişi sonucunda, hücre membran potansiyeli ve ekstrasellüler ortam pH'ı değişir. Hücre membranının elektrobiyofiziksel özellikleri ve iyon kanallarından geçen akımların araştırılmasının temeli olarak; aksiyon potansiyelinin kaydedilmesi kabul edilmektedir. İlk defa cam mikroelektrot kullanarak hücre içi aksiyon potansiyelinin kaydedilmesi 1939'da Hodgkin grubu ve sonrasında 1940 yılında Cole ve Curtis grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Hücre içi aksiyon potansiyelinin kaydedilmesinden sonra, hücre membranından geçen iyonik akımların ölçülmesini sağlayan tek yöntem olan *Voltaj Clamp Tekniği* Hodgkin grubu tarafından keşfedilmiştir ve bu keşif ile 1963 yılında Nobel ödülü almışlardır (9, 12-14). Hodgkin grubundan Katz, diğerlerinden farklı olarak hücre membranının tam olarak homojen bir yapıya sahip olduğunu ifade eden iletkenlik artışı modeli yerine, iyon kanalı aktivitesinin etkin olduğu hipotezini savunmuştur. Bu yüzden, çalışma ekibinden ayrılarak nöromusküler kavşak ile ilgili çalışmalara yoğunlaşmıştır; bu teorisini ispatlayarak 1970 yılı Nobel ödülünü almıştır. Katz'ın öğrencilerinden Bert Sakmann ile Erwin Neher, Katz'ın teorisini geliştirerek iyon kanallarına ait birim iletkenliği kaydetmek amacı ile, cam mikroelektrotları kas dokusuna temas ettirip küçük bir alanda tek bir iyon kanalını izole etmişlerdir. Fakat, iyon akımı çok küçük olduğu için, mikroelektrot kenarında meydana gelen sızıntı akımının elektronik gürültü içinde kaybolmasıyla gürültüden izole edilmiş bir kayıt alınması başılamamıştır. Neher, sızıntı akımını yok etmek için mikroelektrot içine negatif basınç uygulayarak

ilk kez tek iyon kanalından iyonik akım kaydını başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir. Bu tekniği "**Patch Clamp Tekniği**" olarak adlandırdılar ve bu çalışmalarıyla Neher ve Sakmann 1991 yılı Nobel Tıp ödülünü almışlardır (10, 13, 15).

İntrasellüler Kayıt

Patch Clamp sistemine geçmeden önce, elektrobiyofiziksel kayıt yöntemlerinin temeline basit bir örnek olarak, intrasellüler kayıt verilebilir. İntrasellüler kayıt, cam mikroelettrot yardımı ile hücre membranının içine girilerek gerçekleştirilir. Hücre membranının her iki tarafında; birisi intrasellüler diğeri ekstrasellüler ortamda bulunan ve birbirleri ile temastaki iki mikroelettrot yardımıyla hücre membran potansiyeli doğrudan ölçülebilir. Mikroelettrot ile hücre içine girilmesi sonucunda oluşabilecek hücre membran hasarını en aza indirmek için ucu sivri ve uç çapı nanometre boyutunda olan cam mikroelettrot kullanılması gerekir. Mikroelettrodun hem elektriksel iletkenliği hem de mikroelettrot içindeki solüsyon ile sitoplazmanın etkileşiminden dolayı mikroelettrot uç çapı belirli sınırlar arasında tutulmalıdır (13, 15-17).



Şekil 1: Hücre-mikroelettrot sistemi (11).

R_s ; Sızıntı direnci, R_m ; Mikroelettrot direnci, C_m ; Mikroelettrot kapasitansı.

Voltaj Clamp Yöntemi

Hücre membranından akım ya da voltaj kaydı amaçlandığında kullanılan biyofiziksel kayıt yöntemlerinde çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır:

Birincisi, hücrelerin nanoskala boyutunda olmasından dolayı ortaya çıkan hareket etme güçlüğüdür. İkincisi ise, biyoelektriksel sinyallerin zayıf olması ve tek iyon kanalından geçen iyonik akımların çok küçük olmasından dolayı uygulanan tekniklerin en zor laboratuvar teknikleri arasında yer almasıdır. Zayıf akım kayıtlarının yapıldığı bu yöntemlerde, zayıf ve küçük olan sinyal çoğu zaman ortam ve elektronik sistem gürültüsü içinde edilmiş sinyal kaydı alabilmek için iyi tasarlanmış kayıt sistemlerine ve izole ortamlara ihtiyaç vardır (10, 14, 18, 19).

Hücre membran potansiyelindeki değişiklikler iyon kanalı aktivitelerini etkileyen bir faktör olduğu için, iyon kanallarının aktivitesi organizmada pek çok fizyolojik aktivitenin önemli bir göstergesidir. Hücre membran potansiyeli, iyon kanal fonksiyonlarını en az üç bağımsız yolla düzenler:

1. İtici kuvvetlerin değişiminden iyon kanalı aktivitesinin etkilenmesi ve iyon akımının değişimi,
2. Çoğu iyon kanalının hücre membran potansiyel değişimlerinden etkilenen voltaj bağımlı kapı mekanizmasının olması,
3. Bazı iyon kanallarının, intrasellüler faktörler ile belirli hücre membran potansiyellerinde iyon akımını sınırlaması(13, 14, 20, 21).

Elektrobiyofiziksel deneylerde temel amaç; normal ve patolojik şartlarda kaydedilen biyoelektriksel sinyalin iyonik mekanizmalarını araştırmaktır. Hücre membranından geçen iyonik akım, istenen değere kenetlenerek hücre membran potansiyel değişimi ya da hücre membran potansiyeli istenen değere kenetlenerek hücre membranından geçen iyonik akım değişimi ölçülebilir. Hücre membranının özelliklerinin araştırılmasında, hücre membran potansiyeli istenen değerde tutularak hücre membranından geçen iyonik akım değişiminin kaydedilmesini sağlayan yönteme "**Voltaj Clamp Yöntemi**" adı verilir (11, 13, 16, 22). Voltaj clamp yöntemi, ölçülen hücre membran potansiyelinin kenetlenen potansiyel değeri ile karşılaştırıldığı elektronik bir feedback sisteminden oluşur. Kaydedilen hücre membran potansiyelinin kenetlenen potansiyelden sapması, sisteme akım uygulaması ile düzeltilir. Hücre membran potansiyel değişiminin ölçümü ve akım uygulanması aynı

mikroelektrot ile gerçekleştirildiği için, akım feed backi ani olmalıdır ve intrasellüler kayıt için ince uçlu özel mikroelektrot kullanılmalıdır (11, 13, 18, 23).

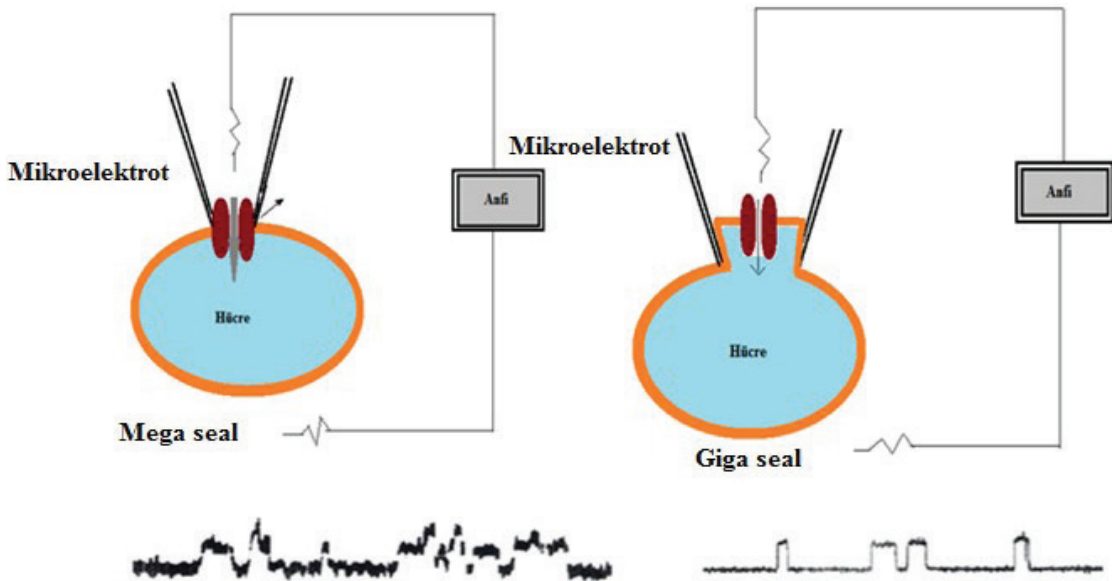
Voltaj clamp yönteminin temel amacı, komut voltajında tutulan hücre membranının tamamından geçen iyonik akımı ölçmektir. Bu yöntem ile ilgili kanalın karakteristiği belirlenebilmesine rağmen tek bir kanala ait birim iletkenlik hakkında fikir vermez. Bu nedenle voltaj clamp yöntemi geliştirilerek, hücre membranı üzerinde bulunan belirli bir bölgeden ya da tek bir iyon kanalından geçen iyonik akımın ya da hücre membran potansiyelinin kaydedilmesini sağlayan **Patch Clamp Yöntemi** daha geniş uygulama alanı bulmuştur (10, 16, 23, 24).

Patch Clamp Yöntemi

Hücreden hücreye değişmek üzere iyon kanallarından geçen birim akımlar pA seviyesindedir. Bu boyuttaki küçük bir akımı ortam ve sistem gürültüsünün olduğu bir ortamda kaydetmek oldukça zordur. 1 pA seviyesinde bir iyonik akımı % 10 hassasiyette kaydetmek için sinyal kaynağının en az 2 G Ω direncine sahip olması gerekir (10, 16, 17, 18, 25). Canlı organizmada bulunan hücrelerin neredeyse tamamı bu kadar yüksek bir dirence sahip değildir. Hücrelerin boyutu küçüldükçe, direnci artacağı için büyük direnç elde etmek amacı ile küçük dirençli hücre elde etmeyi hedefleyen Erwin Neher ve Bert Sakmann; hücre

membranının küçük bir bölümünden akım kaydı yapmayı denediler. Bu amaçla, ucu inceltilmiş cam kapiller bir mikroelektrot ile hücre membran parçasını sabitleyip, bu cam elektrot ile hücre membranı arasında yüksek elektriksel dirence sahip bir kenetleme yaptılar. Mikroelektrot voltajını kontrol ederek, mekanik ve enzimatik teknikler ile küçük uçlu cam mikroelektrotları hücre membranına bastırıp G Ω seviyesinde direnç oluşturabilen kayıt düzeneği kurmayı denediler. Fakat mikroelektrot ucunun hücre membranına temas ettiği yerde meydana gelen sızıntı akımları sebebiyle en iyi laboratuvar koşulunda dahi ancak 10-20 M Ω 'luk direnç elde edebildiler. Bu tür sistemlerde yapılan akım kayıtlarında, kaydedilmek istenen akım çok zayıf olduğu için ortam ve sistem gürültüsü içinde kaybolarak başarılı bir kayıt alınması başılamamıştır (10, 13, 17, 20, 23).

Erwin Neher ve Bert Sakmann, cam mikroelektrot içerisine negatif basınç uygulanarak hücre membranı mikroelektroda doğru emildiğinde cam mikroelektrot yüzeyi ile hücre membranı arasında güçlü bir kaynaşma ile G Ω seviyesinde "**giga seal**" adı verilen sıkı mühürlenme - kenetleme elde etmişlerdir. Bu koşullar altında kaydedilen akımların istenen sonuçları verdiği ve iyon kanalı hipotezinin evrensel olarak kabul görmesini sağladığı bilinmektedir (Şekil 2) (10, 13, 25).



Şekil 2: Giga seal elde edilmesi (1, 10).

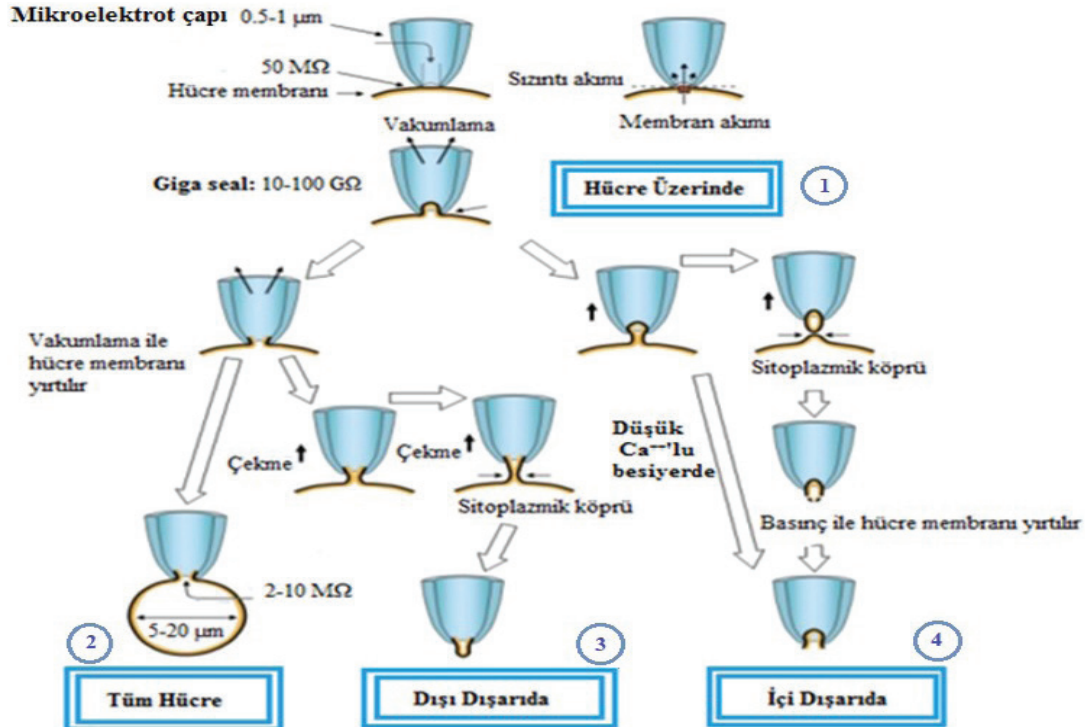
Giga seal oluşumunun bilinen tek etkisi ortam ve sistem gürültüsünü azaltmak değil, aynı zamanda sinyal kaynağının direnci artırılarak hücre membran potansiyelinin zaman ve genliğinin kontrolünü daha güvenli hale getirir. Burada amaç; mikroelektrot ile temasta bulunan hücre membran parçasını olabildiğince küçük tutarak tek bir iyon kanalı içeren hücre membran bölgesi bulmak ve buradan geçen iyonik akımı ölçmektir. Mikroelektrot uç çapı μm seviyesinde tutulduğu için bu bölgeden geçen iyonik akımlar çok küçük ve kaydedilen akım doğrudan tek iyonkanalındageçenakımaeşittolur(10,11,21,23,26).

Çalışmanın amacına, araştırılması istenilen kimyasal, iyon kanalı blokörü ya da nörotransmitter maddenin türüne göre dört farklı patch clamp kayıt türü vardır (Şekil 3) (12, 27-29):

1- Hücre üzerinde (Cell attached-on cell) kayıt:

Cam mikroelektrot ile hücre membran parçası arasında sıkı kenetleme ile giga seal oluşturulduktan sonra elde edilen pozisyondaki patch clamp kayıt yöntemi *hücre üzerinde kayıt yöntemi* olarak tanımlanır. Bu pozisyon diğer kayıt yöntemlerine geçiş olarak kabul edilir. Yaklaşık 1-5 μm çapında ve 2-10 $\text{M}\Omega$ direncinde cam mikroelektrot hazırlandıktan sonra mikromanipülatör aracılığı

ile ekstrasellüler ortamda bulunan hücreye mikroelektrot ile temas edilir. Mikroelektrot, ekstrasellüler ortama daldırıldıktan sonra ekranda kare dalga görülür (11, 12, 16, 22). Mikroelektrot ucunun bu ortamda bulunan mineraller tarafından kontaminasyonunu önlemek amacı ile hücreye temas edene kadar, mikroelektroda pozitif basınç uygulamak gerekir. Uygulanan akım, patch clamp sisteminden hücreye temas eden mikroelektrot boyunca geçip hücre membranına geliyorsa, bu pozitif akımdır. Bu yöntemde pozitif yönde basınç uygulanması, hücre membran parçasını hiperpolarize ederek negatif yönde hücre içine doğru akım oluşturur. Hücre membranına mikroelektrot ile temas ettikten sonra, mikroelektrot direnci % 50 oranında artış gösterene kadar mikroelektrot ile hücreye bastırılır ve sonrasında negatif basınç uygulamasına geçilir (10, 11, 28, 30). R_{M_2} hücre membran direnci 1-10 $\text{G}\Omega$ seviyesine gelene kadar basınç sistemi ile negatif basınç uygulamaya devam edilir. Mikroelektrot direncinin negatif yönde arttığı, akım cevabındaki azalmadan anlaşılır. Eğer herhangi bir potansiyel uygulanmayacaksa mikroelektrot 0 mV seviyesinde hücre membran parçası istirahat membran potansiyelinde tutulur ya da istenen potansiyele kenetlenerek hücre membranından geçen iyonik akım kaydedilir (13, 26-28, 30).



Şekil 3: Patch clamp yönteminde kullanılan kayıt türleri (29).

Hücre üzerinde kayıt yönteminde mikroelektrot ekstrasellüler ortam solüsyonu ile doldurulmalıdır. Bu kayıt pozisyonunda ekstrasellüler olarak uygulanan hormon veya kimyasal maddelerin mikroelektrot ile temasta olan hücre membranı parçasındaki iyonik akım üzerine etkisinin analizi yapılabilmektedir. Kayıt sırasında mikroelektrot hücre ile temasta olduğundan hücre içi organellerin iyon kanalı üzerindeki etkileri devam etmektedir (27-29, 31).

2- Tüm hücre (Whole cell) kaydı: Hücre üzerinde başlanan kayıt işleminin sonraki aşaması *tüm hücre kaydı* olarak tanımlanır. Mikroelektrot ucu hücre membranı ile temasta iken negatif basınç uygulanarak oluşturulan giga seal esnasında basınç sistemi ile sürekli vakum yapılarak hücre membranı yırtılır. Mikroelektrot ile hücre membranınin yırtılması sonucunda, mikroelektrot ile hücre sitoplazması arasında elektriksel açıdan düşük direçli bir bağlantı kurulur. Mikroelektrot ve hücre sitoplazması arasında denge durumuna gelene kadar, mikroelektrot içerisinde bulunan intrasellüler ortam solüsyonu ile hücre sitoplazması arasında madde alış verişi devam eder. Böylece mikroelektrot direkt hücre içi ile temasta olur ve mikroelektrot doğrudan hücre sitoplazmasının potansiyel değişimlerini ölçer (30, 32-34). Tüm hücre kayıt (THK) yöntemi ile alınan kayıta, hücre membranı yırtıldıktan sonra hücre içine girer girmez mikroelektrot potansiyeli ile hücre içi potansiyel eşitleneceği için hücre içine girmeden önce mikroelektrot potansiyelini istirahat membran potansiyeline kenetlemek gerekir. Bu durumda hücre içine doğru sabit bir iyonik akım oluşur. Hücre içine girildiğinde bu durum ortadan kalkar ve tekrar komut voltaj pulsuna cevap olan iyonik akım oluşur. Komut voltajına ulaşmak için kullanılan akım, hücre membran direnci ve hücre membran direncine seri bağlı olan mikroelektrot direncinin tamamını bu voltaj seviyesine getirmek için harcanan akımdır. Bu şekilde bir hücrede voltaj sabit bir değere kenetlendiği zaman, küçük bir depolarizasyon yapılarak hücre membranınin geçen iyonik akım değerlendirilebilir (32, 33, 35).

Tüm hücre kayıt yöntemi ile yapılan kayıt, bir hücrenin tüm kanallarının verdiği cevabı gösterir. Mikroelektrot hücre membranını yırtmıştır, fakat mikroelektrot ve hücre hala temas halinde olduğu için kayıt sırasında hücre içi organeller ile iyon kanalları etkileşimi devam etmektedir. Bu yöntem, küçük hücrelerden (5-20 µm) akım ya da potansiyel değişimi kaydetmek için kullanılan en uygun patch clamp yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Tüm hücre kaydı, hücre membranındaki tüm Ca²⁺ kanallarının araştırılması istendiği araştırmalarda tercih edilmektedir. Ayrıca iyon kanalı aktivatörlerinin, blokerlerinin ve ikinci habercilerin araştırılması amacı ile bu yöntem kullanılmaktadır (27, 28, 30, 35, 36).

3- Dışı Dışarıda (Outside out) kayıt: Hücre ile mikroelektrot sıkı kenetleme halinde iken vakumlama yapılarak hücre membranı yırtıldıktan sonra, mikroelektrot dikkatlice hücreden geriye doğru çekilirse mikroelektrot hücre membranınin ayrılır ve mikroelektroda yapışıp kopan hücre membran parçası ters yönde tekrar birleşerek *dışı dışarıda yöntemine* geçilmiş olur. Hücre membran parçası hücreden ayrıldığı için, bu yöntemde hücre içi organellerin etkisi ortadan kalkar ve bu yöntem hücre içi organellerden bağımsız araştırma imkânı sağlar (10, 28, 32, 37). Hücre membranınin hücrelerarası boşluğa bakan tarafı banyo solüsyonu ile temas ederken, intrasellüler ortama bakan tarafı ise mikroelektrodun içerisindeki intrasellüler ortam solüsyonu ile temas halindedir. Bu yöntemde, mikroelektrot içine intrasellüler ortam solüsyonu doldurulmalıdır. Hücreden izole edilen küçük bir hücre membran parçasındaki iyon kanalları üzerine, hormonların ve kimyasal maddelerin etkisinin araştırılmasında dışı dışarıda kayıt yöntemi kullanılabilir (11, 27, 28, 30, 38).

4- İçi Dışarıda (Inside out) kayıt: Hücre üzerinde kayıt yönteminde iken, hücre ile temasta olan mikroelektrot hızlıca hücreden geriye doğru çekilirse mikroelektrot hücre membranınin ayrılır. Bu işlem esnasında mikroelektrot ucundaki hücre membranınin banyo solüsyonundan çıkmamasına dikkat edilmesi gerekir. Mikroelektrot ucundaki hücre membranınin hücre içi tarafı banyo solüsyonuna bakacak şekilde, hücre membran parçası ters dönerek tekrar birleşir ve *içi dışarıda*

kayıt yöntemine geçilmiş olur. Bu yöntemde hücrelerin bulunduğu ortam ekstrasellüler ortam solüsyonu ile doldurulurken, mikroelektrot intrasellüler ortam solüsyonu ile doldurulmalıdır. Tek kanal araştırmaları, intrasellüler faktörler ile aktive olan iyon kanalları çalışmalarında içi dışarıda kayıt yöntemi kullanılabilir (25, 26, 36, 38).

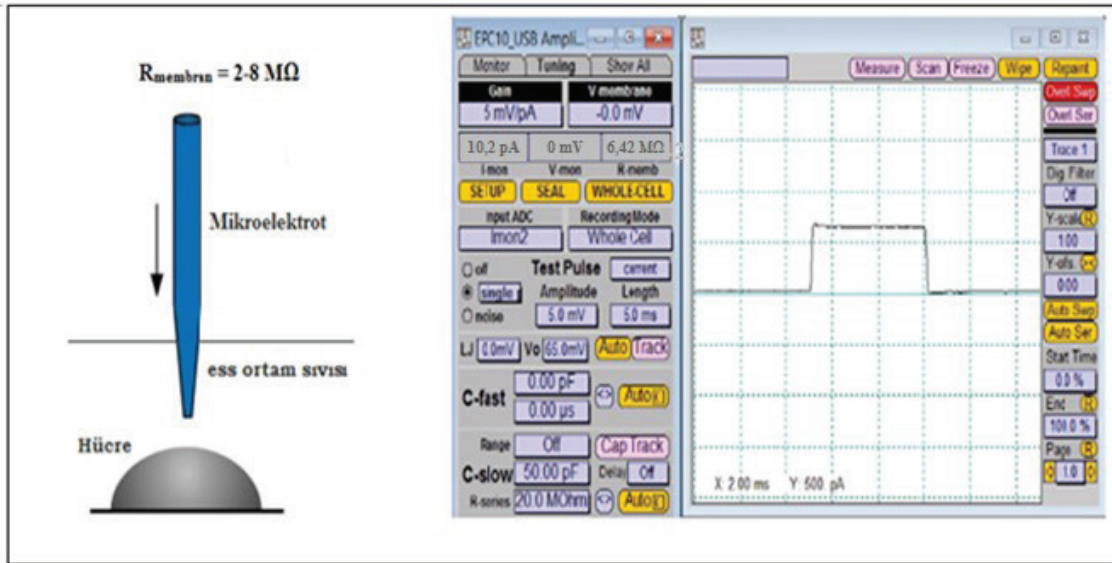
Patch Clamp Yönteminin Biyofiziksel Prensibi

Patch clamp yöntemi, istenen dirençte özel olarak hazırlanan mikroelektrotlar yardımı ile hem hücre membranının tümünden hem de hücre membranının elektriksel ve mekanik olarak izole edilmiş küçük bir parçasından hücre membran potansiyelinin sabit bir değerinde tutularak iyon kanalından geçen akımın ya da akım sabit bir değerinde tutularak hücre membran potansiyel değişiminin kaydedildiği elektrobiyofiziksel bir yöntemdir (4, 17, 20, 28).

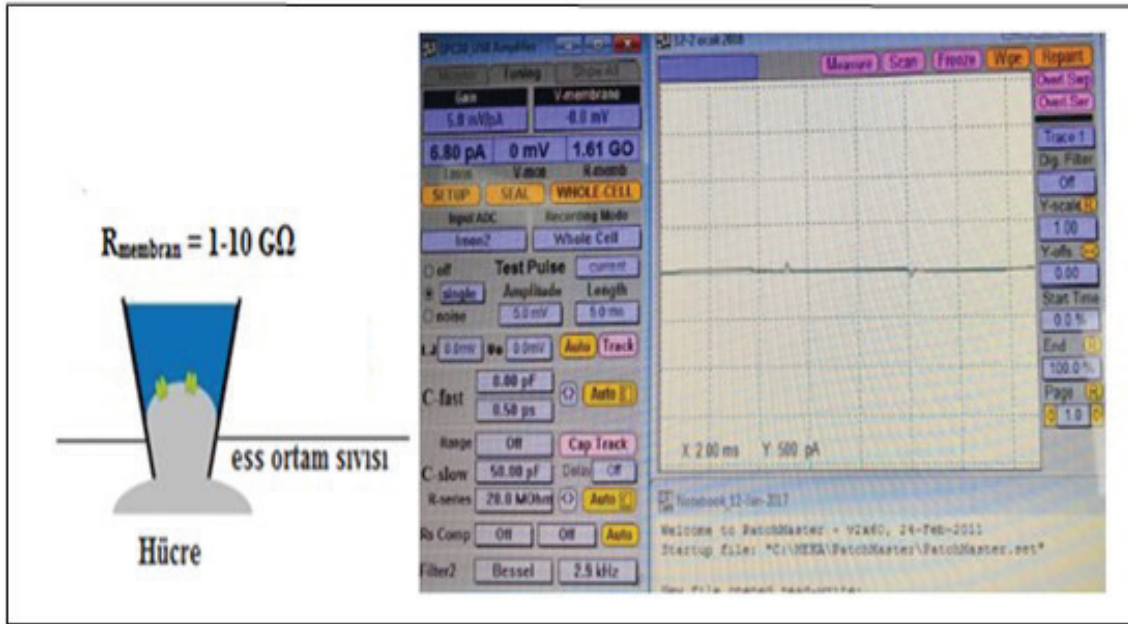
Ucu 0,5-1 μm çapına sahip mikroelektrotlar, intrasellüler ortam solüsyonu ile doldurularak mikroelektrodun manipülatör yardımı ile hücrelerin bulunduğu ekstrasellüler ortam solüsyonuna girmesi sağlanır. Bu duruma yanıt olarak mikroelektrot direnci 2-8 $\text{M}\Omega$ arasında olur ve akım değişiminin değerlendirildiği akım-zaman grafiğinde kare dalga oluşumu gözlemlenir (Şekil 4) (1, 19, 39).

Hücre membranı ile mikroelektrot temas ettiğinde 10-50 $\text{M}\Omega$ aralığında olan direnç, basınç sistemi ile hücreye birkaç kez vakum yapıldığında $\text{G}\Omega$ seviyesine yükseltilebilir. Bu olay, hücre membranının mikroelektrot içine emildiğinde fiziksel deformasyonunu gösterir (35, 40, 41).

Mikromanipülatör ile mikroelektrot hareketi devam ettirilerek hücreye temas etmesi sağlanır. Negatif basınç yapılarak mikroelektrot hücre membranına sıkıca kenetlenir. Böylece hücre membranı mikroelektroda yapışır, mikroelektrot içindeki intrasellüler ortam solüsyonu ile mikroelektrot dışındaki solüsyonu hem elektriksel olarak hem de solüsyon içinde bulunan maddelerin geçişi açısından birbirinden izole eden bir engel oluşturur. Böylece bu bölgede giga ohm seviyesinde yüksek elektriksel dirence sahip “giga seal” adı verilen engel oluşturulmuş olur. Giga seal oluşumu ile cam mikroelektrot içinde kalan hücre membran parçası “patch” ya da “yama” olarak adlandırılır. Sıkı kenetleme oluşumunda R_{membran} direncinin 1-10 $\text{G}\Omega$ arasında olduğu ve kare dalganın şekil değiştirdiği gözlemlenir (Şekil 5) (17, 18, 36).

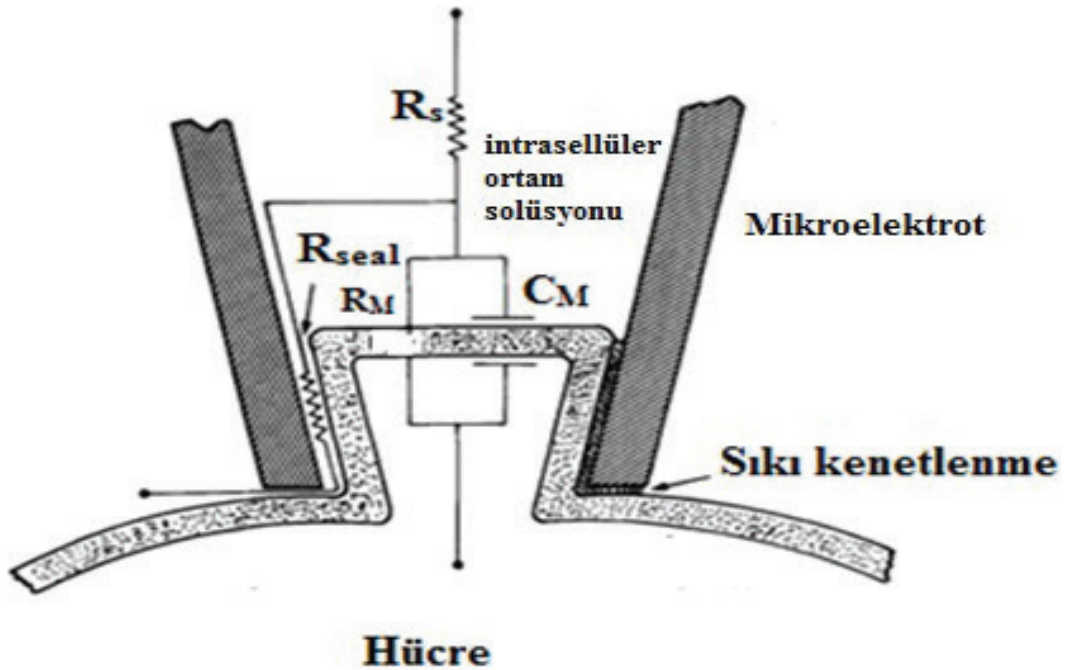


Şekil 4: Mikroelektrot ekstrasellüler ortam solüsyonu içindeyken kare dalga oluşumu (1).



Şekil 5: Giga seal oluşumu (1).

Neher ve Sakmann $2,5 \text{ M}\Omega$ uç direncine sahip mikroelektrot ile hücre membranının $14 \mu\text{m}^2$ bölümünün omega harfine (Ω) benzer şekilde mikroelektrot içine doğru emildiğini ve bu hücre membran parçasının mikroelektrot - hücre membranı kenetlemesine bağlı olduğunu göstermişlerdir (Şekil 6) (14, 17, 18).



Şekil 6: Giga seal oluşumunda mikroelektrot - hücre membranı ilişkisi (18).

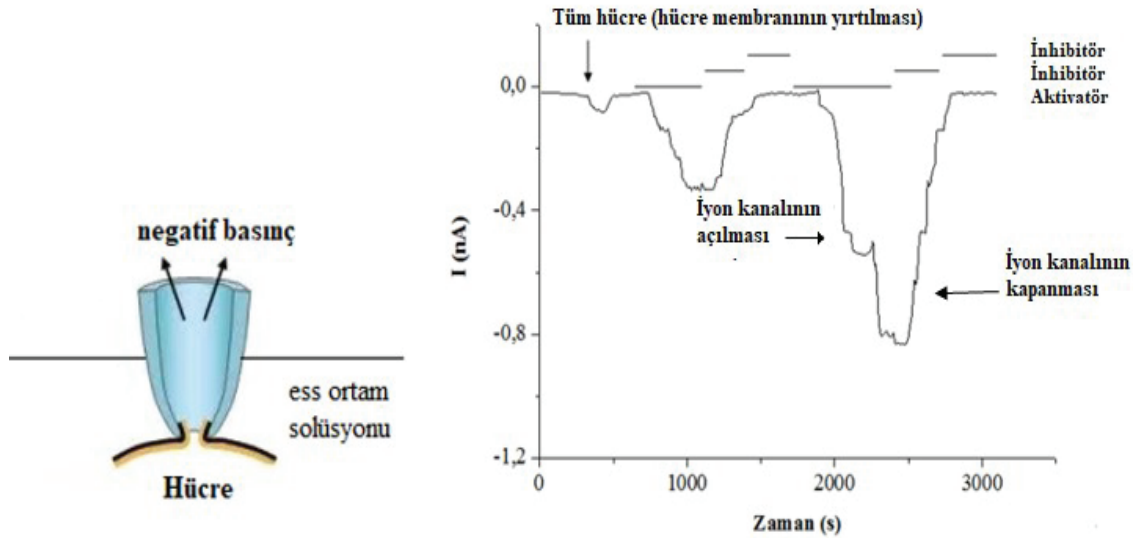
R_{seal} ; Kenetleme direnci, R_s ; Sızıntı direnci, C_M ; Membran kapasitansı, R_M ; Membran direnci.

Giga seal oluşumunda mikroelektrodun iç duvarı ile hücre membranı arasında temas alanının arttığı görülmektedir. Mikroelektrot ve hücre membranı arasında oluşan etkileşimin fiziksel prensibini açıklamak ve kenetleme sürecini saptamak için 3 fiziksel kuvvetin etkili olduğu ifade edilmektedir:

1. Ca^{2+} gibi iki değerlikli katyonları içeren tuz köprüleri
2. Hidrojen bağları
3. Van der waals kuvvetleri (4, 18, 21).

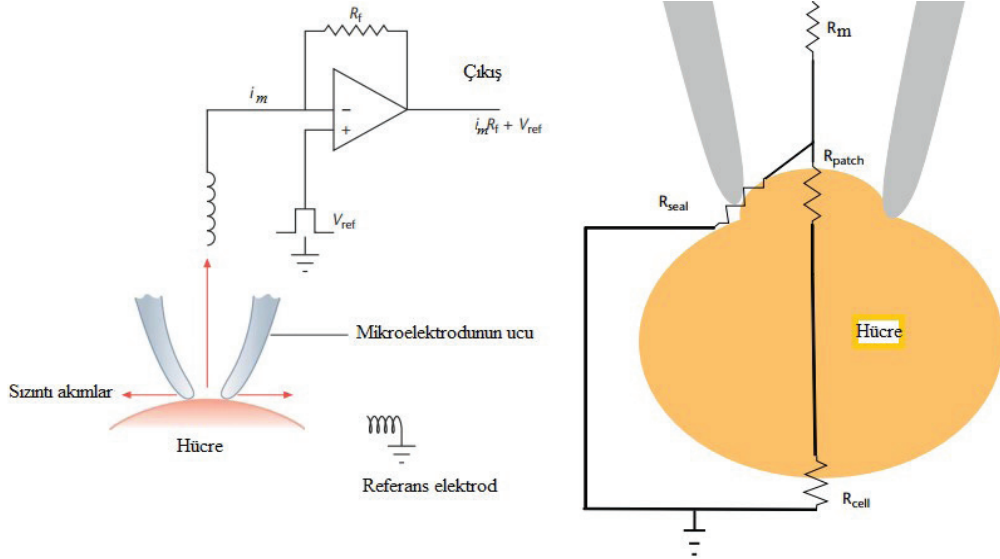
50 - 200 $G\Omega$ direncini elde etmek için, iki yüzey arasındaki mesafenin 2-5 \AA 'den büyük olmadığı ve en yüksek kenetleme direncinin 400 $G\Omega$ olduğu tahmin edilmektedir (11, 18).

Giga seal oluşturulduktan sonra, diğer pozisyonlarının başlangıcı olan hücre üzerinde kayıt pozisyonuna geçilmiş olur. Hücre üzerinde kayıt pozisyonundayken, mikroelektrot ile hücre içine girildiğinde mikroelektrot potansiyeli ile hücre içi potansiyel eşit olacağından mikroelektrotun potansiyelini hücre istirahat membran potansiyeline kenetlemek için -60 mV değerine sabitleme yapılır ve iyon kanalından geçen akım kaydına başlanır (34, 40). Mikroelektrot, akım değişimini patch clamp sisteminin bağlı olduğu amfiye aktarır ve sisteme bağlı olan bilgisayar ve yazılım programında akım değişimleri sayısal verilere dönüşür. İyon kanalından geçen akım değişimi, yazılım programında sayısal değer ve grafik üzerinden takip edilebilir. Tüm hücre kayıt yöntemine geçerken Şekil 7'de verildiği gibi hücre membran parçası yırtıldığında ani akım düşüşü ekrandan takip edilir. Çalışmanın amacına göre iyon kanalının aktivatör ve inhibitörleri uygulanarak kanalın açılıp-kapanması gözlemlenir ve kayıt işlemi sonlandırılır (1, 17, 24, 37).



Şekil 7: Hücre membranına negatif basınç yapılarak tüm hücre kaydına geçilmesi ve aktivatör/inhibitör uygulaması ile akımın zamana göre değişimi (1).

Patch clamp yöntemi ve biyofiziksel şeması Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Patch clamp yöntemi ve biyofiziksel şeması (41).

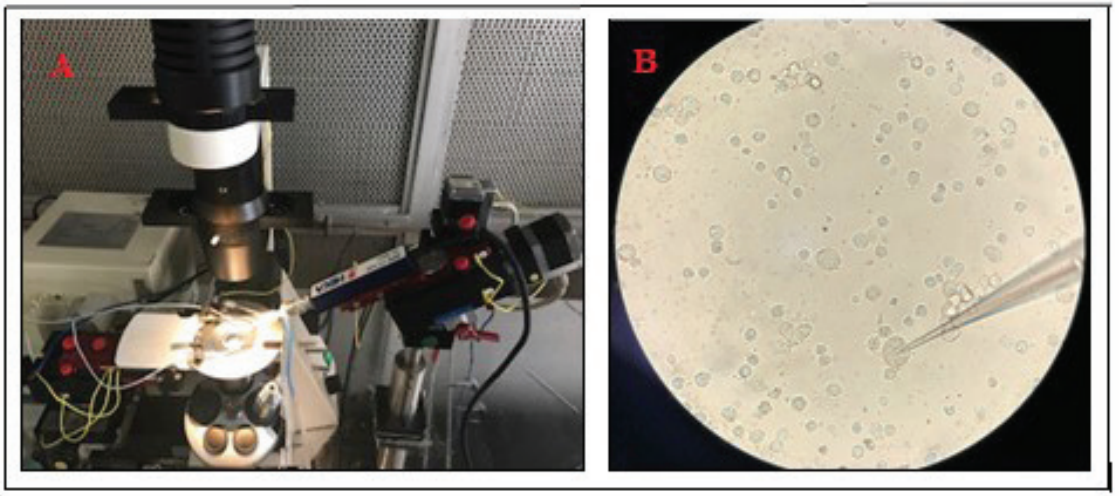
I_M ; Membran akımı, R_s ; Referans elektrod direnci; V_{ref} ; Referans elektrod voltajı,
 R_m ; Mikroelektrod direnci, R_{seal} ; Kenetleme direnci, R_{patch} ; Patch direnci.

Patch Clamp Yönteminde Kullanılan Ekipmanlar

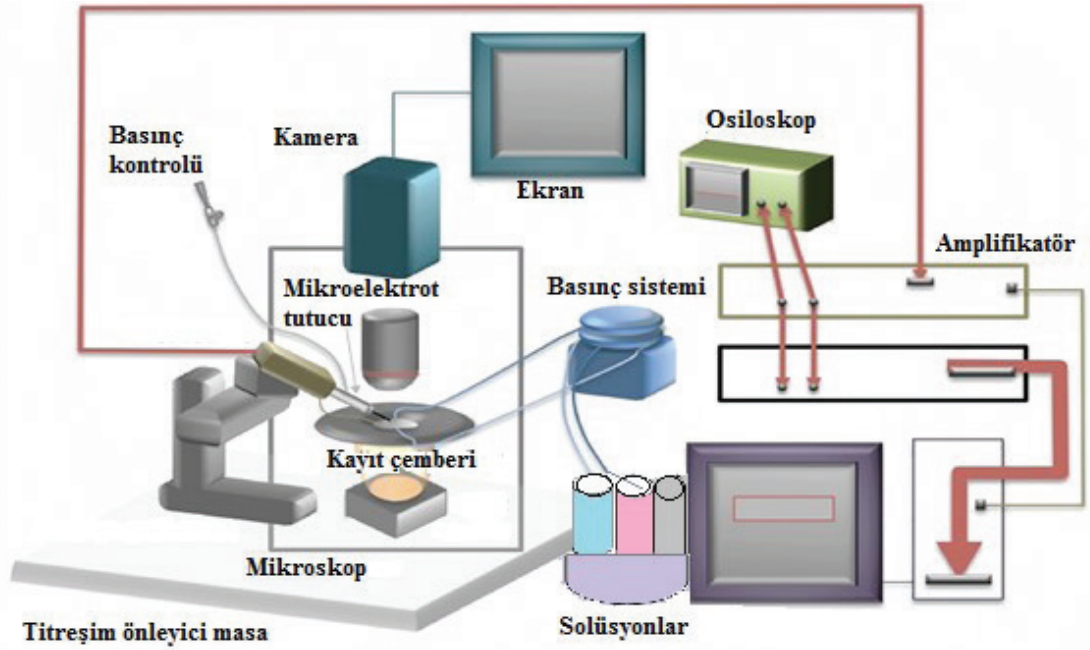
Patch clamp yönteminde kullanılan ekipmanlar faraday kafesi, titreşim önleyici masa, invert mikroskop, mikromanipülâtör, amplifikatör, mikroelektrot çekici (puller), mikroelektrot, basınç sistemi, bilgisayar yazılım programı, bilgisayar ve kamera olarak sınıflandırılabilir (Şekil 9, 10, 11) (34, 37, 39, 42).



Şekil 9: Patch clamp sistemi (1).



Şekil 10: A-B. Patch clamp sisteminde hücre-mikroelektrot ilişkisi (1).

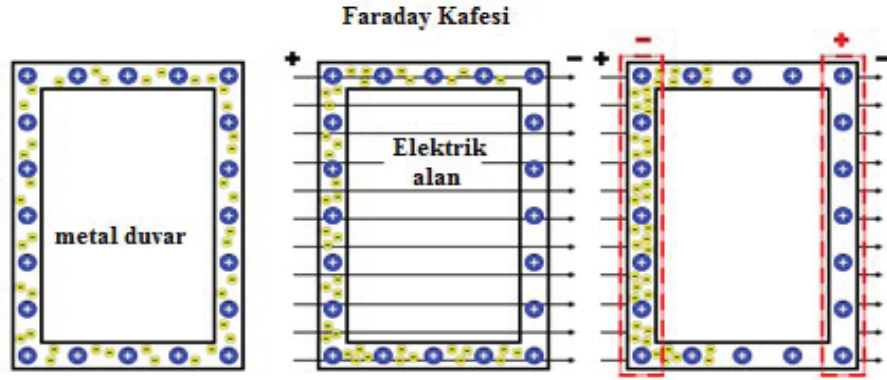


Şekil 11: Patch clamp sisteminin şeması (43).

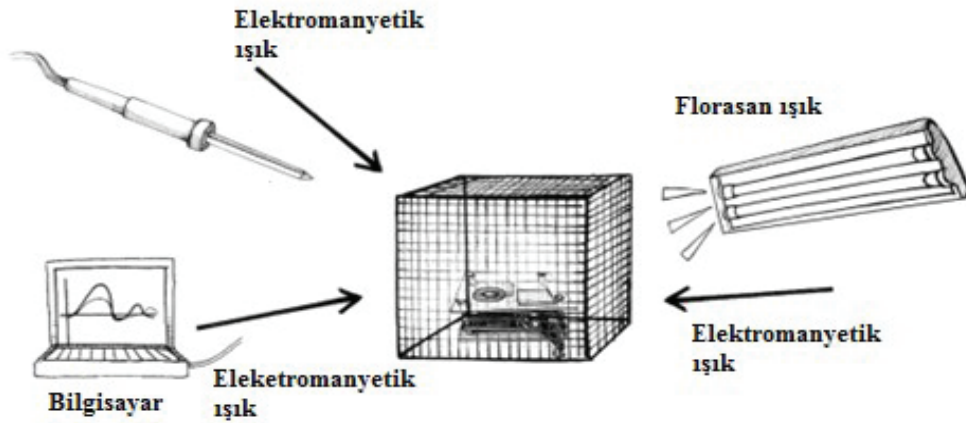
Faraday kafesi: İletken malzemeleri oluşturan atomların en dış yörüngelerindeki elektronlar, atomlarından kolayca ayrılarak hareket etme yeteneğine sahiptirler. Dolayısıyla kapalı bir yüzeye sahip olan iletken bir cisim, elektrik alan içerisine yerleştirildiğinde bu elektronlar, iletkenin içerisindeki elektrik alan sıfırlanmaya kadar hareket eder ve yeniden dağılıma uğrar. Elektrik alanın sıfırlanmasıyla birlikte, elektronların hareket

etmelerinin sebebi ortadan kalkmış olur. Faraday kafesi bu ilkeye göre çalışır ve içindeki kayıt sistemlerini dış elektrik alanlara karşı korur. İletken teller ile ağ biçiminde kaplanmış ve topraklanmış her kafesle bu koruma gerçekleştirilebilir. Ağ gözü sıklığı ve topraklama kalitesi koruma kalitesini artırır. Faraday kafesi sayesinde dışarıdaki elektrik alan kafesin içine etki edemez (Şekil 12 a-b) (11, 13, 24, 42).

a.



b.



Şekil 12a-b: Faraday kafesi (1).

İyi topraklanmış bir faraday kafesi ile patch clamp deneylerinde sağlıklı bir şekilde akım ya da potansiyel değişimi kaydedilebilir (11, 13, 39).

Titreşim önleyici masa: Hücre membranı ile mikroelektrodun sıkı bir kenetleme oluşturduğu patch clamp deneylerinde, kayıt sırasında yüksek hassasiyet gereklidir. Çalışma esnasında, hücre ve mikroelektrodu görmemizi sağlayan invert mikroskop ve mikroelektrodun hareketini sağlayan mikromanipülatör sistemi titreşim önleyici masa üzerine sabitlenmiş halde bulunmaktadır. Bu sırada oluşabilecek en küçük sarsıntı bile hücre ile mikroelektrot arasında kurulan temasın kopmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle titreşim önleyici özel sistemlerle donatılmış bir masanın kullanılması busistemin olmazsa olmazlarından (11, 13, 37, 42).

İnvert mikroskop: İnvert mikroskoplarda objektifler mikroskop tablasının altına yerleştirilmiş olduğu için hücrelerin görüntülenmesi, kayıt

elektrodunun hareket kabiliyeti ve incelenen alanın artırılmasında çok önemli avantajlar sağlamaktadır. Ayrıca floresan lamba içeren türleri sayesinde floresan ışık yayan hücrelerin görüntülenmesi de mümkündür (11, 13, 37, 44).

Mikromanipülatör: Patch clamp deneyleri esnasında invert mikroskop vasıtasıyla hücreler tespit edildikten sonra mikroskopun makro ve mikro vidaları ile bir daha oynanmamalıdır. Mikroelektrodun ucunu hücre membranına temas ettirebilmek için üç boyutlu olarak (öne-arkaya, sağa-sola ve yukarı-aşağı) hareket ettirilmesini sağlayan mikromanipülatörler kullanılmaktadır. Kontrol paneli, keypet ve mikroelektrot ucunun bağlı olduğu headstage'den oluşan bir sistemdir (11, 13, 39, 45).

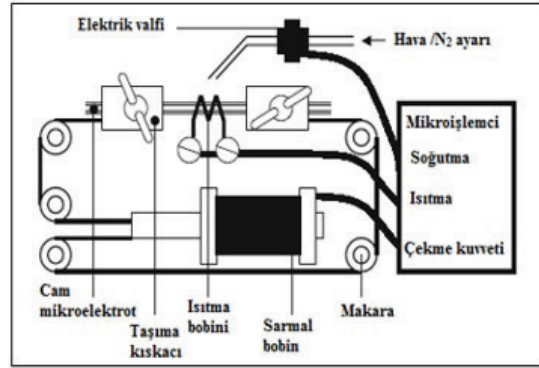
Amplifikatör: Hücre veya hücre katmanlarında patch clamp yöntemi ile iyi bir kayıt alabilmek için gürültüden izole bir ortama ve iyi tasarlanmış bir kayıt sistemine ihtiyaç vardır. Hücre membran potansiyeli veya hücre membranından geçen iyonik akımları kaydetmek amacı ile amplifikatörler kullanılır; en etkin kayıt düzenini oluşturmak için kullanılan mikroelektrotların direnci olabildiğince küçük, amplifikatörlerin giriş direnci ise yüksek olmalıdır. Alınan akım ya da potansiyel değişimini gösteren sonuçlar yükseltilerek ekranda sayısal veri olarak gözlemlenir, gerekli yazılım programları kullanılarak değerlendirilir. Patch clamp kayıt sistemi ile tekli kanal ve tek hücre çalışmalarında hücre membran potansiyeli kenetlenerek pA düzeyindeki iyonik akımlar veya akım kenetlenerek mV düzeyindeki potansiyel değişimleri ortam ve sistem gürültüsünden izole edilerek kaydedilir (11, 13, 37, 44).

Mikroelektrot çekici (puller): Patch clamp sisteminde kullanılan cam mikroelektrotlar, içi boş silindirik tüp şeklindedir. Hücre membranına temas ederek gerektiğinde buradan hücre membran parçası koparabilecek özelliğin olması için cam tüpler özel ısı ve çekme kuvveti uygulanarak sivriltilir; cam silindir

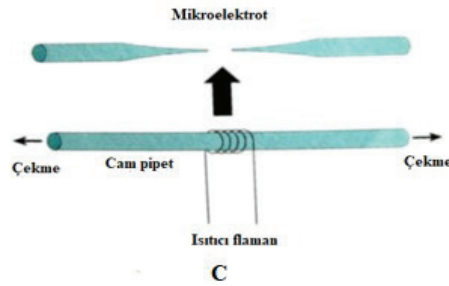
tüpleri mikroelektrot haline getiren bu tür cihazlar mikroelektrot çekicisi (puller) olarak adlandırılır. İstenen çapta ve dirençte yapılmak istenen mikroelektrot, mikroelektrot çekicisinin üzerinde bulunan mikroelektrot oluklarına yerleştirilir. Mikroelektrot tam olarak dengeli şekilde takılarak cihazın orta bölümünde bulunan ısıtma işleminin uygulandığı box ya da true filament bulunan tungsten rezistansın içinden geçirilecek şekilde ileriye doğru sürülür. Yan bölümde bulunan kısıkaçlar yardımı ile mikroelektrot dikkatlice sıkıştırılır ve sabitlenir. Çalışma öncesinde ramp testi yapılarak seçilen uygun sıcaklık ve çekme hızı ayarlanmış cihaz ile mikroelektrot çekim işlemi başlatılır. Mikroelektrot çekimi sırasında, mikroelektrodun orta bölümü ısıtılırken, aynı anda kısıkaçlar ile sıkıştırılmış mikroelektrodun her iki tarafına, zıt yönde ve aynı doğrultuda çekme kuvveti uygulanır. Bu sırada cam mikroelektrot ısı ve kuvvetin etkisiyle yavaş yavaş ortasından ısınıp incelirken, hücre membranına temas edebilecek seviyede sivriltilmiş olur. Cihazda bulunan soğutma sistemi aracılığı ile mikroelektrot içindeki boşluk kapanmaz ve mikroelektrot hazır hale gelir (Şekil 13) (11, 13, 39).



A



B

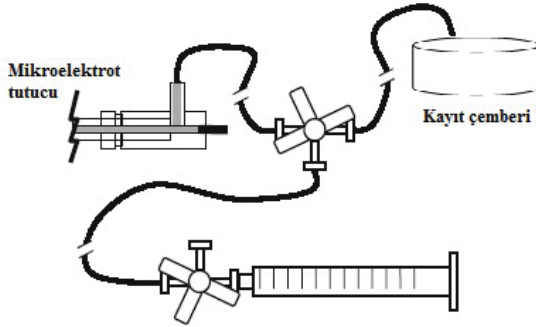


C

Şekil 13: A. Mikroelektrot çekici. B-C. Mikroelektrot çekici şeması (1, 11).

Mikroelektrot: Mikroelektrot çekici kullanılarak, çalışmanın konusuna göre farklı çaplara sahip cam mikroelektrot yapılıdır. İntrasellüler kayıtlarda kullanılan mikroelektrotların direçleri 2 - 10 MΩ arasında olması gerekir. Mikroelektrot çekici ile sıcaklık ve çekme hızı değiştirilerek istenen çapta ve dirençte cam mikroelektrot yapılabilir. Mikroelektrot çekicisi ile yapılan mikroelektrotların uç çapı arttıkça mikroelektrot direncinin düştüğü, azaldıkça yükseldiği bilinmektedir. Bu da mikroelektrodun ucu ne kadar ince olursa iyon geçişinin o kadar fazla engellendiğini ve elektriksel direncin de o kadar arttığını göstermektedir (10, 11, 13, 25).

Basınç sistemi: Mikromanipülör yardımı ile cam mikroelektrot ekstrasellüler ortam solüyonu içine daldırıldığında, mikroelektrot ucunun kirlenmemesi için basınç sistemi ile pozitif basınç uygulanması gerekir. Mikroelektrot ile hücreye temas ettikten sonra giga seal adı verilen sıkı kenetleme oluşması ve patch clamp kayıt yöntemlerine geçilmesi için negatif basınç uygulanarak hücre membranının mikroelektrot içine emilmesi sağlanır (Şekil 14) (10, 11, 13, 44).



Şekil 14: Basınç kontrol sistemi (11).

Bilgisayar yazılımı : Patch clamp kayıt sistemine uyumlu olarak Patch master ve Fit master gibi akım ya da potansiyel değişim sonuçlarını sayısal verilere dönüştüren yazılım programları kullanılmaktadır (11, 13, 37).

Bilgisayar: Patch clamp sisteminde iyonik akım ya da hücre membran potansiyeli kayıtlarının takip edilmesi amacı ile kullanılan yazılım programı ve hücrenin gözlemlenmesini sağlayan programın kullanılabilmesi için uygun bir bilgisayara gereksinim vardır (11, 13, 45).

Kamera: Bilgisayara ve invert mikroskoba bağlı olan kamera aracılığı ile hücreden alınan görüntü bilgisayara aktarılabilir. Kayıt öncesi hücrenin izlenmesi, kayıt anının görüntülenmesi ya da kayıt alındıktan sonra hücre üzerinde ölçüm ve hesaplama yapılması amacı ile kamera sistemi kullanılabilir. Görüntü invert mikroskoptan ya da kamera ile bilgisayardan takip edilebilir (11, 13, 39, 45).

Patch clamp sistemi teknolojik gelişmelere paralel olarak gelişmekte ve multidisipliner alanda kullanım alanı bulmaktadır. Günümüzde en yaygın görülen hastalıklardan aritmi, diyabet, epilepsi, ağrı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığın oluşum mekanizmalarının araştırılması ve bu hastalıklar için tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla patch clamp tekniğinin kullanımı araştırmalara önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Düzgün Ergün D. Hipoksi ve Hiperkapninin İnsan Embriyonik Böbrek Hücre Membranında (HEK293) TRPM2 Kanal Aktivitesine Etkisinin Patch Clamp Tekniği ve Enzimatik Ölçümler ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.
2. Quinn K, Beech DJ. A method for direct patch-clamp recording from smooth muscle cells embedded in functional brain microvessels. *Pflugers Archive: European journal of physiology* 1998;435(4): 564-9.
3. Saygın M, Nazıroğlu M, Caliskan S. Recent developments on patch-clamp technique in electrophysiological studies. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2009; 26: 148-52.
4. Sherman AJ, Shrier A, Cooper E. Series resistance compensation for whole-cell patch-clamp studies using a membrane state estimator. *Biophysical Journal* 1999;77: 2590-601.
5. Zhang D. Patch Clamp: A Powerful technique for studying the mechanism of acupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012;1-7. doi: 10.1155/2012/534219.
6. Malboubi M. Study of Gigaseal Formation in Patch Clamping Using Nanotechnology. School of Mechanical Engineering, Doctor of Philosophy. 2011.
7. Polder HR, Swandulla D. The Use of control theory for the design of voltage clamp systems: A simple and standardized procedure for evaluating system parameters. *Journal of Neuroscience Methods* 2001;109: 97-109.
8. Majid M. Study of Gigaseal Formation in Patch Clamping Using Nanotechnology. The University of Birmingham, School of Mechanical Engineering College of Engineering and Physical Sciences, Doctor of Philosophy Thesis, 2011.
9. Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3th Edition. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Massachusetts, U.S.A., 2001.
10. Puralı N. Hücre Elektrofizyolojisi ve Görüntülemenin Temelleri. İstanbul: Veri Medikal Yayınları; 2012.
11. Molleman A. *Patch Clamping An Introductory Guide to Patch Clamp Electrophysiology*. John Wiley & Son Ltd. 2003; 5-41.
12. Zhao Y, Inayat S, Dikin DA, Singer JH, Ruoff RS, Troy JB. Patch clamp technique: Review of the current state of the art and potential contributions from nanoengineering. *Journal of Nanoengineering and Nanosystems* 2009; 222(1): 1-11. doi: 10.1243/17403499JNN149.
13. Çelik Ö. Oksidatif stresle aktive edilen trpm2 kation kanallarının inaktivasyonunda melatoninin etkisinin patch-clamp sistemi ile araştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Isparta 2011.
14. Fatima SK. *Patch Clamp Technique*. InTech; 2012.
15. Samosa RC. *Cellular & Molecular Biology: Membrane Proteins*. Maed Biology; 2012.
16. Pehlivan F. *Biyofizik*. 2. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2007.
17. Ogden D, Stanfield P. *Patch clamp techniques for single channel and whole-cell recording*. 2015;53-78.
18. Franciolini F. *Patch clamp technique and biophysical study of membrane channels*. *Experientia* 1986;42(6): 589-714.
19. Reinhold P, Erwin N. *The Patch-Clamp Technique in the Study of Secretion*. Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, 12(4): 159-63, 1989.
20. Hamill O, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. *Improved Patch Clamp Techniques for Highresolution Current Recording from Cells and Cell-Free Membrane Patches*. *Pflugers Archive* 1981;391: 85-100.
21. Barry PH, Lynch JW. *Liquid junction potentials and small cell effects in patchclamp analysis*. *The Journal of Membrane Biology* 1991;121(2): 101-117.
22. Walz W, Boulton W, Boulton AA, Baker GB. *Patch-Clamp Analysis: Advanced Techniques*. Humana Press, 2002.
23. Leon KL, Marc S, Yumin S, Kirti T. *The Patch clamp technique*. *Neurosurgery*, 1995. 36(2): 382-92 doi: 10.1227/00006123-199502000-00020.

24. Jurkat RK, Lehmann FH. The Patch clamp technique in ion channel research. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2004;5(4): 387-95.
25. Schanne OF, Lavalle M, Laprade R, Gagn S. Electrical properties of glass microelectrodes. *Proceedings of the IEEE* 1968;56: 1072-82.
26. Teisseyre A. The Patch clamp technique and its application in investigations of the properties of human T lymphocyte potassium channel. *Cellular & Molecular Biology* 2001;6: 93-105.
27. Bruce G, Kornreich DVM. The patch clamp technique: Principles and technical considerations. *Journal of Veterinary Cardiology* 2007;9(1): 25-37. doi: 10.1016/j.jvc.2007.02.001.
28. Chen CC, Cang C, Fenske S, Butz E, Chao YK, Biel M, Ren D, Schott CW, Grimm C. Patch clamp technique to characterize ion channels in enlarged individual endolysosomes. *Nature Protocols* 2017;12: 1639-58. doi: 10.1038/nprot.2017.036.
29. Nazıroğlu M, Lückhoff A. Effects of antioxidants on calcium influx through TRPM2 channels in transfected cells activated by hydrogen peroxide. *Journal of The Neurological Sciences* 2008; 270(1-2): 152-8. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.003.
30. Özgül C, Nazıroğlu M. Nörolojik hücrelerde TRPM2 katyon kanallarının moleküler mekanizmalardaki rolleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2010;27: 144-51.
31. Sakmann B, Neher E. Patch clamp techniques for studying ionic channels in excitable membranes. *Annual Review of Physiology* 1984;46: 455-72.
32. Davie JT, Kole MH, Letzkus JJ, Rancz EA, Spruston N, Stuart GJ. Dendritic patch-clamp recording. *Nature Protocols* 2006;1(3): 1235-47.
33. Chen K, Featherstone DE, Broadie K. Electrophysiological recording in the *Drosophila* embryo. *Journal of visualized experiments: JoVE* 2009;27: 1348. doi: 10.3791/1348.
34. Nilius B. Pflügers Archive and the advent of modern electrophysiology. From the first action potential to patch clamp. *Pflügers Archive*, 447, 267-71, 2003.
35. Monen SH, Schmidt PH, Wondergem R. Membrane potassium channels and human bladder tumor cells. I. Electrical properties. *The Journal of Membrane Biology* 1998; 161(3): 247-56.
36. Quinn K, Beech DJ. A method for direct patch-clamp recording from smooth muscle cells embedded in functional brain microvessels. *Pflügers Archive: European Journal of Physiology* 1998;435(4): 564-9.
37. Sigworth FJ. Electronic Design of the Patch Clamp. In: Sakmann B, Neher E(eds) *Single-Channel Recording*. 2nd Edition. Plenum Press, New York, London, 95-126, 1995.
38. Sakmann B, Neher E. *Single-Channel Recording*. 2nd Edition, New York: Springer. 2009.
39. Sakmann R, Neher E. Geometric Parameters of Pipettes and Membrane Patches. In: Sakmann B, Neher E(eds). *Single-Channel Recording*. 2nd Edition. Plenum Press, New York, London, 17-20, 1995.
40. Bari MR, Akbar S, Eweida M, Kuhn FJ, Gustafsson AJ, Luckhoff A, Islam MS. H₂O₂-induced Ca²⁺ influx and its inhibition by N-(p-aminocinnamoyl) anthranilic acid in the β -cells: involvement of TRPM2 channels. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2009;13,3260-67.
41. Hamill OP. Patch-clamp technique. *John Wiley & Sons* 2014;1-14. doi: 10.1002/9780470015902.a0003382.pub2.
42. Arsiero M, Lüscher HR, Giugliano M. Real-time closed-loop electrophysiology: towards new frontiers in in vitro investigations in the neurosciences. *Archives Italiennes de Biologie* 2007;145,3(4): 193-209.
43. <https://www.axolbio.com/page/whole-cell-patch-clamp-protocol> Erişim: 24.04.2017
44. Veenstra, RD, Brink PR. Patch-Clamp Analysis of Gap Junctional Currents. In: *Cell-Cell Interactions*, edited by Stevenson BR, Gallin WJ & Paul DL. Oxford: Oxford University Press, 167-201, 1992.
45. Smith TG, Lecar H, Redman SJ, Gage PW (ed). *Voltage and Patch Clamping With Microelectrodes*. The William and Wilkins Company, Baltimore, 1985.

Isı, Sıcaklık, Ter, Terleme

Mustafa Tunaya KALKAN

Öz

Isı enerjisi aktarımı ile vücut sıcaklığı sabit bir değerde tutulur. Vücut sıcaklığının düzenlenmesinde iletim, taşıma ve ışımanın yanı sıra buharlaşma da rol oynar. Buharlaşma ile vücuttan ısı daha sıcak olan ortama atılır. Bunu sağlayan ter bezleridir. İnsanda ektrin, apokrin ve apoekrin ter bezleri vardır. Sebace bezler de apoekrin ter bezlerine açılır. Bunlarla hem buharlaştırılacak sıvı deri yüzeyine atılır hem de deri yağlanır. Böylece deri organizmayı dış etkenlerden korur. Özellikle apokrin, apoekrin ter bezleri ve sebace bezlerin içeriği deride renklenme ve koku oluşturur. Bu renklenmeden çeşitli moleküller sorumludur. Kokunun temel nedeni ise bakterilerdir. Çeşitli moleküller koku oluşmasından sorumludur. Ektrin ter bezleri ise vücuttan yalnızca ter atılımını sağlar. Bunların düzenlenmesinde periferik ve santral sistemler rol oynar. Özellikle el, ayak ve koltuk altında bulunan ektrin ter bezlerinin santral sinir sistemi kaynaklı uyarılar sonucu aşırı olması hiperhidrozis olarak adlandırılır. Hiperhidrozis hayati değildir ama kişinin sosyal yaşantısını olumsuz etkiler. Tedavisinde ilaçlar, ETS ameliyatı, botoks uygulaması ve iyontoforez kullanılır. İyontoforez gerçekte bir galvanik akım tedavisidir. Önce uygulanması gereken bu tedavinin yan etkisi yok denecek kadar azdır.

Anahtar Kelimeler: hiperhidrosiz, iyontoforez, ter bezleri, ter, terleme.

Heat, Temperature and Sweating Mechanism

Abstract

The body temperature is kept at a constant value with heat transfer. Conduction, convection, and radiation, as well as evaporation, play a role in this regulation. The heat is removed from the hot body with evaporation. This is achieved via sweat glands.

Three types of glands; eccrine, apocrine, and mixt type are found in the human skin. Sebaceous glands also open to apocrine sweat canals. These glands make the skin surface sebaceous during evaporation. The sebaceous surface protects skin from pathogens. There are odor and coloring on the surface of the skin which has the apocrine, the mixt type sweat glands and the sebaceous glands. Various molecules have responsibility for the coloring. The fundamental cause of odor is bacteria. Various molecules are responsible for odor formation. Eccrine sweat glands only provide sweat release. Peripheral and central systems play a role in regulating sweat release. Hyperhidrosis is a disorder of excessive sweating due to over-stimulation of cholinergic receptors on eccrine glands. Hyperhidrosis is caused by extreme central nervous system induced stimuli to the eccrine sweat glands which found in the hands, feet and armpit skin. Hyperhidrosis is not a life-threatening disease but affects one's social life negatively. Some drugs, ETS surgery, Botox application and iontophoresis are used for hyperhidrosis treatment. Iontophoresis which should be applied first is a galvanic current therapy, and its side effect is almost none.

Keywords: *hyperhidrosis, iontophoresis, sweat glands, sweat, sweating*

Dr. Mustafa Tunaya KALKAN, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul
Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.
Tel: 444 1 428 e-posta:

Isı ve sıcaklık kavramlarının fiziksel özellikleri

Öncelikle iki fiziksel kavram ile başlayalım. ISI (*heat*) ve SICAKLIK (*temperature*)! Isı enerjidir; bir sisteme ısı verilirse veya sistemden ısı kaybı olursa sistemin sıcaklığı değişir. Isı enerjisi alan sistem ısınır, yani sıcaklığı artar. Sistem ısı kaybederse soğur, yani sıcaklığı azalır. Enerji Joule, kalori, erg, kWh gibi çok farklı birimler ile verilebilir. Uluslararası kabul edilen birim Joule'dür. Tıbbi konularda alışkanlık gereği ısı birimi, kalori (*cal*) veya kilokalori (*kcal*) ile verilebilmektedir. Sıcaklık birimi ise uluslararası kabul edilen Kelvin (K) ile belirtilir. Ancak Avrupa kıtasında santigrat derece ($^{\circ}\text{C}$) veya Atlantik ülkelerinde Fahrenheit derece ($^{\circ}\text{F}$) kullanımı yaygındır. Tıbbi konularda sıcaklık yerine ısı kavramının kullanımı yanlış olsa da ne yazık ki yaygındır. Çoğu zaman vücut ısısı denildiğinde vücut sıcaklığı kastedilmektedir. Buna rağmen, sıcaklık yerine ısı kavramı kullanıldığında neyi ifade ettiği anlaşılmaktadır ve ciddi hatalara neden olmaktadır. Bu yazıda ısı ve sıcaklık kavramlarının doğru kullanımına dikkat edilecektir (1).

İnsan vücudundaki kimyasal tepkimelerin etkin bir şekilde gerçekleşebilmesi ve hayatın devamlılığı için iç dengenin (*homeostasis*) sağlanması gerekir. Bunlardan biri olan vücut sıcaklığının belirli bir derecede dengede tutulması son derece önemlidir. Değişken dış ortam sıcaklığına karşın, vücut içerisinde sabit sıcaklığın korunması çok hassas bir dizi mekanizma ile gerçekleşir. Vücut metabolizmasının hızlandırılması, kan damarlarının büzülmesi (*vasoconstriction*), vücut kıllarının dikleşmesi ve titreme ile kasların çalıştırılması vücut sıcaklığındaki düşüşü önlemek için devreye giren bazı mekanizmalar vardır. Vücut sıcaklığının fazla yükselmesini önlemek için de bir dizi mekanizma gerçekleştirilir. Terleme, bu mekanizmalardan birisidir. Vücudun, sıcaklık dengesinin düzenlenmesi fizyolojik bir mekanizmadır ve sağlıklı bir süreçtir (2).

Terlemenin ne olduğuna dair ilk yorum antik Grek zamanında yapılmıştır. Aristoteles bir kitabında terlemeyi, kan damarlarının uç noktalarında dışarı çıkan sıvıların yol açtığı nem olarak tanımlamıştır. Daha sonra 1600'lü yıllarda ter bezleri ilk olarak tanımlanmış, ancak bu fikir 1800'lü yıllara kadar yaygın bir kabul görmemiştir. Ter bezlerinin öneminin anlaşılması ise ancak 20. yüzyılın başlarında olmuştur (3).

Sıcakkanlı canlılarda, vücut iç sıcaklığının (ısı değil) sabit kalması, kimyasal olayların düzeni açısından yaşamsal önem taşır. Bu nedenle sürekli enerji üretilen iç ortamda, artan sıcaklığın kontrol edilebilmesi için dış ortamlarla ısı alışverişi yapılmaktadır.

Vücut sıcaklığının düzenlenmesi ile genellikle vücudun iç sıcaklığı kastedilmektedir. Vücut iç sıcaklığı gün içerisinde $\pm 0,6$ $^{\circ}\text{C}$ 'lik küçük değişimler dışında sabit kalmalıdır. Bu sabit değer ortalama olarak 36-37 $^{\circ}\text{C}$ arasında değişmektedir. Karaciğer sıcaklığı 38 $^{\circ}\text{C}$ 'lerde iken testis sıcaklığı 32 $^{\circ}\text{C}$ 'lerde dir. Buna karşılık vücut yüzey sıcaklığı yani cilt sıcaklığı çevresel sıcaklık ile ilişkili olarak düşer veya yükselebilir (4).

Normal erişkin bir insan, çıplak iken -12 $^{\circ}\text{C}$ gibi düşük veya +60 $^{\circ}\text{C}$ kadar yüksek çevresel bir sıcaklıkta, iç sıcaklığı (*core temperature*) neredeyse sabit kalarak dayanabilmektedir. Bu mükemmel denge vücut sıcaklığını kontrol eden bir sistem tarafından sağlanmaktadır (4).

Vücut metabolizmasının sonucu, vücutta devamlı olarak ısı oluşur. Oluşan ısı çevreye atılır. Vücutta oluşan ısı miktarı, ısı kaybına tamamen eşit ise o kişide sıcaklık dengesi sağlanmış demektir.

Vücuttan ısı değişik yollarla kaybedilir. Aşağıda açıklanmaya çalışılan bu değişik mekanizmaların her biri ile vücut ısısı dış ortama atılır veya dış ortamdan alınır. Bu ısı değişiminin oranları, çevresel ve atmosferik koşullarla da ilişkilidir. Vücutta dört ayrı yöntemle ısı alışverişi yapılır. Bunlar;

- iletim (*conduction*),
- taşıma (*convection*),
- ışıma (*radiation*) ve
- buharlaşma (evaporation) ile olur (1, 5, 6).

İletim (*conduction*) ile ısı aktarılması

Birbirine değen cisimlerin atom veya moleküllerinin titreşimleri ile enerjilerini bir diğerine aktarır. Böylece sıcak cisimden soğuk cisme enerji, yani ısı akar. Buna iletim ile ısı aktarımı denir. İnsan vücut yüzeyi, çevresindeki cisimlere temas ettiğinde, iletim ile aktarımı olur. Ancak bu oldukça azdır. Çıplak olarak bir sandalyeye oturduğunda

vücuttan ısı süratle sandalyeye iletilir. Sandalyenin ısı vücut ısı ile aynı olduğunda artık ısı iletimi durur. Hatta sandalye daha fazla ısı kaybını önleyen bir izolasyon rolü oynar. Ancak ısı iletim katsayısı yüksek olan metal gibi cisimler bu izolasyon etkisini göstermez. Sıcaklık farkına bağlı olarak ısı yüksek sıcaklıktan düşük sıcaklığa doğru aktarılır. Vücuttan diğer cisimlere iletim ile aktarılan ısı, toplam ısı kaybının küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. İnsanda iletimle ısı transferi, hava gibi gaz ortamlara, su gibi sıvı ortamlara veya katı ortam ve cisimlere temas olursa, bu maddelerle vücut arasında ısı enerjisi alınır veya verilir. Örneğin; vücuttan soğuk ortamlarda çevreye ısı verilir veya sıcak ortamlarda (hamamda) vücut ısı enerjisi alır. Soğuk suya girildiğinde ısı suya aktarılır. Sıcak suya girildiğinde vücut sudan ısı alır. El ile tutulan sıcak bir cisimden elimize ısı aktarımı gerçekleşir. Soğuk bir duvara yaslanıldığında vücuttan duvara ısı aktarılır (1, 5, 6).

Taşıma (convection) ile ısı aktarılması

Soğuk havalarda vücudun dış yüzeyi olan deri, ısınıcı hava moleküllerine verir. Fakat deri ile doğrudan temas eden havanın sıcaklığı deri sıcaklığına eşit olunca ısı alışverişı durur. Ancak deri ile temastaki hava uzaklaşır ve yerine yeni hava gelirse ısı alışverişı tersine döner. Bu olaya taşıma ile ısı transferi denir. Deri yüzeyinde doğal olarak hava akımı olmaktadır. Bu, deriye yakın bulunan hava tabakasının ısındıkça yükselmesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla bir odada hiçbir hava akımı olmadan çıplak olarak oturan bir kişi yine de vücut ısısının yaklaşık % 2'sini önce havaya daha sonra da çevreye iletmektedir. Rüzgârın, yelpazenin veya vantilatörün yarattığı hava akımlarının soğutucu etkisi, hava ile ısı taşınmasından olur. Vücut rüzgâra maruz kalınca deriye yakın hava kısmı normalden çok daha süratli bir şekilde yenilenir ve taşıma ile ısı kaybı da bununla birlikte artar. Giysiler ve tüyler hava akımını önlediğinden ısı kayıplarının önemli bir kısmını engeller (1, 6, 7).

Su havaya oranla çok daha fazla ısı absorbe eder. ısı iletim hızı da havaya oranla yüksektir. Bundan dolayı cildin yanındaki ince bir su tabakası ısıtılırsa havaya göre daha yüksek izolasyon tabakası oluşturur. Örneğin durgun sudaki ısı kaybı akan suya göre düşüktür.

Bunların dışında idrar, dışkı, sıvı kaybı gibi atıklarla sıcak cisimler vücut dışına atıldığında taşıma ile ısı kaybı gerçekleşir (7, 8).

İşıma (radiation) ile ısı aktarılması

Bütün cisimler sıcaklıklarına bağlı olarak elektromanyetik alan yayarlar. Bunun bir kısmı görünür ışık seviyesindedir. Ancak ısı transferinin en büyük kısmı kızılötesi (*infrared*) seviyesindedir. Güneşten veya ısıtılmış bir ampulden gelen ısı kızılötesi ışıma ile olur. Güneş altında ısınmamız kızılötesi ışıma ile olur. Normal oda sıcaklığında çıplak bir insan vücut yüzeyinden yüksek oranda kızılötesi seviyesinde ışıma yapar. Bunun cilt rengi ile ilişkisi yoktur. Çünkü kızılötesi ışıma göz tarafından algılanmaz ve renginden bahsedilemez. Vücut ısı enerjisinin % 60'ını kızılötesi ile alır ve verir. İşıma ile ısı kaybı, kızılötesi ışınlar şeklinde vücuttan ısı transferidir. Vücut ışıma ile ısı kaybederken çevreden de ışıma ile ısı almaktadır. Vücudun sıcaklığı çevreden yüksekse vücut ışıma ile ısı kaybeder. Çevredeki cisimler vücuttan sıcaksa vücut kızılötesi ışıma ile ısı alır. Burada ışımanın şiddeti sıcaklığın dördüncü kuvveti ile doğru orantılıdır. Küçük sıcaklık farkları büyük miktarda ısının ışıma ile aktarılmasını sağlar (6, 7, 8).

Kutup bölgeleri gibi çok soğuk yerlerde vücuttan ışıma ile aşırı ısı atılır. Bunu önlemek için polar giysilerin içlerine gümüş, altın gibi metal lifler konur. Vücuttan çıkan kızılötesi ışınlar bu metal liflere çarparak geri yansır ve vücuda geri döner. Böylece vücuttan atılan ısının % 60'ı geri kazanılır. ısı izolasyonunu sağlamak ve içine konan maddelerin sıcaklıklarını korumak amacıyla kullanılan termosalar benzer sistemlerin, iç yüzleri ayna gibi parlak malzemelerden yapılmıştır (sırlama). Bunların da amacı kızılötesi ışıma ile kaybedilen ısıyı geri yansıtarak ısı kaybının önlenmesidir (1, 7).

Buharlaşıma (evaporation) ile ısı aktarılması

ısı daima yüksek sıcaklıktan düşük sıcaklığa doğru akar. Bu termodinamiğin temel yasalarındandır. Entropi kuralına göre ısı soğuktan sığa akmaz. Ancak, organizmada adeta bu kurala aykırı olarak dördüncü ısı aktarma sistemi vardır. Buharlaşıma! Vücudundan daha sıcak bir ortamda bulunan kişi sıvı buharlaştırarak (terleme) ısı atar. Her buharlaşan sıvı için yüksek miktarda enerji adeta mucizevî bir

şekilde sıcak ortama atılır ve iç sıcaklık dengesi korunur. İşte bu terleme mekanizmasıdır. Bu kısa girişten sonra terleme konusunu açalım (1, 8).

Vücut yüzeyindeki su buharlaşırken gram başına 540 kalorilik ısı kaybı meydana gelir. Deri ve akciğerden buharlaşma yolu ile günde yaklaşık 600 ml su kaybedilmektedir. Bu da önemli bir miktar ısı atılımı anlamına gelir. Bu ısı kaybı kontrol edilemez. Çünkü vücut sıcaklığına bağlı olmaksızın deri ve akciğerden sürekli sıvı kaybı olmaktadır (1, 6).

Buharlaşma ile ısı kaybı, terleme hızı değiştirilerek düzenlenebilmektedir. Vücut sıcaklığı çevreden yüksek ise vücuttan iletim ve ışıma ile ısı atılır. Çevre sıcaklığı vücut sıcaklığından yüksek ise dışarıdan vücuda iletim ve ışıma ile ısı girer. Bu gibi durumda vücut ısıyı ancak buharlaşma ile çevreye atabilir (5, 6).

Yüksek nem oranı ve vücuttan daha sıcak olan hamamda terlemenin nedeni budur. Yüksek nem, deriden buharın uzaklaşmasını engeller. Isı atılımı iyice azalır. Deriden salgılanan ter, deri yüzeyinde sıvı bir şekilde kalır. Böylece vücut sıcaklığı devamlı terlemeye rağmen düşmemekte hatta çevre sıcaklığına yaklaşmakta ve daha da üzerine çıkabilmektedir (7, 8).

Buharlaşma ile vücuttan ısı kaybını oluşturmak için hava akımı sağlanmalıdır. Böyle durumlarda yelpaze veya vantilatör bu işe yarar. Taşınan hava akımları deri yüzeyindeki neme doymuş hava tabakasını deriden uzaklaştırarak yerine doymamış havanın gelmesini sağlar (5, 6).

Giysiler yüzeye yakın havayı durdurur. Deriye yakın havanın kalınlığını artırır. Taşınan hava azalır. Kuru giysiler deriden ısı kaybını azaltır. Elbiseler ıslak ise, ısı kaybını önleyen aradaki izole edici hava kalmamaktadır. Hatta suyun iletkenliği yüksek olduğundan ısı taşınması onlarca kat artabilir. Islak giysilerle soğuk havada üşümenin nedeni budur (5, 6, 8).

Giysilerin yapıldığı malzeme de önemlidir. Pamuklu ve keten giysiler bu nedenle sentetik giysilere tercih edilmelidir. Terleme esnasında önce elbise nemlenir, sonra kumaşın üzerinden buharlaşma meydana gelerek kumaşı soğutur ve soğuk kumaş

da deri sıcaklığını düşürür. Sıcak bölgelerde teri geçiren ama güneşten gelen enerjiyi geçirmeyen giysiler tercih edilir (8, 9).

Buharlaşma yolu ile ısı kaybı, terleme dışında solunum yolu ile de olmaktadır. Ancak köpekler gibi bazı hayvanlarda ter bezleri olmadığından, solunum ile her soluk alışverişte dil, ağız ve solunum yollarının yüzeylerinde sıvıyı buharlaştırır. Pons ve bulbustaki solunum kontrol merkezi, solunumu düzenler. Solunum frekansını değiştirerek akciğerlerden atılan buharlaşmayı artırır (1, 9).

Ter bezleri, işlevleri, fiziksel yapıları ve vücuttaki yerleşimleri açısından üç farklı alt grupta değerlendirilebilir:

1. Apokrin ter bezleri
2. Ektrin ter bezleri
3. Apokrin ter bezleri (9, 10, 11).

1. Apokrin Ter Bezleri:

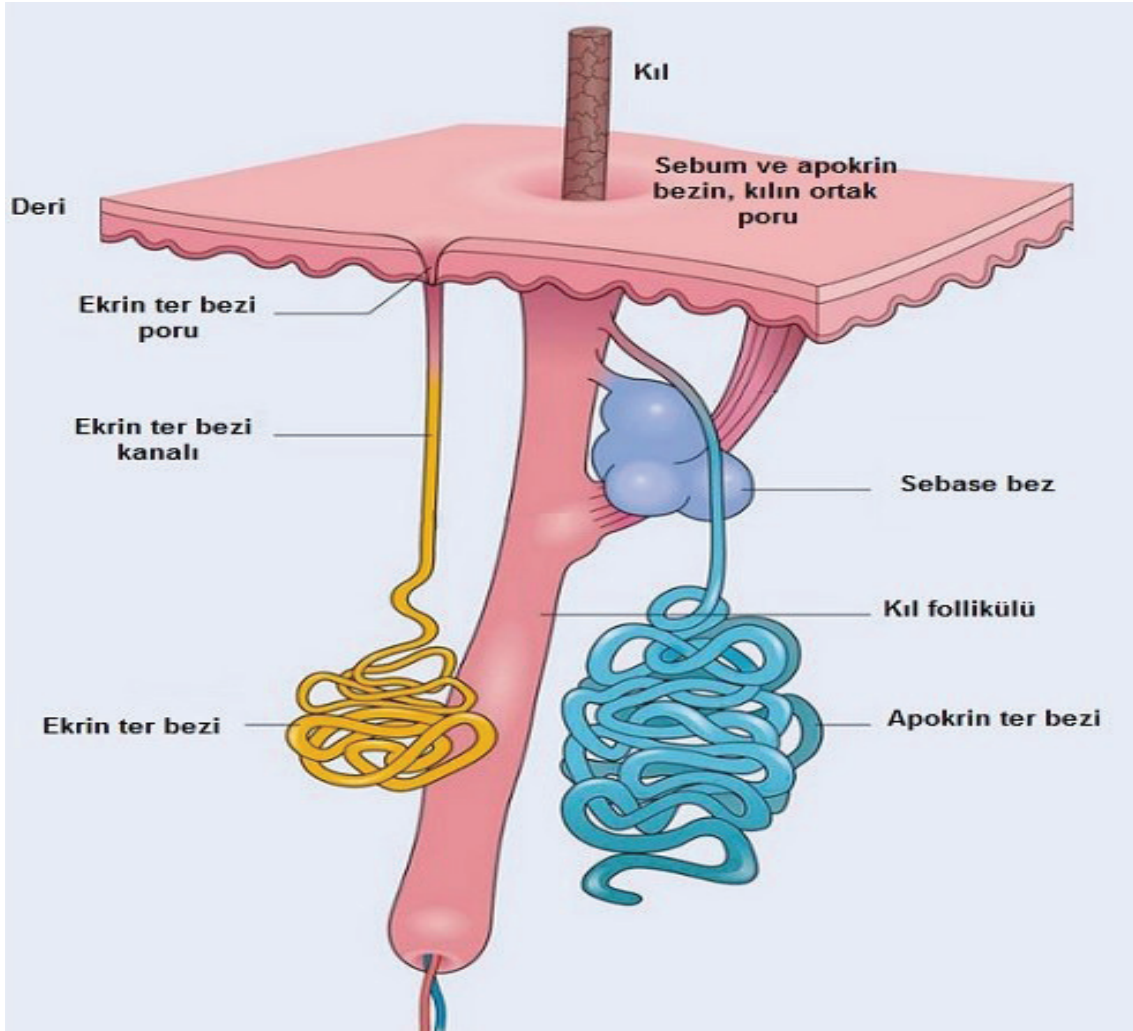
Her ne kadar ter bezi olarak adlandırılrsa da apokrin ter bezlerinin asıl görevleri terleme (sıvı atıp buharlaştırarak vücut sıcaklık dengesinin sağlanması) değildir. İçindeki maddeler nedeniyle kişiye özgü vücut kokusunu oluştururlar. Apokrin ter bezlerinin kendisine özgü kokusu vardır. İçerisinde yağ asitleri, amonyak, hidroksi asitler ve ortamdaki bakterilerin oluşturduğu ürünler de vardır. Bu bezlerin salgıları ile hayvanlarda yaşam alanlarının işaretlenmesi, tehlike sinyalleri, uyarı ve cinsel çekicilik gibi görevleri vardır. İnsanlardaki bu görevleri tam olarak belirlenmemiştir (4, 7, 9).

Diğer ter bezlerine göre apokrin ter bezlerinin vücutta dağılımları fazla değildir. Ağırlıklı olarak koltuk altı, meme ve göbek deliği çevresi, kulak arkaları, kadın dış genital alanı, dış kulak yolu (*ceruminous gland*) ve göz kapaklarında (*Moll's glands*) bulunmaktadır. Kalça ve kasıkta yoğundur. Asya ırklarında ve erkeklerde apokrin ter bezleri daha fazladır. Apokrin bezler bir çok memelide tüm vücutta dağılım gösterirken, insanlarda koltuk altı, meme çevresi, göbek deliği, anal bölge çevresi, sünnet derisi ve yumurtalık derisinde yaygın olarak bulunur. Bu bezler koltuk altında diğer bölgelere göre daha büyük ve daha çok sayıdadır. Koltuk altında cm² de 10-40 adet bulunur (4, 10, 11).

Apokrin ter bezleri diğer ter bezleri gibi doğrudan deriye açılmazlar. Apokrin bezlere yakın sebase bezler vardır. Apokrin bez ve sebase bez, içeriklerini deri yüzeyine aynı kanallardan atarlar. Sebase bezler, kıl köklerini ve deriyi yağlarlar. Bunların hücreleri, keseciklerin boşluğuna düşerler ve böylece sebase bezlerinin salgısı olan yağ salgısı hazırlanmış olur. Burada hücrenin tümü yağlanıp hücrenin kendisi salgı maddesi halini alır. Bu tip salgı yapan bezlere “holokrin bezleri” denir. Kase boşluğuna düşen yağlanmış hücrelerin yerine çok katlı epitel dokunun daha derinindeki hücreler gelir. Onlar da bir süre sonra yağlanıp salgı olarak atılırlar. Sebase bezi oluşturan kesecikler, kısa bir kanalcığın yardımıyla kıl folikülüne açılırlar. Arrektör pili kası kasıldığı zaman sebase bezi sıkışır ve içindeki yağı kıl folikülüne, oradan da deri yüzeyine boşaltır.

Sebase bezleri en çok kafa derisinde, yüzde, dış kulak yolunda, burun kenarlarında bulunur. Glans penis, prepsiyumun iç yüzü ve küçük dudaklarda sebase bezler tek başlarına bulunurlar. Bunlar doğrudan doğruya deri yüzeylerine açılırlar. Avuç içi ve ayak tabanında sebase bezlere rastlanmaz. Sebase bezleri tarafından salgılanan yağa “sebum” denir. Sebum salgısı deriyi ve saçları nemlendirir, bazı bakterileri öldürür ve deriyi bir ölçüde travmatik etkilere karşı dirençli kılar (4, 12).

Apokrin bezler ergenlik dönemine geçişte hormonların etkisi ile aktif hale gelirler. Uyarıldıklarında çeyrek dakika içinde salınım başlar. Ter bezinin tekrar salınım yapması için uzun bir süre beklemesi gerekmektedir (12, 13).



Şekil 1: Sebase ve apokrin bezler aynı kanaldan deriye açılırlar (14).

Apokrin ter bez salgısında duyu durumlarında, ağrı olması halinde ve seksüel dürtüler gibi hallerde salgılarını artırırlar. Bunlar otonom ve adrenerjik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bu bezlerin salgıları yağlı, yoğun, steril ve kokusuz yapıdadır. İçeriğinde protein, yağ ve steroidler bulunur. Sebace bezlerin kanalı ile ortak olarak deriye açıldıkları için bu içeriğe sebum da katılmaktadır. Deri yüzeyine çıktığında içeriğindeki su buharlaşır. İçerikleri deri yüzeyinde kalır. Rengi, süt beyazı ve biraz şeffaftır. Kişiden kişiye, cinsiyete, diyete ve deri rengine göre değişmektedir (11, 12, 13).

Apokrin bez salgısında lipid ve kolestrol içeriği 20 mg/ml'dir. Vücutta apokrin bezin bulunduğu yere göre salgı miktarı değişir. Koltuk altında 60 mg/cm², suratta 100 mg/cm²'dir (11, 14).

Koku molekülleri olan "apocrine secretion odour-binding proteins 1 ve 2 (ASOB1 ve ASOB2)" olmak üzere iki molekül varlığı tanımlanmıştır. Bu kokudan deride bulunan floradaki korinebakteriumlar da sorumludur (13, 14).

Apokrin bezler ekrin ter bezlerine göre sürekli işler haldedir. Koltuk altından günde 1 ml'ye kadar salgı yaparlar (15, 16).

2. Ekrin Ter Bezleri

Vücut sıcaklığının düzenlenmesinde ekrin ter bezleri etkindir. Bunlar dış kulak kanalı, dudaklar, klitoris, glans penis, labia minör dışında, tüm vücut yüzeyinde yaygın olarak bulunurlar. Erişkin bir kişinin tüm vücudunda yaklaşık 1,6-5,0 milyon arası ekrin ter bezi vardır. Yoğunlukları kişiye ve ırklara göre değişkenlik gösterir. Ortalama 1 cm² de 200 ekrin ter bezi bulunur. En yoğun olarak ayak tabanları, alın, avuç içi ve yanaklarda bulunur. El

içi ve ayak tabanında cm² de 600-700 kadardır. Seyrek olarak da sırtta, kalçalarda ve erkeklerin testis derisinde bulunurlar (12, 13, 15).

Bebeklerde ve erişkinlerde ekrin ter bezi sayısı yaklaşık olarak eşittir. Vücut yüzey alanı farklı olduğundan, sıklıkları farklıdır. Yeni doğanda ekrin ter bezleri görev yapamaz. Doğumdan bir kaç hafta sonra işleme başlarlar (14, 15).

Ekrin ter bezleri tübüler yapıdadır. Yapısı ve işlevi açısından iki kısımdan oluşmaktadır:

Deride derin yerleşen salgı bölümü: Asıl terin yapıldığı bölümdür. Uzunluğu 4-8 mm kadardır. Burada 3 tip sekresyon hücresi saptanmıştır: Açık, koyu ve miyoepitelial hücreler. Açık ve koyu hücreler terin yapımında rol oynamaktadır. Diğer hücrenin fonksiyonu henüz anlaşılamamıştır (16, 17).

Kıvrımlı, yüzeye açılan kanal bölümü: Derinin salgı bölümünden yüzeyine kadar uzanan kanal bölümü. Burası terin deri yüzeyine atıldığı bölümdür. Buraya *acrosyringium* denilmektedir. Bu bölümde yapılan terin içerisindeki iyonlar kaybedilmemek için geri emilmektedir. Örneğin sodyum, bu kanal içerisine bakan hücrelerin membranlarında bulunan sodyum kanalları ile pasif olarak emilmektedir. Bu emilim hücrelerdeki Na/K-ATPase ile kontrol edilmektedir. Klorun ise "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) kanalları" tarafından emilimi düzenlenmektedir. CFTR geninde mutasyondan kaynaklanan kistik fibrozis hastalığında, emilim olmadığı için terden aşırı derecede klor atılmaktadır. Emosyonel hiperhidroziste de klor kanalının bir düzensizliği olduğu sanılmaktadır (13, 14, 18).

ASİTLER	KARBONİLLER	ALKOL	STEROİDLER
n-hexanoic	2-methyloctanoic	γ-C8-lactone	17-oxo-5α-androsten-3-yl sulfate
2-methylhexanoic	4-ethylheptanoic	γ-C9-lactone	cholesterol
3-methylhexanoic	n-nonanoic	γ-C10-lactone	squalene
4-ethylpentanoic	2-methylnonanoic		5α-androst-16-en-3α-ol
(Z)-3-methyl-2-hexanoic	4-ethyloctanoic		5α-androst-16-en-3β-ol
2-ethylhexanoic	n-decanoic		5α-androst-16-en-3-one
n-ethylheptanoic	2-methyldecanoic		
2-methylheptanoic	4-ethylnonanoic		
(E)-3-methyl-2-hexanoic	9-decenoic		
n-octanoic	n-undecanoic		
4-ethyldecanoic			

Tablo 1: İnsan vücut kokusunda saptanan kimyasallar (15).

Diğer birçok bezde olduğu gibi ter bezlerinin sekreter bölümlerinde ön ter salgısı “*precursor secretion*” salgılanır. Bundan sonra kanaldan geçerken bu sıvının bazı maddeleri geri emilir ve en son deri yüzeyine ter olarak atılır. Ön ter salgısı bezin kıvrımlı bölümündeki epitel hücrelerinin aktif bir salgı ürünüdür ve bu hücrelerin üzerinde veya yakınında sonlanan kolinerjik sempatik sinir lifleri bu ter yapımını kontrol etmektedir (12, 16, 18).

Günlük terleme miktarı 10 litreye kadar ulaşabilir. Bunun % 99'u su, % 0,5'i mineral tuzlar (potasyum klorür, demir vs), % 0,5'i üre ve organik maddelerden (kreatinin, ürik asit ...) oluşmaktadır. Terde kana göre daha az düzeyde glikoz, laktik asit ve cıva, alkol, eter bulunabilmektedir (12, 13, 19, 20).

Terle atılan glikoz konsantrasyonu kan plazma seviyesinin % 1'inden daha azdır. Terle bol miktarda sodyum klorür kaybedildiğinden salgılama olayı esnasında ter bezlerinin sodyum ve klorü nasıl kullandıklarını bilmek önem taşır. Terleme hızı çok düşük olduğundan terdeki sodyum ve klor konsantrasyonları da düşüktür. Çünkü prekürsör sekresyon vücut yüzeyine erişinceye kadar bu iyonların bir kısmı geri emilmektedir. Diğer taraftan terleme hızı gittikçe arttığında sodyum klorürün kanaldan geri emilimi artmadığından terdeki sodyum konsantrasyonu neredeyse plazma düzeyine yükselebilmektedir (11, 12, 17, 21).

Terle sodyum kaybını aldosteron hormonu düzenlemektedir. Uzun süre fazla terleyen kişilerde terlemenin artmasına karşın terde sodyum klorür konsantrasyonu düşmektedir. Bu adaptasyon muhtemelen aldosteron artışına bağlıdır (12, 18, 22).

Terle makul miktarda kaybedilen diğer maddeler arasında üre, laktik asit, bikarbonat ve potasyum iyonları sayılabilir. Ter salgısının düşük hızlarında bütün bu maddelerin konsantrasyonları çok düşük olabilir. Fakat yüksek sekresyon hızlarında üre konsantrasyonu plazmadakinin iki misli, laktik asit dört misli ve potasyum 1,2 misli civarındadır. Amonyak miktarı apokrin terdekine oranla 10 kat azdır (12, 17, 23).

Terdeki bikarbonat terin pH'sını düzenlemektedir. Azaldığında ter pH'sı 5'in altına düşmekte, yani ter asitleşmektedir (12, 20).

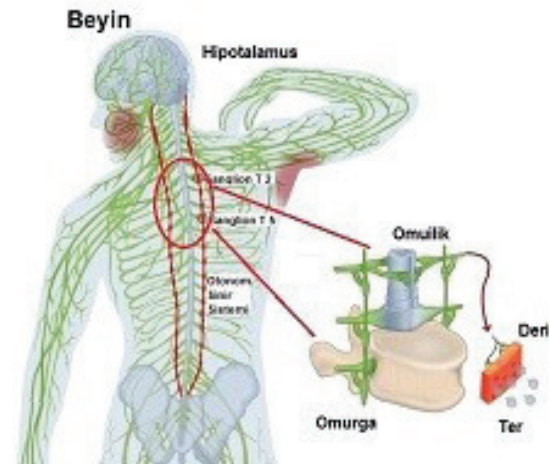
Ter içerisinde % 3 oranında aminoasitler de bulunmaktadır. Bunlar serbest aminoasitlerdir ve aminler şeklinde bulunmaktadır. Sadece kadınlarda terde proline gösterilmiştir (15, 18, 21).

Terle birlikte birçok protein ve peptidler de deri yüzeyine salınmaktadır (*cysteine proteinases, DNase I, lysozyme, Zn-a2-glycoprotein, cysteine-rich secretory protein-3 ve dermcidin*). Özellikle dermcidin (DCD) antimikrobiyal peptiddir ve derinin savunmasında rol oynamaktadır (20, 21).

Ekrin ter bezleri postganglionik sempatik sinir fiberleri tarafından uyarılmaktadır. Bu uyarımda noradrenalin-asetilkolin sorumludur (20).

Ekrin ter bezlerinde muskarinik asetilkolin reseptör alt tipleri de yer almaktadır. Ekrin ter bezleri kolinerjik uyarımlar dışında beta 2 adrenerjik uyarılara da cevap vermektedir. Adrenerjik uyarım ile terleme cevabı kolinerjiktan daha zayıftır (20, 22).

Ayrıca ekrin ter bezlerinde vasoactive intestinal polypeptide, epidermal growth factor, vanilloid ve nikotinik asetilkolin reseptörleri saptanmıştır (20).



Şekil 2: Ter bezlerini uyarın sinir ileti yolları (24).

3. Apokrin Ter Bezleri

Apokrin ter bezleri, ektrin ve apokrin ter bezlerine benzerdir. Aslında ikisinin karışım formudurlar. Ancak ektrin ter bezleri gibi kendi kanalları ile deriye açılırlar. Doğumda vücutta vardır. Ancak apokrin bezler gibi ergenlik döneminde aktif hale geçmektedir. Ergenlik döneminde ektrin ter bezlerinden farklılaştıklarına inanılmaktadır. Koltuk altında, anogenital bölgede saptanmıştır. Koltuk altında ter bezlerinin % 50'sinden fazlasını oluşturmaktadırlar ve bu alanın aşırı terlemesinden sorumludur. Ektrin ter bezlerinden 10 kat daha fazla ter yapmaktadır. Kolinerjik, alfa ve beta adrenerjik sinir uyarıma yüksek cevap vermektedir (24, 25, 26).

Terleme

Erişkin bir kişide deri vücudun 6-10 kg'lık ağırlığı ve 1-2 m²'lik alanı ile en büyük organlarından biridir. Derinin en önemli işlevi bedeni dış tehditlerden korumasıdır. Bir diğer önemli işlevi de terleme ile sıcaklık dengesini korumasıdır. Terleme yalnızca vücuttan ısı atılmasına yaramaz. Deriyi nemlendirir, deriyi yağlandırır, salgısında bulunan kimyasallarla yabancı organizmalara karşı vücudun savunmasını sağlar. Deride terleme, ter bezleri tarafından yapılmaktadır. Birçok işlevinin yanı sıra ter bezleri, saç ve tırnak gibi derinin devamı olarak kabul edilebilir. Ter bezlerinin genel görevleri şunlardır;

- ✓ Vücutta oluşan fazla ısıyı temasla, ışıma ile ve terleme ile dışarı atmak,
- ✓ Ter içeriğindeki su, üre ve laktat gibi kimyasallar ile deride nemlendirici bir etki yapmak,
- ✓ Deriyi yağlandırmak,
- ✓ Derinin dış darbelerle direncini arttırmak,
- ✓ Avuç içi ve ayak tabanında terleme ile objelerin kavranmasını kolaylaştırmak,
- ✓ Ter, insan türü arasında sosyal ilişkileri düzenleyen feromon olarak çalışmak,
- ✓ Terleme ruhsal ve tatsal uyarılara da yanıt verdiği için sosyal ifadenin bir parçası olmak,
- ✓ İçeriğindeki kimyasallarla zararlı bakterileri yok etmek (22, 23, 26).

Vücut aşırı ısınınca çabucak buharlaşma ile soğuyabilmesini sağlamak için ter bezleri tarafından vücut yüzeyine bol miktarda ter salgılanır (21, 24).

Beyinde hipotalamusun ön kısmındaki preoptik bölgenin uyarılması, terlemeyi uyarmaktadır. Bu bölgeden çıkan uyarılar otonom sinir sistemi yolları ile omuriliğe ve oradan sempatik sinir lifleri ile vücudun her bölgesindeki deriye yayılır (25, 27).

Terleme başlıca sempatik sinir sistemi aracılığıyla kontrol edilmektedir. Bu sinirler anatomik olarak sempatik olsa da işlevsel olarak kolinerjiktirler, yani norepinefrin yerine asetilkolin son sorumlu nörotransmitterdir (24).

Terleme için sinirsel uyarılar beyinde ön hipotalamustan çıkıp retikülospinal yollar üzerinden ilerler, omurilikte uygun seviyeye geldikten sonra otonomik gangliona ulaşır ve ardından ektrin bezlerin sekretuar hücrelerindeki sempatik kolinerjik nöronları uyarır. Aynı zamanda ektrin bezlerde fizyolojik olarak önemsiz olduğu düşünülen adrenerjik innervasyon da bulunmaktadır (22, 28).

Ayak ve ellerdeki ter bezleri hem adrenerjik hem de kolinerjik sinir liflerine sahiptir. Sinir sisteminin adrenerjik bölümlerini uyararak birçok duygusal durum (heyecan ve korku gibi) el ve ayaklarda terleme yapmaktadır. Yine adrenerjik aktiviteyi uyararak kas faaliyeti sırasında el ve ayaklarda terleme gözlenmektedir (27, 29).

Soğuk havada terleme çok daha azdır. Sıcak havalarda hava akımı olan bir ortamda bir kişi saatte 1,5 litre kadar terler. Hava akımı olmayan bir ortamda ise saatte 4 litreye kadar terleyebilir. Terleme ile saatte 4 kilo kaybedilebilir (29).

Terleme ile su ve çok fazla sodyum klorür kaybedilir. Ter salgılama hızı düşük ise terdeki sodyum ve klor oranı düşer. Çünkü ter vücut yüzeyine erişinceye kadar bu iyonlar geri emilir. Ter salgılama hızı arttığında geri emilim de azaldığı için bu iyonların terdeki miktarları yükselmektedir. Terle az da olsa üre, laktik asit ve potasyum iyonları da atılmaktadır. Terlemenin yüksek olduğu durumlarda terde üre konsantrasyonu kan plazmasından iki misli, laktik asit ise dört misli ve potasyum birkaç misli artmaktadır. Terde sodyum içeriği aldosteron hormonu tarafından düzenlenmektedir (21, 28).

Önceleri terlemeyi belirleyen sinyalin esas olarak derideki sıcaklık olduğu düşünülüyordu. Ancak daha sonra yapılan araştırmalar, deri sıcaklığındaki değişikliğin terlemede belirleyici olmadığını göstermiştir. Dış ortam sıcaklığının deri üzerindeki doğrudan etkisi terlemeye yol açmaz. Terlemeye yol açan sinyaller, hipotalamusta termoregülatör merkez tarafından gelir. Terlemeye yol açan sinyallerin ter bezlerine yollanması için ilk olarak sıcaklığın algılanması gerekir. Derinin ısınması değil, vücudun iç sıcaklık (*core temperature*) artışı hipotalamus tarafından algılanır. Özellikle kulak zarındaki sıcaklığın artması, hipotalamusu harekete geçirir.

Maymunlar üzerinde yapılan bir araştırmada, santral sinir sisteminin iç kısmına ulaşan sıcaklığın, terlemenin başlatılması için çok önemli olduğunu göstermiştir. Vücut sıcaklığının artmakta olduğunu fark eden beyin sıcaklık kontrol sistemini devreye sokar. Bunlardan biri olan terleme devreye girer. Sıcaklık arttıkça uyarılan ter bezi sayısı artar (16, 21).

Vücutta terleme üç farklı mekanizmayla olur.

1) Çevresel ya da vücut sıcaklığına bağlı terleme:

Vücut yüzeyinde bulunan ektrin ter bezleri merkez sinir sistemi tarafından uyarıldığında terleme olur. Ayrıca deri altındaki damarlar genişler (*vasodilatation*). Cilt kızarır. Bunlar, merkez sinir sisteminde, hipotalamustaki sıcaklık kontrol merkezi tarafından düzenlenmektedir. Bu merkez sadece çevresel ya da vücut sıcaklığına cevap vermez. Ayrıca hormonlar, vücutta yapılan pirojenler, fiziksel aktivite ve stres halinde de aynı mekanizma devreye girer (31, 32).

2) Duygu durumuna bağlı terleme: (*essential hyperhidrosis*)

Stres, ağrı veya korku gibi duygusal durumlarda özellikle el, ayak ve koltuk altında olmak üzere tüm vücutta terleme görülür. Bu terleme ortam sıcaklığının artışına bağlı terlemeden farklıdır. Ektrin ter bezleri merkez sinir sistemi tarafından uyarılır. Ancak stresin ortadan kalkması veya uyku halinde terleme ortadan kalkar. Bebeklerin el ve ayaklarda daha sık görülür. El ayası veya ayak tabanının sürtünmesine bağlı olarak terleme daha yoğun olur. Hatta sadece avuç içi veya ayak tabanının sürtünmesi bu bölgelerin terlemesine neden olur (30, 31, 33).

Sıcaklık ve psikolojik baskı (*emotional stress*) kaynaklı terleme sempatik sistemin kolinerjik sinir lifleri tarafından aktive edilir. Son yıllarda el içi ve ayak tabanı terlemesinde adrenerjik sinir liflerinin de rol oynadığı anlaşılmıştır. Stres kaynaklı terleme, beyinde premotor kortekste limbik sistemin arası olan amigdala tarafından kontrol edilir (28, 29, 34).

Stres kaynaklı terleme ergenlik öncesinde koltuk altında görülmez. Koltuk altında terlemede ektrin ter bezlerinin dışında apoektrin ter bezleri de rol oynar. Apoktrin ter bezleri fiziksel efor ve stres, adrenerjik sinir uyarısına cevap verir (32, 33).

3) Tatlarla bağlı (*gustatory*) terleme:

Yemek yerken doğrudan ya da dolaylı yollardan terleme ortaya çıkar. Vücut metabolizmasının hızlanması ile iç sıcaklık artar. Ortaya çıkan fazla ısı terleme ile atılmaya başlar. Özellikle acı ve çok sıcak yiyecek ve içecekler öncelikle yüz ve saçlı deride hatta tüm vücutta terlemeye neden olur. Sıcak yiyecekler ağızda bulunan sıcak algılayan reseptörleri uyarır. Bu uyarı merkez sinir sistemi aracılığı ile tüm vücuttan ısı atılımı için ter bezlerini harekete geçirir. Ayrıca acılı yiyeceklerde bulunan kapsaisinin (*capcaicin*) ağızdaki sıcak algılayan reseptörlere bağlanması ile aynı uyarı oluşur (35, 36).

Vücut sıcaklığının ve terlemenin düzenlenmesi

Subdermal doku ve özellikle deri altındaki yağ dokusu vücudun ısı izolatörüdür. Yağ dokusunda diğer dokulara oranla ısı iletimi 3 kat azdır. Soğuk bölgelerde yaşayan canlıların deri altı yağ dokuları bu nedenle daha fazladır. Kadınlarda yağ dokusunun dağılımı erkeklerden fazladır. Erkeklerin ısı izolasyonu azdır. Yağ doku ile ısı izolasyonu kişiden kişiye değişir (37, 38).

Deride, papillar dermis altında zengin kan damarları vardır. Bunlar yağ dokusu gibi izolatör dokulara girer ve derinin altına yayılırlar. Deride kan akımı ile beslenen devamlı bir venöz pleksus mevcuttur. Bu yapı yüksek bir kan akımı ile vücudun iç bölgesindeki ısıyı deriye ulaştırır. Kan akımı ile taşınan ısı bu yolla kalorifer sistemi gibi dış ortama atılır (39, 40).

Deriye kanla ısı aktarılması venöz pleksuslara kan sağlayan arteriyoller ve arterio-venöz anastomozların vasokonstriksiyon derecesi ile

kontrol edilir. Duruma göre vazokonstriksiyon veya vazodilatasyonla sıcak damarlar yüzeye yaklaştırılır veya uzaklaştırılır. Bu sistem sempatik sinir sistemi aracılığı ile düzenlenir. Sempatik sinir sistemi daima aktiftir. Beyinde hipotalamustaki sempatik sinir merkezlerinin uyarılması kan damarlarını daha da büzerek derideki kan akımını azaltır. Hipotalamusun bu merkezleri baskılandığında da bu kan damarları genişlemektedir (41, 42).

Vücut sıcaklığının düzenlenmesinin yaşamsal önemi vardır. Vücut sıcaklığı 40°C'nin üzerine çıktığında proteinler denatüre olur, hücreler ölür. Organ yetmezlikleri ortaya çıkar. Vücut sıcaklığının fizyolojik değerlerde olması ve aşırı artmaması son derece önemlidir. Çevresel sıcaklığın artması veya efor, stres ve ateşli hastalıklar gibi durumlarda vücutta patolojik sıcaklık artışları terleme fonksiyonu ile vücut sıcaklığı kontrol edilir (38, 42).

Vücut sıcaklığını düzenleyen merkez, hipotalamustadır. Bu merkez bir termostat gibi çalışır. Fizyolojik koşullarda bunun denge sıcaklığı 37,1°C'dir. Bu sıcaklık 37,1°C'nin altına düşerse, hipotalamustaki, ısı üretimini sağlayan ve aynı zamanda ısı kaybını önleyen mekanizmalar devreye sokulur. Sıcaklık bunun üstüne çıkarsa, ısı üreten mekanizmalar durdurulup ısı kaybına yol açan mekanizmalar çalıştırılır (37, 41).

Kadınlarda yumurtlama zamanı vücut sıcaklığında artış olur. İnsanlarda en düşük vücut sıcaklığı sabah 6'da en yüksek sıcaklık ise akşamüstü görülmektedir (42, 43).

Vücut sıcaklığı tamamen sinirsel geri besleme (*feed back*) sistemiyle düzenlenir. Ancak bu mekanizmaların işleyebilmesi için vücut sıcaklığının ne zaman çok sıcak, ne zaman çok soğuk olduğunu belirleyecek sıcaklık reseptörlerine (termoreseptörler) gerek vardır. Bu reseptörler şunlardır;

Hipotalamusta sıcaklık reseptörleri

Vücut sıcaklığını düzenleyen en önemli reseptörler hipotalamusun preoptik bölgesinde bulunur. Bunlar sıcaklık değişimine hassas özel nöronlardır. Bu bölgeden geçen kanın sıcaklığı artınca bu nöronlardan çıkan uyarılar artar, sıcaklık azalınca uyarılar da azalır (42, 43).

Beyindeki diğer sıcaklık reseptörleri

Hipotalamusun değişik kısımlarında septumda ve mezensefalonun substantia reticularisinde bazı soğuğa hassas nöronlar bulunur. Bunlar soğuğa maruz kalındığında uyarılarını artırırlar. Fakat bunların sayısı azdır ve vücut sıcaklığının düzenlenmesinde herhangi bir rol oynayıp oynamadıkları net değildir (41, 43, 44).

Deri sıcaklık reseptörleri

Soğuk ve sığağa hassas olmak üzere iki ayrı reseptör bulunur. Bunlar deride aldıkları soğuk-sıcak uyarısını sinirsel yoldan medulla spinalis aracılığı ile afferent yoldan hipotalamusa iletir. Aynı anda hem sıcak hem de soğuk reseptörlerinin birlikte uyarılması çok şiddetli yanma hissi uyandırır (44, 45).

Medulla spinalis ve vücuttaki sıcaklık reseptörleri

Medulla spinalis, batın ve vücudun diğer içyapılarında bulunan sıcaklık reseptörleri de sıcaklık dengesinin sağlanması için merkezi sinir sistemine uyarılar gönderir (45).

Sıcak artınca olanlar:

Ortam sıcaklığının artması, vücut iç sıcaklığının yükselmesi, efor ile enerji üretimine bağlı iç sıcaklığın yükselmesi, stres gibi sıkıntılı hallerde, gribal enfeksiyonlar gibi hallerde pirojenlerin kanda artması ile hipotalamustan geçen kanın sıcaklığının artması ile termoreseptörlerin uyarılma eşik değerlerinin düşmesi gibi bazı patolojik durumlarda, hipotalamustaki nöronlardan afferent uyarılar çıkar. Bunlar kan damarlarını genişletir (*vasodilatation*). Kan damarları yüzeye yaklaştığından cilt kızarır. Bunlardan dışarıya, iletimle ısı atılımı hızlanır. Ter bezleri uyarılarak terleme hızlanır ve buharlaşma ile ısı atılımı artar (36, 38, 42).

Soğukta olanlar:

Ortam sıcaklığı düşünce, vücut aşırı ısı kaybedince ve bazı patolojik durumlarda, hipotalamustaki termoreseptörlerin olduğu yerden geçen kan sıcaklığı azalır. Bunların etkisiyle vücudun el, ayaklar ve kulak gibi uç alanlarında damarlar büzülür (*vasoconstriction*). Deriden iletimle ısı kaybı azalır. Cilt rengi beyazlaşır. Çok soğukta damarlar iyice büzülüyor için deriye kan gelmez ve deri morarmaya başlar. Bazen bu patolojik durumlar kontrol edilemez (Reynaud sendromu

gibi). Derideki kıllar dikleşir (*piloerection*). Deri çevresinde kılların arasında bir hava tabakası oluşarak taşıma ile ısı aktarılması azalır. Kürklü hayvanlarda bu önemlidir (41, 44).

Hipotalamusta bulunan titreme merkezi, otonom olarak devreye girer. Hipotalamik termostat düşük sıcaklıkta titremeyi refleks olarak başlatır. Titreme ve/veya koşma zıplama gibi istemli kas hareketleri ile kaslarda üretilen ısı vücut sıcaklığını artırır (42, 43).

Vücut sıcaklığı azaldığında sempatik sistem devreye girer, adrenal ve noradrenalin hormon salgısı artar. Bu hormonlar vücuttaki kimyasal olayları hızlandırarak, metabolizma hızını ve dolayısıyla ısı üretimini artırır (*thermogenesis*). Yeni doğan bebeklerde sırtta, iki kürek kemiğinin ortasında bulunan kahverengi yağ dokusu vücut sıcaklığının korunmasında yani bebeğin üşümemesinde önemli rol oynar. Normal dokulardaki kimyasal tepkimelerde bütün enerji ısıya dönüşmez. Ancak bebeklerdeki bu kahverengi yağ dokusundaki kimyasal olaylarda açığa çıkan enerjinin ısıya dönüşme oranı daha yüksektir. Bir bebekte bu kahverengi yağ dokusu ne kadar fazla ise bebek soğuktan o kadar iyi korunur (38, 39, 43).

Soğukta hem hipotalamustan hipofiz bezine giden hormon uyarıları hem de hipofiz bezinin tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) salgısı artırılır. TSH tiroid bezinden tiroid hormonlarının (T3 ve T4) salgısını artırır. Bu hormonlar vücuttaki kimyasal olayları artırır, yani metabolizmayı hızlandırır (42, 43, 44).

Terleme insan vücudunun sıcaklığını sabit tutmaya yarayan fizyolojik bir olaydır. Terin buharlaşması ile ısı kaybedilir ve vücut sıcaklığının sabit kalması sağlanır. Ortam sıcaklığının artması, efor yapılması, aşırı heyecanlanma gibi koşullarda az ya da çok, genel ya da bölgesel herkes terler (36, 43).

Kromohidrozis

Ter normalde renksizdir. Çok nadir bir durum olan terin renkli olmasına hatta deriyi ve giysileri boyaması durumuna "kromohidrozis" denilmektedir. Kromohidroziste ter sarı, mavi, yeşil, kırmızı hatta siyah renklerde olabilmektedir.

Kromohidrozinin kaynaklandığı ter bezleri şunlardır;

- Kromohidrozis
- Apokrin ter bezleri kaynaklı kromohidrozis
- Ekrin ter bezleri kaynaklı kromohidrozis
- Pseudo (yalancı) kromohidrozis olarak sınıflandırılır (45, 46).

Apokrin kromohidrozis

Renkli terleme apokrin ter bezlerinin yoğun olduğu yüz, saçlı deri, anogenital alan, koltuk altı ve göğüs çevresinde gözlenmektedir. Sıklıkla apokrin ter bezlerinin aktif olduğu ergenlik döneminde başlamakta ve yaşla birlikte azalarak kaybolmaktadır (45, 47).

Koltuk altında kromohidrozis koyu tenli ırkların % 10'unda normalde görülmektedir ve bu apokrin kromohidrozistir. Nadiren açık ten ırklarda da görülebilmektedir (45).

İlk araştırmalarda apokrin kromohidrozinin tirozin, melanin ve hem molekülünün yapım artışından kaynaklandığı düşünülmüştür. Daha sonra lipofusinin bundan sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Apokrin ter bezleri hücrelerinde "lipofusin" olarak tanımlanan sarımsı-kahverengi pigment bulunmaktadır. Bu pigment 295-360 nm UV dalga boyu aralığında otofloresan vermektedir. Kromohidroziste hücrelerde lipofusin konsantrasyonu ve bunun oksidasyonu normalden çok fazladır. Bunun tam nedeni bilinmemektedir. Lipofusin apokrin terin yapılması sırasında deri yüzeyine atılır ve hava ile okside olur. Bu oksidasyon arttıkça lipofusin yeşil, mavi hatta siyaha dönebilmektedir (46, 47, 48).

Apokrin kromohidrozis, lipofusin kaynaklıdır. Bunun dışında genel sağlık sisteminden kaynaklanan bir patoloji ya da beslenme ile ilgili bir neden bulunmamaktadır. Ayrıca mevsimsel ya da sıcaklık gibi çevresel faktörlerden etkilenmediği gibi cinsiyet, mesleki faktörler, yaşam alanı ile ilgili bir faktörde etken değildir (48, 49).

Bazı sistemik hastalıklarda terde renklenme olabilmektedir. Hiperbilirubinemi, pseudomonas enfeksiyonları, kanama yatkınlıkları (kırmızı ter, hemetohidrozis) alkaptonüri, Addison hastalığı, hemokromatozis gibi (47, 49).

Ekrin kromohidrozis

Ekrin ter bezinin içeriği büyük oranda sudur. Bu nedenle suda çözünebilir renkli kimyasallar tere karıştığında kromohidrozis yapabilmektedir. Bu maddeler vücuda, ilaçlar, besin katkı ve boyar maddeleri ya da mesleki nedenlerle alınabilir (50, 51).

Hazır yiyecekler ve ketçapta bulunan kırmızı gıda boyası kırmızı renkte eklin kromohidrozise neden olabilmektedir (51).

Soğan, sarımsak, kola, soda ve acılı yiyecek ve içecekler turuncu eklin kromohidrozise neden olabilmektedir. Koltuk altında sarı-turuncu renklenme antiperspirant kullananlarda ortaya çıkabilmektedir (50, 52).

Bisacodyl ile kaplanmış tartarizin (gıdalarda kullanılan sarı azo boyası) başta cipsler olmak üzere birçok besinde maalesef bulunmaktadır. Bunları kullanan kişilerde sarı terleme olmaktadır. Ekrin terleme ile terde tartarizinin atılması özellikle iç çamaşırlarda sarı renklenmeye neden olur (49, 50).

Bazı giysilerde azo boya renkleri renkli terlemeye neden olabilmektedir. Uçaklarda uçuş görevlilerinin yolculara bilgi amaçlı kullandıkları demo cankurtaran yeleklerinin kırmızı boya bu personelde kırmızı terlemeye neden olur (51).

Bazı ilaçların alınması, örneğin levodopa, sistemik kullanıldığında rifampisin, sıtma hastalığında kullanılan kinin, kromohidrozise neden olabilir.

Kimyasal zehirlenmeler eklin kromohidrozise neden olabilmektedir. Kereste işçilerinde pentaklorofenole (PCP) maruz kalınması ile renkli ve kötü kokulu terleme, baş ağrısı, göz tahrişi, ateş, solunum yolu problemleri ve kronik yorgunluk sendromu ortaya çıkmaktadır (52, 53).

Bakır metalleri bazı ilaçlarda ve homeopatik maddelerde bulunabilmektedir. Bakır homeopatik formülasyonlarda farklı isimlerde ya da içerik açıklamasında hiç yer verilmemektedir. Bakır tuzları suda eriyebildikleri için eklin ter bezleri ile deri yüzeyine atılmakta bu da deride yeşil renge neden olur (51, 52).

Bilirubin karaciğer problemlerinde kanda yükseldiğinde-hiperbilirubinemi eklin ter bezleri ile atılabilmektedir. Normalde kahverengi olan bilirubin hava ile okside olduğunda yeşil renkli biliverdine dönmekte bu da yeşil renkte kromohidrozise neden olmaktadır. El ve ayaklarda yeşil eklin kromohidrozis olabilmektedir. Bu klinik tablo hiperbilirubinemili hastalarda görülebilmektedir. Ekrin ter bezlerinden bilirubin atılımı el içi ve ayak tabanında sarı-yeşil renkli veziküllere neden olur. Bilirubin deri altında reaksiyonu ile enflamasyon gelişmekte ekzamaya benzer reaksiyonlara sebep olur. Karaciğer kaynaklı kanda ve plazmada artan, suda çözünebilir bilirubin aşırı terleme koşullarında eklin ter bezlerinden atılabilmektedir (50, 53).

Yalancı (pseudo) kromohidrozis

Burada ter vücuttan renksiz olarak atılmakta ancak deri yüzeyinde teri renkli hele getiren bir süreç söz konusudur. Bu süreçten deri florasında bazı mikroorganizmalar ya da deri yüzeyindeki kimyasal maddeler sorumludur (5, 15).

Terin renkli görünmesini sağlayan mikroorganizmalara "kromojenik mikroorganizma" denilmektedir ve teri renklendiren-kromojenik maddeler üretmektedir (5).

Malassezia furfur ve *Bacillus spp. (erythrasma)* deride ürettikleri koromatojenler ile terde mavi renk yapmaktadır. Bu renk derinin de boyanmasına neden olabilmektedir. Bu deri renklenmesi *chlorhexidine* temizleyiciler ile kolayca çıkabilmektedir (37, 39, 51).

Corynebacterium ve *pedrea* mikroorganizmaları kromohidrozis yapan diğer deri flora mikroorganizmalarına örneklerdir. *Pseudomonas aeruginosa pyocyanin* adı verilen yeşil bir pigment üretmektedir. Bu da deride pseudokromohidrozise neden olmaktadır (21, 22, 27).

Bazı ilaçların kullanımı derinin pH, hidrasyon ve oksijen miktarlarını etkilemekte bu da deri florasını değiştirebilmektedir. Özellikle deri florasında *Bacillus spp.* örnekler hızla çoğalmaktadır. Sindirim sistemi için kullanılan proton pompa inhibitörleri, antihistaminler bu değişiklikler ile özellikle *Bacillus spp.* örneklerinde artış ile mavi terlemeye neden olmaktadır.

Topiramate (TPR) “*carbonic anhydrase (CA)* isoenzim II ve IV inhibitörü epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. 4-6 ay kullanımlarında sıklıkla ter bezlerinde *aquaporin-5*'i (AQP5) baskılayarak terlemeyi azaltır. TPR terde pH'yı azaltmaktadır. Terlemenin azalması ve pH'ın düşmesi deri florasını etkiler (5, 8, 9).

Pseudo kromohidrozisde deri ve giysilerin alkol içeren ıslak mendiller ile silinmesi ve boyanın çıkması tanı açısından son derece önemlidir (8, 28).

Bazen çıplak gözle renkli terleme görülmeyebilir. Sarı, yeşil ve mavi renkte terleme wood ışığı kullanıldığında daha iyi görülebilir (42, 49).

Bazı meslek gruplarında çevresel koşullardan deriye boya maddeleri gelmekte ve terleme ile kromojenik olmaktadır (bromofenol ve bakır tuzları gibi). Bakır işlerinde çalışan işçilerde bakır partikülleri ter ile birleştiğinde mavi pseudo kromohidrozise neden olabilmektedir (45, 48, 49).

Güneşsiz bronzlaştırıcı ürünler içerisinde bulunan dihydroxyacetone ürünün kullanımı sırasında ellerde kahverengi pseudo kromohidrozise neden olmaktadır (14, 15, 16).

Pseudo kromohidrozis en sık ayaklarda görülmektedir. Ter ile ayakkabı ve çorap boyasının birleşmesi ile ortaya çıkmaktadır (15, 32).

Pseudo kromatozis bir sağlık problemi değildir. Ancak kişi için ciddi bir psikolojik stres kaynağı ve sosyal problem olmaktadır. Pseudo kromhidrozisde renkli terleme deri ve giysiler dışında kullanılan tüm ortamları boyayabilmektedir (34, 37).

Pseudo kromhidroziste dermatitis simulata ve dermatitis artefacta akla getirilmelidir. Bu psikolojik nedenlerle kişinin herhangi bir pigmentte boyayı derisine sürmesi ile ortaya çıkmaktadır (52, 55).

Bromohidrozis

Normalde kokusuz olan ter temel olarak vücut sıcaklığının kontrolünde işe yarar. Vücut sıcaklığı 10 °C yükseldiğinde bunun normale dönmesi için vücut toplam ağırlığının %1'i kadar terleme gerekmektedir. Vücutumuzda ektrin ve apokrin ter bezleri dışında her ikisinin karışımı gibi duran apokrin ter bezleri bulunmaktadır. Bu ter bezleri

dışında vücut kokusundan sorumlu bir diğer bez yapısı sebum (yağ) salgılayan sebace bezlerdir. Bunların kokuya neden olmaları şundandır:

Uzun zincirli yağ asitleri (LCFA);

İnsan derisi üzerinde manto tabakası oluşturan yağ tabakası bulunmaktadır ve başlıca sebace ve apokrin bezlerin salgularından kaynaklanmaktadır. Bu yağlı yapının içeriği değişmekle birlikte skualen, kolesterol, *wax esters*, trasilgliserol, esterifiye olmamış yağ asitleri, glikol ve fosfolipidlerdir. Bunlar deri yüzeyindeki mikroflorada bulunan bakterilerin lipaz enzimi ile metabolize olmakta ve LCFA'lar (Long-Chain Fatty Acids) ortaya çıkmaktadır (55, 56).

Özellikle deri yüzeyinde “*Propionibacteria*” ve “*aerobic coryneform*” var ise de bunların yüksek lipaz etkileri ile daha fazla LCFA gelişmektedir. Ayrıca “*Micrococcus*” ve “*Brevibacterium*” LCFA ları tam katabolize ederken “*Corynebacterium spp.*” sadece bir kısmını katabolize etmektedir. Bu da uçucu yağ asitlerine-(*Volatile fatty acids-VFA*) ve bunlarda kokuya neden olmaktadır (47, 48, 55).

Kısa zincirli yağ asitleri;

Kokudan sorumlu kısa zincirli yağ asitleri (C2-C6) tiollerden sülfanilalanoller; 3methylhex-2-enoic acid (3M2H), 3-methyl-3-sulphanylhexan-1-ol (3M3SH), 2-methyl-3-sulphanylbutan-1-ol (2M3SB), 3sulphanylpentan-1-ol and 3-sulphanulhexan-1-ol koltuk altı kokusundan sorumludur. Bunların ortaya çıkışından sadece “*corynebacteria*” cinsi bakteriler sorumludur ve bu bakteriler sülfürlü prekürsörleri yapmaktadır. NaOH kullanıldığında bu bakteriler azaldığı için koku azalır.

Vücut kokusundan sorumlu kısa zincirli yağ asitlerinde bulunan diğer bir grup sülfür içerikleridir. Bunlar uçucu ve kokulu tiollerdir. Sülfür için en iyi bildiğimiz kedi idrarındaki kötü kokudan sorumlu olduğudur. Ayrıca sülfür, şampanya, şarap ve bazı lezzetli meyvelerin kokularından da sorumludur (55, 56).

Glutamin konjüasyonu;

“*Corynebacterial*” mikroorganizmalarda ayrıca “*Na acylglutamine corynebacterial enzyme aminoacylase (AgaA)*” enzimi bulunmaktadır. Bu enzim bakterinin sitoplazmasında vardır ve Zn⁺²

ile bağlıdır. Bu enzim ile 3M2H glutamin kovalent bağlar ile bağlanmaktadır.

Apokrin ter bezleri salgı içeriklerinde proteinler ve kokulu olmayan steroidler bulunmaktadır. Bunların deri yüzeyine salınımı cilt yüzeyindeki bakteriler tarafından metabolize olmaları ve koku moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Örneğin, amino asit konjüguatı, Cys-Gly-3-metil-3-sülfanilheksanol (3M3SH), apokrin bezler tarafından salgılanır ve daha sonra bakteri depeptidaz ile 3M3SH'ye bölünür (55).

Cys-Gly-3M3SH bakteriyel dipeptidaz tarafından cilt yüzeyinde kötü kokulu ürün olan 3M3SH'ye dönüştürülür. İnsan kokusunun altında yatan bu yeni ortaya çıkan mekanizma, insan vücudu kokusunun ortaya çıkmakta olan farmakogenetiği için önemli bir temel oluşturmaktadır ve yenilikçi deodorant ürünlerinin geliştirilmesine öncülük etmesi beklenmektedir (54, 56).

Steroidlerin biyotransformasyonu;

Özellikle koltuk altında apokrin bezlerden kokulu steroidler salgılanmaktadır. Kokulu steroidler 16-androstenes, 5 α -androstenol, 5 α -androstenone ve 3 α (β)-androstenols insan kokusundan sorumludur. 5 α -androstenol idrarda da bulunmuştur (18, 21, 55).

Diğer steroidler androstenone, androstenol, androstadienol, androstadienone'dir. Bunlar içerisinde androstenol en fazla olanıdır. Kadınlarda androstenol seviyesinin mens ile değiştiği gösterilmiştir (32, 47, 54).

Bunlar kokulu oldukları gibi deri yüzeyinde biyotransformasyona uğramakta ve başka kokulu maddeler ortaya çıkmaktadır. Bu biyotransformasyon sonrası kokulu maddelerin yoğunlukları deride "*aerobic coryneform*" bakteri yoğunluğuna ve bu bakterilerdeki "steroid-reducing enzim" aktivitesine bağlıdır (52, 53).

Androstadienol apokrin ter bezlerinden salgılanmakta ve az kokuludur. Ancak eğer bu "*aerobic coryneform*" bakteri tarafından 16 "*androstenes*" dönerse daha kokulu bir form ortaya çıkmaktadır (45, 49, 56).

5 α -androstenone, androstadienone ve androstadienol apokrin bezlerden salgılandıktan sonra oksijenin az olduğu ortamda "*aerobic coryneform*" tarafından daha kokulu "3 α -ve 3 β -androstenolle" dönüşür (39, 49, 55).

Esansiyel Hiperhidrozis

Bazı kişilerde el (palmar), ayak (plantar) ve koltuk altında (aksiller) aşırı terleme görülür. Bu bölgelerde ektrin ter bezleri çok yoğundur. Sıkıntılı durumlarda santral sinir sisteminden başlayan afferent uyarılar medulla spinalis üzerinden bu ter bezlerine gelir. Kolinergic liflerin uyarısıyla ter bezlerinden sodyum ve klor hücre dışına atılır. Osmotik basınç ile tuz hücreden su emer. Kanala çıkan sudaki tuz geri emilir. Tuzu azalmış olan su deri yüzeyini ıslatır. Bu terlemenin amacı sıcaklık düzenlemesinin yanı sıra el, ayak ve koltuk altının tutuculuk işlevini arttırmaktır. Kuru bir ele göre hafif nemli bir elin tutuculuğu daha fazladır. Kuru bir el ile kitap sayfasını çevirmek zor olduğundan parmaklar ıslatılarak daha rahat çevrilir (15, 18, 54).

Birçok hayvanda stres halinde, sistemik uyarı ile kan basıncı yükselir, nabız artar, Bunun amacı dokulara daha fazla kan pompalayarak stresle başa çıkmaktır. Çünkü avını kovalayan veya avcısından kaçan hayvan stres altındadır. Harcayacağı efor için dokularda daha fazla kana ihtiyaç vardır. Bu canlılarda soluk hızlanır ve pupillaları büyür. Bunların da amacı dokulara daha fazla oksijen sağlamak ve rakibini daha iyi görebilmektedir. Bütün bunlar stresle baş edebilmek, avını kovalayabilmek, tutabilmek veya avcısından kaçabilmek, mücadele edebilmek için gerekli savunma mekanizmalarıdır. El, ayak ve koltuk altı özellikle primatlarda tutma, tutunabilme işlevi için çok önemlidir. İnsanda da stres altında kan basıncı yükselir, nabız artar, solunum hızlanır, göz bebekleri büyür, el ayak ve koltuk altı terler. Bu sistemik yapının bir parçasıdır. Tutabilme veya tutunabilme işlevi için el, ayak ve koltuk altı terlemesi bu amaçla olabilir (55, 56).

Ancak bazı kişilerde ektrin ter bezlerinde özellikle klorun geri alınmasında kistik fibroziste olduğu gibi sorun oluşur. Geri alınamayan klor ve buna bağlı olarak sodyum, kanaldaki tuz oranını artırır. Artan osmotik basınç farkı ile daha fazla su kanala doğru çekilir. Ter oluşumu hızlanır. Burada klor kanalındaki protein yapısında bir bozukluk düşünülmektedir. Ailedeki başka kişilerde de aynı rahatsızlığın

olması bunun bir göstergesidir. Genetik yapıdaki olası bu farklılık nedeniyle, bu kişilerin el ayak ve koltuk altının biri, ikisi veya hepsi öylesine ıslanır ki kişi bundan aşırı rahatsız olur. Hayati olmayan bu farklılık (hastalık değil) nedeniyle kişiler sosyal açıdan ciddi sıkıntılar çeker. Sınav sırasında terleyen elleri ile kalemin elinden kayması veya sınav kâğıdının ıslanması, heyecanlandığı yerlerde el sıkışamaması veya otobüste tutunamaması birçok olumsuz durum sayılabilir.

Hiperhidrozis tanısı koymak oldukça kolaydır. Öncelikle hasta anemnezi bu konudaki en önemli veridir. Zaten el, ayak ve koltuk altı terleme şiddeti hemen gözlenir. Zaten önce kişi terli ellerini saklar veya el sıkışmaktan kaçınır. Yine de tedavi öncesi ve sonrası el ter şiddetini ölçmek gerekebilir. Bunun iki yöntemi vardır;

➤ Biri iyot-nişasta kullanılan imprint yöntemidir. Bu yöntemde ıslak, emici bir kâğıda nişasta serpilir. Nişastayı emen kâğıt kurduktan sonra kişinin kurulanmış avucuna iyotlu sıvı (tentürdiyot) sürülerek kısa bir süre kuruması beklenip 5-10 dakika kâğıda bastırılır. Terlemeye bağlı ıslanan eldeki su ile iyot karışır ve kâğıdın nişastasını ıslatır. İyot ile nişasta koyu kırmızı-siyah bir renk oluşturur. Renk analizi veya kâğıttaki renkli bölgenin alan büyüklüğü terleme hakkında bilgi verir. Tam anlamı ile kantitatif bir yöntem olmasa da tedavi sonrası kağıt lekесinin küçülmesi tedavinin ne kadar olumlu sonuç verdiğini gösterir.

➤ Bir diğer yöntem ise bez ve lastik eldiven metodudur. Bunda kişinin kurulanmış eline bez eldiven ve üzerine rahat yerleşen ameliyat eldiveni, önce hassas terazide tartılarak, giydirilir. Sakin, sessiz ve loş bir odada kişinin 15 dakika dinlenmesi sağlanır. Kişiden alınan bu eldivenler hemen hassas terazide tartılır. Önce ve sonra tartım farkı, 15 dakikadaki kişinin el ter miktarını verir. Bununla kişinin saatte el terleme miktarı ölçülmüş olur. Ancak kişinin ruh hali ile, terleme şiddeti anlık değişebilir. Bu nedenle yanıltıcı sonuç alınabileceği unutulmamalıdır. Yine de bu yöntemle tedavi öncesi ve sonrası saatte gram cinsinden tedavinin etkinliği kantitatif olarak belirlenebilir (57, 58).

Aşırı el, ayak ve koltuk altı terlemenin (esansiyel hiperhidrozis) üç tedavi yöntemi bilinmektedir (56, 59, 60).

1) İlaçlar

a) Antikolinergiklerin sistemik kullanımı;

Antikolinergik ilaçlar parasempatolitiklerdir. Bu ilaçlar ter bezlerinde bulunan postsinaptik parasempatik reseptörleri bloke etmektedir. Bunlar muskarinik reseptörlerdir (M1, M2 ve M3). M1 sinirler ve otonomik ganglionda bulunmaktadır. M2 kalp, düz ve çizgili kaslarda vardır. M3 düz kaslarda, endokrin hücrelerde ve ter bezlerinde vardır. Bu nedenle bu ilaçların alınması sadece M3 değil M1 ve M2 reseptörde de blokaj yapmaktadır. Bu da ilaçların istenmeyen yan etkilerini açıklar (60, 61).

Bu grupta propantheline bromide, glycopyrrolate, oksibutin ve benztropine kullanılmaktadır. Bunlar sistemik olarak verilebildiği gibi atropine iyontoforez içerisine katılabilmekte ya da glikopirolat %1 formu topikal olarak da kullanılabilir (55, 61).

Parasempatolitikler Parkinson hastalığında kullanılmaktadır. Bu nedenle antiparkinson ilaçları hiperhidroziste kullanılmıştır (scopolamine, methylscopolamine, N-butylscopolamine ve methantelin gibi). Bunların etkileri kısa sürdükleri için günde 4-6 defa alınmalıdır (52, 55, 60).

b) Glikopirolat, Glycopyrrolate

Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle baş ve yüz terlemelerinde bazı hastalarda yeterli olmaktadır. M3 reseptörleri üzerinde etkilidir.

Ağızda kuruluk, idrar yaparken arada kesilme, bulanık görme, fotofobi, siklopleji, taşikardi, kabızlık gibi yan etkileri sıktır. Bu ilaç *myasthenia gravis*, *pyloricstenosis* ve paralitik ile kullanılmamalıdır. Ösefajial reflü, glokom ve kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (59, 60).

c) Oksibutin (Uropan)

Antikolinergik etkisi ile idrar problemlerinde günlük 15 mg dozlarda kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda ağız kuruluğu, baş ağrısı ve idrar retansiyonu yapabilmektedir. Suratın aşırı terlemelerinde kullanılmaktadır. Ağız kuruluğu ortaya çıkmakta ancak tolere edilebilmektedir. Oksibutin tüm bölgesel aşırı terlemelerde % 80'lerin üzerinde tolere edilebilir yan etkilerine rağmen kullanılmaktadır (61, 62).

d) Anksiyolitikler

Hiperhidrozisin ortaya çıkmasında duygusal stres önemli rol oynadığından anksiyolitiklerin kullanımı yardımcı olmaktadır. Bu amaçla trisiklik antidepressanlar, serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ve serotonin/norepinefrin reuptake inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu amaçla benzodiazepinlerden klonazepam kullanılmıştır (48, 54, 63).

e) β -Bloklerler

Bu amaçla en sık kullanılan kardiyoselektif olmayan propranololdür. Propranololün ter bezleri üzerine doğrudan etkisi yoktur. Anksiyete etkilerini ortadan kaldırarak hiperhidrozis semptomlarının iyileşmesini sağlar (38, 63, 64).

f) Alfa adrenerjik reseptör agonistleri

Asıl olarak hipertansiyonda kullanılmaktadır. Ağız kuruluğu, uyuşukluk, kabızlık ve uyku hali yapmaktadır. Bu deriye yapıştırılarak (*patch*) özellikle gustatuar hiperhidroziste kullanılmaktadır. Genel hiperhidroziste % 50'ye yakın iyi sonuçlar alınmaktadır (38, 54, 65).

g) Topikal İlaçlar

El, ayak ve koltuk altına sürülen ilaçlarla ter bezleri inaktive edilebilmektedir. Bunların içeriklerinde alüminyum klorür ve alüminyum sülfat bulunur. Bu iyonize bileşiklerin klor kanalları üzerine etkili oldukları sanılmaktadır. Ayrıca ter bezlerinin kanallarını tıkayarak sıvının deri yüzeyine geçişini önlediği sanılmaktadır. Ter bezlerine kısmen etkili olduklarından ancak derine işlemediklerinden etkileri sınırlıdır. Kısa süreli fayda sağlamaktadırlar (49, 55, 64).

h) Diğerleri

Kalsiyum kanal blokerleri; diltiazem gibi siproheptadin serotonin antagonisti ve antihistamindir ve hiperhidroziste kullanılmaktadır. Aksiller hiperhidrozde nöroleptik bir ilaç olan ketiapinden kullanılabilir (64, 65).

2) Botoks (Botulinum Toksini)

Botulinum toksini clostridium botulinum'un oluşturduğu bir toksindir. Kolinerjik ekrin ter bezlerindeki reseptörlere bağlanarak ve asetilkolin serbestleşmesini engelleyerek hücrelerin uyarılmasını durdurur. Hiperhidrozis tedavisi için botulinum A serotipi kullanılması önerilir.

Diğer tedavilerden cevap alınamayan kişilerde kullanılması uygun olur. Miyastenia gravis, Eaton-Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar ve motor nöron hastalıklarında kullanılmak sakıncalıdır. Uygulamadan bir gün önce antiperspiranlar kullanılmıyaz. Temiz cilde gerekirse lokal anestezi ile insülin iğnesi kullanılarak 1,5-2 cm aralıklı hiperhidrozis için belirlenmiş standartlara uygun botoks subkutan uygulanır (61, 63).



Şekil 3: Palmar botoks uygulaması (66).

Bir kaç gün sonra terleme azalır. Ancak etkisi 4-6 ay sürer. Kesin ve mutlak tedavi yoktur. Her altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Eziyetli ve pahalı oluşu bir olumsuz yönüdür. Bu dönemde ter bezleri yenilenirken reseptörlere bağlanmış botulinum toksini de atıldığından terleme geri gelir. Düşük doz enjeksiyonda tedavinin etkisizliği, yüksek dozda kas kuvvetinde azalmanın yanı sıra, enjeksiyon bölgesinde ağrı, kanama, enfeksiyon ve kaşıntı olumsuz yönlerindedir (60, 61, 63).

3) Endoskopik Torokal Sempatektomi (ETS)

ETS ameliyatı, genel anestezi altında koltuk altı çizgisinden göğüs duvarında açılan bir veya iki adet 1,5 cm'lik çizgi şeklindeki kesi ile endoskopik olarak sempatik sinir sistemi etkisini bloke etmeye yönelik bir uygulamadır. Sempatik zincirin, T1, T2, T3 ve T4 stellar ganglionlarından gerekli olanlar (kesilerek, koterize edilerek veya klips ile) bloke edilir. Postoperatif dönemi takiben 24 saat içinde hasta taburcu edilmektedir. Aynı seansta iki veya tek taraflı yapılabilir, iki taraflı yapıldığında kardiyak ritim bozukluğu oluşturabileceğinden

tercih edilmez. Bu ameliyat sonrası ellerde kuruluk ve sıcaklık artışı olmakta, ancak kesinlikle motor ve duyu kusuru oluşmamaktadır. Akciğerin göğüs duvarına (geçirilmiş ameliyatlar veya akciğerdeki plörezi ile seyreden enfeksiyon vb hastalıklar sonucu) yapışık olması halinde koltuk altından yapılacak 10 cm'lik kesi ile işlem yapılabilir. Endoskopik veya açık yapılan her iki sempatektomi ameliyat izleri koltuk altında olduğundan kozmetik problem de oluşturmamaktadır. Bir yılı geçkin süre hasta memnuniyeti devam ettiği için dönüşümsüz kabul edilmektedir. Ayak terlemesi için özel bir uygulama yapılmamakta, ancak ETS ameliyatlarından sonra onun da gerilediği görülmektedir (9, 10, 14).

Değişik yayınlarda kişilerin % 25-90'ında refleks terleme denilen terleme ortaya çıkabilmektedir. Bu değer oldukça yüksektir. Refleks terleme (*compensatory sweating*) sırt, karın ve kasık bölgelerinde görülebilmektedir. Bunların dışında bazı kişilerde kabızlık gibi sistemik rahatsızlıklara da rastlanır. Bu refleks terleme esansiyel hiperhidrozisten daha şiddetli ve rahatsız edici olmaktadır (22). Ne yazık ki koterize edilen veya kesilen sinirin rejenerasyonu mümkün değildir.

Yalnızca bazı kişilerde klipsli blokaj hastanın refleks terlemesi görüldüğünde şikayeti artınca birkaç gün içinde geri alınırsa refleks terleme durup, el terlemesi geri gelmektedir. Refleks terlemesi olan hastaların şikayetleri ömür boyu sürmekte ve bir daha düzelmemektedir (25).

İyontoforez (doğru akım tedavisi)

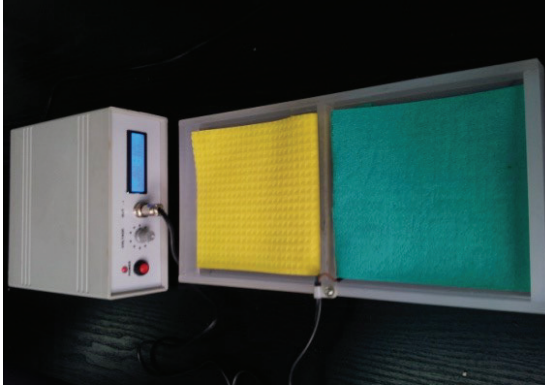
Bu yöntem; etkin, iyi tolere edilebilen, ucuz ve yan etkileri neredeyse hiç olmayan bir yöntemdir. Fakat uygulamada zorlukları nedeniyle koltuk altları için çok uygun olmayıp, avuç içi ve ayak tabanlarında birinci seçenektir. Çünkü koltuk altlarında duyu reseptörleri seyrek, deri ince ve hassastır. Akım doğru ayarlanamayabilir. Bu durumda kızarıklıklar, büller ve yaralar oluşabilir. Buna rağmen koltuk altı için geliştirilmiş elektrotlarla dikkatli uygulama sonuç vermektedir (67, 68, 69).

İlk zamanlar, iyontoforez bir elden diğer ele, sulu bir ortamda çözünebilir antikolinergikler, metal tuzları, topikal ilaçlar eklenerek yapılmıştır. Bu nedenle adı iyon transferi anlamında iyontoforez olarak kalmıştır. Gerçekte bir galvanik akım tedavisidir (28, 70, 71, 72).



Şekil 4: Bir elden diğer ele galvanik akım uygulanarak yapılan palmar ve plantar hiperhidrosiz tedavisi (73).

Bu ilaçlar konmadan da benzer sonuçlar alındığından 30 yıl öncesinden bu yana musluk suyu ile yapılmaktadır. Ayrıca bir elden diğer ele akım geçirmek yerine bir elin ön yüzünden arka yüzüne akım geçirmek daha uygun bulunmuştur. Böylece tüm vücuttan akım geçirilmemesi sağlanmıştır. Bu yöntemin tercih edilmesinin nedeni kalp pili taşıyan ya da sistemik rahatsızlığı bulunanlarda olası komplikasyonların önüne geçmektir. (66, 67, 69, 70).



Şekil 5: Tek elin ön yüzü ile arka yüzü arasına uygulama sağlayan galvanik akım cihazı ve elektrotları.

Hiperhidrozis tedavisinde iyontoforez el ve ayaklara 15-20 dakika süreyle 1-2 mA/cm² doğru akımın (tam doğrultulmuş galvanik akım) uygulanması işlemidir. Bu şiddetin ayarlanması her kişide, hatta bir kişinin değişik zamanlarında farklı olmaktadır. Akım şiddeti veya akım yoğunluğundan ziyade kişinin hissettikleri ile akım değeri kendisi tarafından ayarlanmalıdır. Kişi, elektrik akımını sıfırdan başlayıp yavaşça yükseltildiğinde, önce hafif gıdıklanma, sonra hafif ve çok küçük iğne batmaları, en sonunda hafif yanma hissi duyar. Daha yüksek akım şiddetlerinde deride yanıklar oluşur. Gıdıklanma hissi akımın yetersizliğini, yanma hissi ise aşırı olduğu anlamına gelir (70, 71, 72). Düşük akım şiddeti, tedaviyi etkisiz kılarken, yüksek akım şiddeti deride kızarıklık ve yanıklara neden olur. Doğru akım değeri kişinin hafif iğne batması hissi duyduğu değerdir. Tedavi sırasında bu his artabilir veya azalabilir. Bu hallerde akım değeri küçük değer değiştirmelerle yine hafif iğne batması hissi olana kadar arttırılmalı veya azaltılmalıdır (33, 45, 68, 70, 71).

Etki mekanizması tam olarak bilinmese de ter bezi kanallarında klorun geri emiliminde bir aksaklık olduğu düşünülmektedir. Bir diğer görüş ise hiperkeratinizasyona yol açarak ter kanallarında tıkanmaya neden olduğudur. Ayrıca salgılanan terin deri yüzeyine ulaşması için gerekli olan elektrokimyasal farkın iyontoforez tedavisiyle değiştiğidir. Hangisi görüş olursa olsun iyontoforez ile hiperhidrozis tedavisi en basit, kolay ve yan etkisi neredeyse olmayan bir yöntemdir bu nedenle öncelikle tercih edilmelidir (67, 68, 71).

İyontoforezde anot tarafı, katot tarafına göre daha iyi etki sağlar. Anot tarafının pH değeri katota göre çok düşüktür bu da anottaki etki farkını açıklayabilir. Anot tarafı daha iyi sonuç verdiği için her seansta elektrotlar elin ön yüzünden arka yüzüne çevrilerek kullanılmalıdır (67, 68, 69, 71).

Tedavi süresi ve sıklığı için çok değişik uygulamalar vardır. En olumlu sonuçlar her seansta, her el veya ayak için 15-20 dakika süreyle alınmaktadır. Sıklığı için ise ilk günlerde daha sık, ileri seanslarda aşamalı olarak daha fazla ara verilip seyrek uygulanmalıdır (15, 29, 68, 72).

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29						

Tablo 2: Başlangıç 1. günden itibaren tedavi yapılacak günler koyu işaretlenmiştir. Diğer günlerde tedavi yapılmamalıdır.

Bu şekilde tedavide başarı oranı % 95'lere kadar çıkmaktadır. İlk dört seans sonrasında terleme azalmakta, 8 seanstan sonra aşırı terleme ortadan kalkmaktadır. Ancak 3-4 hafta sonra terleme, kişinin stres durumuna bağlı olarak geri gelebilmektedir. En az bir ay ara verdikten sonra aynı tedaviye baştan başlanır ve düzenli yapılırsa, terlemenin geri gelme süresi artmaktadır. Bu tedavinin devamında, yapılacak her 8 seanslık uygulamadan sonra terlemenin geri gelme süresi uzamaktadır. Zaman içinde kişi terlediğini, gün içinde fark etmediğinden

terlemenin getirdiği stres azalır. Dolayısıyla kişide oluşan terlemenin sıkıntısı da ortadan kalkmaktadır (39, 45, 67, 70).

Bazı kişilerde ilk 8 seanslık uygulamadan sonra aşırı terleme hiç geri gelmediği gibi bazılarında ise kısa sürede geri gelmektedir. İyontoforez uygulanan kişilerin % 5'inde tedavi hiç etkili olmamaktadır. Bunların sempatik cilt refleksinden olduğu zannedilmektedir. İşte o hastalar için eğer yaşam kaliteleri olumsuz etkileniyorsa diğer tedavi yöntemleri uygulanabilir. Her durumda ilk tedavi yöntemi olarak yan etkisi olmayan iyontoforez kullanılmalıdır (48, 52, 67, 70).

Bazı kişilerde başlangıçta iyontoforez olumlu etki gösterirken, sonraki 8 seanslık seride terleme azalmamaktadır. Daha sonra uygulanan iyontoforezin etkisi görülmemekte ve hemen uygulama sonrası terleme geri gelmektedir. Bu kişilere haftada bir veya haftada iki olmak üzere sürekli tedavi uygulamak bazen fayda sağlamaktadır (5, 15, 68, 71).

İyontoforez tedavisi özellikle palmoplantar hiperhidrozda tercih edilmektedir. Kişinin el terlemesi ortadan kalktığında terlemenin getirdiği sıkıntı da ortadan kalkmaktadır. Böylece aksiller hiperhidrozis da azalmaktadır. Ayrıca aksiller hiperhidrozisin uygulaması oldukça hassastır ve pratik değildir (15, 67, 69).

Uygulama alanı deride, noktasal elektrik yanıkları, yanma, batma, iğnelenme, karıncalanma, ağrı, eritem, kuruma ve vezikül oluşumu gibi yan etkiler görülebilir. İyontoforezin kontrendike, yani uygulanamayacağı durumlar; deri bütünlüğünü bozan yara ve bülleri olan hastalarda yanık riskini arttırması nedeniyle, tinea manum, tinea pedis ve palmoplantar verrüsü olan kişilerde bulaştırıcılığı nedeniyle, ayrıca iki ele uygulanan modellerde kardiyak pili olan kişiler ile hamilelerde kontrendikedir (15, 64, 67, 71).

Doğru akımın kullanıldığı bu kompakt cihaz, kolay kullanılması ve taşınabilir olması nedeni ile tedaviye uyumu kolaylaştırmaktadır. Değişik cihazlar piyasada bulunmaktadır. Bunlarla evde kişinin kendi kendine tedavisini sürdürmesi de mümkündür (67, 68, 72).

KAYNAKLAR

1. Guyton AC. Vücut Sıcaklığı, Sıcaklığın Düzenlenmesi ve Ateş. In: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ. Tıbbi Fizyoloji. Onbirinci Basım. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2007. s. 73 (889-900).
2. Lacy A, Holowatz W, Kenney L. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans. J Appl Physiol 2010; 109(5):1538-44.
3. Karabulut AA. Physiology of Sweating. Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics 2016;7(3):1-10.
4. Wingo JE, Low DA, Keller DM, Brothers RM, Shibasakiand M. Heat stress in humans Skin blood flow and local temperature independently modify sweat rate during passive J Appl Physiol 2010; 109 (5):1301-6.
5. Apilioğulları B, Bilgiç Ö. Hiperhidrozis tedavisi. Genel Tıp Derg 2014;24:79-84.
6. Callejas MA, Grimalt R, Cladellas E. Hyperhidrosis update. Actas Dermosifiliogr 2010;101:110-8.
7. Hoorens I, Ongenaes K. Primary focal hyperhidrosis: Current treatment options and a step-by-step approach. JEADV 2012;26:1-8.
8. Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis-causes and treatment of enhanced sweating. Dtsch Arztebl Int 2009;106: 32-7.
9. Macia I, Moya J, Ramos R. Primary hyperhidrosis. Current status of surgical treatment. Cir Esp 2010;88:146-51.
10. Deng B, Tan QY, Jiang YG, et al. Optimization of sympathectomy to treat palmar hyperhidrosis: The systematic review and meta-analysis of studies published during the past decade. Surg Endosc 2011;25:1893-901.
11. Cheung JS, Solomon BA. Disorders of sweat glands. Hyperhidrosis: Unapproved treatments. Clin Dermatol 2002;20:638-42.

12. Miller JL, Hurley HJ. Diseases of the eccrine and apocrine sweat glands. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Second edition. Spain, Mosby Elsevier, 2008;531-48.
13. Raja Babu KK. Disorder of sweat glands. In: Valia RG, Valia AR, Siddappa K, eds. *Text book and Atlas of Dermatology*, 1sted, Bhalani Publishing House. 1994;1:594-8.
14. Rapini BJ. Dermatoloji. In: Sarıcaoğlu H, Başkan EB. *Cilt 2 Birinci Basım İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2012. s. 1540.
15. <https://hiperhidrozis.com/2017/10/26/ter-kokusu-nasil-olusmakta/> Erişim: 11.04.2018
16. Champion RH. Disorder of sweat glands. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJH, eds. *Text Book of Dermatology*, 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1993;ill: 17524.
17. Erdik O, Karasu S, Haberal İ, Yıldızhan A, Ayata A, Yıldırım A. 349 Toraskopik sempatektomi ameliyatının cerrahi sonuçları. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2006;14:290-4.
18. Önder M, Aksoy G. Hiperhidroz. *Türkderm* 2011;45:2-9.
19. Connolly M, de Berker D. Management of primary hyperhidrosis: a summary of the different treatment modalities. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:681-97.
20. Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;1(2):685-96.
21. Benzinger TH. On physical heat regulation and the sense of temperature in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1959;45:645-59.
22. Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J Physiol* 1980;306:537-552.
23. Fortney SM, Wenger CB, Bove JR, Nadel ER. Effect of hyperosmolality on control of blood flow and sweating. *J Appl Physiol* 1984;57:1688-1695.
24. <https://hiperhidrozis.com/2016/08/14/hiperhidroziste-sempatektomi/> Erişim: 11.04.2018
25. Harker M. Psychological Sweating: A Systematic Review Focused on Aetiology and Cutaneous Response. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:92-100
26. Allen JA, Armstrong JE, Roddie IC: The regional distribution of psychological sweating in man. *J Physiol* 1973;235:749-759.
27. Martin A, Hellhammer J, Hero T, Max H, Terstegen L, Natsch A: Effective prevention of stress-induced sweating and axillary mal-odour formation in teenagers. *Int J Cos Sci* 2011;33:90-97.
28. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT: Biology of sweat glands and their disorders. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:537-63.
29. Bovell DL, Corbett, AD, Holmes S, MacDonald A, Harker M. The absence of apoeccrine glands in the human axilla has disease pathogenetic implications, including axillary hyperhidrosis. *Brit J Dermatol* 2007;156:1278-86.
30. Uno H. Sympathetic innervation of the sweat glands and piloerector muscle of macaques and human beings. *J Invest Dermatol* 1977;69:112-130.
31. Kacin A, Golja P, Eiken O, Tipton MJ, Gorjanc J, Mekjavic IB. Human temperature regulation during cycling with moderate leg ischaemia. *Eur J Appl Physiol* 2005;95:213-22.
32. Quinton PM. Physiology of sweat secretion. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S102-8.
33. Asahina M, Poudel A, Hirano S. Sweating on the palm and sole: physiological and clinical relevance. *Clin Auton Res* 2015;25:153-9.
34. Asahina M, Suzuki A, Mori M, Kanesaka T, Hattori T. Emotional sweating response in a patient with bilateral amygdala damage. *Int J Psychophysiol* 2003;47:87-93

35. Wald N, Leshem M. Salt conditions a flavor preference or aversion after exercise depending on NaCl dose and sweat loss. *Appetite* 2003;40(1):277-84.
36. BoothP DA, JanFuller M. Starch content of ordinary foods associatively conditions human appetite and satiation, indexed by intake and eating pleasantness of starch-paired flavours. *Appetite* 1982;3:163-84.
37. Shin S, Park J, Lee JY. Does the hair influence heat extraction from the head during head cooling under heat stress? *Ind Health* 2015;53(6):533-41.
38. Lee JY, Nakao K, Tochiyama Y. Validity of perceived skin wettedness mapping to evaluate heat strain. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:2581-91.
39. Shvartz E, Benor D. Total body cooling in warm environments. *J Appl Physiol* 1971;31: 24-7.
40. Taylor NA, Caldwell JN, Van den Heuvel AM, Patterson MJ. To cool, but not too cool: that is the question-immersion cooling for hyperthermia. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1962-9.
41. Kissen AT, Summers WC, Buehring WJ, Alexander M, Smedley DC. Head and neck cooling by air, water, or air plus water in hyperthermia. *Aviat Space Environ Med* 1976;47:265-71.
42. Kobayashi S. Temperature receptors in cutaneous nerve endings are thermostat molecules that induce thermoregulatory behaviors against thermal load. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):346-51.
43. Kobayashi S. Temperature-sensitive neurons in the hypothalamus: A new hypothesis that they act as thermostats, not as transducers. *Prog Neurobiol* 1989;32:103-35.
44. Libson S, Kirshtein B, Mizrahi S, Lantsberg L. Evaluation of compensatory sweating after bilateral thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007;17:511-3.
45. Keum DI, Hong H, Lee SH, Ahn SK. Eccrine chromhidrosis resembling clinical features of pompholyx with bile-like Greenish pigmentation on the right palm and soles. *Ann Dermatol* 2015;27(4):482-3.
46. Triwongwanat D, Kasemsarn P, Boonchai W. Green pigmentation on the palms and soles. Acral green pigmentation (eccrine chromhidrosis) *JAMA Dermatol* 2013;149:1339-40.
47. Kanzaki T, Tsuda J. Bile pigment deposition at sweat pores of patients with liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:655-56.
48. Allegue F, Hermo JA, Fachal C, Alfonsin N. Localized green pigmentation in a patient with hyperbilirubinemia. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:108-9.
49. Perez TB, Zamora ME. Facial and axillary apocrine chromhidrosis. *Dermatol Online J* 2012;8(3):13-5.
50. Vorkamp T, Foo FJ, Khan S, Schmitto JD, Wilson P. Hyperhidrosis: evolving concepts and a comprehensive review. *Surgeon* 2010;8:287-92.
51. Jaiswal AK, Ravikiran SP, Roy PK. Red eccrine chromhidrosis with review of literature. *Indian J Dermatol* 2017;62(6):675-7.
52. Beer CJ. The case of the red lingerie-Chromhidrosis revisited. *Dermatology* 1999;199:149-52.
53. Rossi HF, Rizzo J, Zimmerman DC, Usher KM. Extraction and quantification of FD and C red dye 40 from beverages containing cranberry juice: A college level analytical chemistry experiment. *J Chem Educ* 2012;89:1551-4.
54. Lee KG, Kim SA, Yi SM, Kim JH, Kim H. Subdermal coagulation treatment of axillary bromhidrosis by 1,444 nm Nd:Yag laser: A comparison with surgical treatment. *Ann Dermatol* 2014;26(1):99-102.
55. Nakano M, Miwa N, Hirano A. A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. *BMC Genetics* 2009;10:42-4.
56. Hasfa S, Schwartz RH. Two 6-year-old twin girls with primary axillary bromhidrosis: Discussion, differential diagnosis, and management options. *Clinical Pediatrics* 2007;46(8):743-5.

57. Kalkan MT, Aydemir EH, Karakoç Y, Körpınar A. The Measurement of Sweat Intensity Using a New Technique. *Tr. J. of Medical Sciences* 28 (1998) 515-517 © TÜBİTAK
58. Gillick BT, Kloth LC, Starsky A, Cincinelli-Walker L. Management of postsurgical hyperhidrosis with direct current and tap water. *Phys Ther.* 2004 Mar;84(3):262-7.
59. Dohn DF, Zraik O. Essential hyperhidrosis--pathogenesis and treatment. Report of seven cases treated by upper horacic sympathectomy. *Cleve Clin Q* 1969;36(2):79-83.
60. Lerer B, Jacobowitz J. Treatment of essential hyperhidrosis by psychotherapy. *Psychosomatics* 1981;22(6):536-8.
61. Quigley R, Chu PY, Huang CL. Botulinum toxins inhibit the antidiuretic hormone (ADH)-stimulated increase in rabbit cortical collecting-tubule water Permeability. *J Membr Biol* 2005;204:109-116.
62. Shibasaki M, Crandall CG. Effect of local acetylcholinesterase inhibition on sweat rate in humans. *J Appl Physiol* 2001;90:757-62.
63. Shibasaki M, Davis SL, Cui J, Low DA, Keller DM, Crandall CG. Botulinum toxin abolishes sweating via impaired sweat gland responsiveness to exogenous acetylcholine. *Br J Dermatol* 2009; 757-61.
64. Shibasaki M, Kondo N, Crandall CG. Evidence for metaboreceptor stimulation of sweating in normothermic and heat-stressed humans. *J Physiol* 2001;534:605-11.
65. Shibasaki M, Kondo N, Crandall CG. Non-thermoregulatory modulation of sweating in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:34-9.
66. Solomon P. Modified Bier block anesthetic technique is safe for office use for botulinum a toxin treatment of palmar and plantar hyperhidrosis. *Dermatology Online Journal* 2007;13(3):6-11.
67. Stolman LP. Treatment of excess sweating of the palms by iontophoresis. *Arch Dermatol* 1987;123:893-6.
68. Midtgaard K. A new device for the treatment of hyperhidrosis by iontophoresis. *Br. J. Dermatol* 1986;114:485-8.
69. Hill AC, Baker GF, Jansen GF. Mechanism of action of iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Cutis* 1981;28:69-72.
70. Karakoc Y, Aydemir EH, Kalkan MT, Ünal G. Safe control of palmoplantar hyperhidrosis with direct electrical current. *Int J Dermatol* 2002;41(9):602-5.
71. Aydemir HE, Kalkan MT, Karakoc Y. Quantitative effect of anodal current in the treatment of primary hyperhidrosis by electrical current. *Int J Dermatol* 2006;4:862-5.
72. Karakoc Y, Aydemir EH, Kalkan MT. Placebo-controlled evaluation of direct electrical current administration for palmoplantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol* 2004;43(7):503-5.
73. <https://www.quora.com/how-can-you-stop-your-palms-from-sweating>
Erişim: 11.04.2018

1. Kapsam ve Amaç

Aydın Tıp Klinikleri dergisi, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinin bilimsel içerikli, resmi yayınıdır. Şubat, Mayıs, Ağustos, Kasım aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olacak şekilde yayımlanır.

Aydın Tıp Klinikleri, tıbbın tüm alanlarında, klinik ve temel bilim orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, editör görüşleri ve olgu sunumları yazılarının yayımlandığı “çift-kör” danışmanlık (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası bir dergidir.

Aydın Tıp Klinikleri’nde makale başvuru veya işlem ücreti uygulanmamaktadır. Yayımlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Dergi; temel tıp bilimleri ve klinik branşlarda ulusal ve uluslararası düzeyde katkı yapan araştırma, özgün çalışma, derleme, olgu bildirimleri yayımlamayı hedeflemektedir.

2. Yayın Değerlendirme Politikası

Dergiye gönderilen yazıların, ulusal ya da uluslararası bir dergide yayımlanmamış, yayına kabul edilmemiş ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmaması gerekir. Bu gereklilik bilimsel toplantılarda bildiri olarak sunulmuş ve özeti yayınlanmış yazıları kapsamaz ancak bu durumda bildirinin sunulduğu toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.

Aydın Tıp Klinikleri’nin uluslararası indekslerde ve veritabanında, İngilizce adı “Aydın Medical Clinics”dir ve kaynaklarda belirtilirken “Clin Med Aydın” kısaltması ile belirtilmelidir.

Makalelerin formatı “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (www.icjme.org) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise İstanbul Aydın Üniversitesi’ne aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörlüğüne göndermelidir. Bu forma dergi web adresinden (<http://www.iautipklinikleri.com>) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Bu aşamadan sonra makaleye yeni yazar eklenemez veya yazar isim sıralamasında değişiklik yapılamaz.

Aydın Tıp Klinikleri’nde yayınlanmak amacıyla gönderilen ve Etik Kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için Helsinki Bildirisi’ne uygun Etik Kurul Onay Raporu gereklidir <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>

Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) yönergesi kapsamında hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından Etik Kurul Onay Raporu almalıdır. Etik Kurul onayı ve “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” alındığı araştırmanın “Gereç ve Yöntem” bölümünde mutlaka (etik onay numarası ile birlikte) belirtilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Değerlendirme sürecinde gerek görülürse editör tarafından Etik Kurul onayının bir örneği yazarlardan istenebilir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma, yanıltma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde yaptırım uygulanacaktır. Yaptırımlar Committee on Publication Ethics (COPE) kuralları kapsamında belirlenecektir. Bunun yanı sıra, intihali önlemek için yayın öncesinde tüm yazıların intihal araştırma programları ile taraması yapılmaktadır.

3. Makele Başvurusu

Yazarlar makale gönderimlerini derginin online makale kabul sistemi üzerinden yaparlar (<http://www.iautipklinikleri.com>). Bütün başvurularda Yazarlık Katkıları, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu doldurularak gönderilmelidir. Yazarlar onay formunu doldurarak, makalelerinin telif hakkını Aydın Tıp Klinikleri'ne bıraktıklarını, bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışmasına yol açabilecek mali ya da diğer ilişkilerini açıklamalıdır. Gönderilen yazıda yazışma yapılacak yazar elektronik posta adresi ve yazının tipi (araştırma, derleme, olgu sunumu vs.) belirtilmelidir.

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-araç-gereç firmalarınca yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir. Yayına kabul edilmeyen yazılar yazarlara geriye yollanmaz.

4. Hakem Değerlendirmesi

Aydın Tıp Klinikleri bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Editör yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör ve editör yardımcıları ile en az iki danışman (hakem) incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.

Hakem belirleme yetkisi tamamen editör ve yayın kuruluna aittir. Hakemler belirlenirken derginin ulusal veya uluslararası yayın danışma kurulundan isimler seçilebileceği gibi yazının konusuna göre ihtiyaç duyulduğunda, yurtiçi veya yurtdışından bağımsız hakemler de belirlenebilir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör, editör yardımcıları, düzeltme yapmalarını kabul etmiş sayılır.

5. Yazım Kuralları Yazar Sorumluluğu

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik veya bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar(lar) olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

(1) Makaledeki çalışmanın, planlama, fikir, yöntem aşamalarında veya çalışmanın yürütülmesinde görev almalı.

(2) Makalenin yazım aşamasında herhangi bir düzeyde katkısı olmalıdır.

(3) Makalenin son halini kabul etmelidir.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşılırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Kısaltmalar

Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

İstatistik Değerlendirme

Makalelerin biyoistatistiksel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Makalelerde p değerleri açık olarak verilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü veya Yazım Kılavuzuna uygun yazım (www.tdk.gov.tr) geçerlidir.

İngilizce makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

6. Dergiye Gönderilecek Yazı Türleri ve Özellikleri

Aydın Tıp Klinikleri "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayımlar (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315).

Yazılar sayfanın üst kenarından 3cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır. Yazıların formatı řu şekildedir:

1) Makale Başlığı: Makale başlığı metnin içeriğini yansıtmalı, kelimelerin sadece baş harfi büyük olacak şekilde yazılmalı, 14 punto, ortalanmış ve koyu yazılmalı, başlık sonrası 2 satır boşluk konmalı.

2) Türkçe-İngilizce Özet ve Anahtar Kelimeler: Makalenin özeti, konunun amacını, yöntemini ve kapsamını net olarak 150-200 kelime ile ifade edecek şekilde 10 punto olarak yazılmalı.

3) Metin: A4 boyutunda üst kenarından 3 cm, iç ve alt kenardan 2,5 cm, dış kenardan 3,5 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "Arial veya Times new roman" yazı formatlarından biri ile Microsoft Word ile yazılmalıdır.

4) Kaynaklar ve Dipnotlar: Kaynaklar metin içerisinde cümle sonunda parantez içi numaralandırma yöntemi ile verilmeli ve Kaynaklar bölümünde numaralandırılarak yazılmalıdır.

5) Tablo ve/veya Şekiller: Tabloların numarası ve başlığı bulunmalı, ayrı ayrı sıra sayısı verilerek numaralandırılmalıdır. Tablo numarası kalın, tablo adı ise normal yazılmalıdır.

A. Araştırma Makaleleri

Bu yazılar daha önce yayınlanmamış, özgün araştırma yazılardır.

Araştırma yazıları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce 500 kelimeyi geçmeyecek şekilde

Özet

Türkçe özet biçimi:

- Amaç
- Gereç ve yöntem
- Bulgular
- Sonuç

İngilizce özet biçimi:

- Objective
- Materials and methods
- Results
- Conclusion

- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler,
 - Giriş,
 - Gereç ve Yöntem,
 - Bulgular,
 - Tartışma,
 - Sonuç
 - Kaynaklar (en fazla 30 kaynak gösterilebilir.)
- bölümlerinden oluşmalıdır.

B. Olgu Sunumları

Bir ya da daha fazla olgunun klinik değerlendirme açısından bilimsel önemini belirten yazılardır.

Olgu sunumları;

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özetler,
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler
- Ana metin (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir),
- Kaynaklar (En fazla 15 kaynak gösterilebilir),
- Tablo/şekil/resim bölümlerinden oluşur.

Olgu sunumlarının özeti bölümlere ayrılmış olmayıp 200 kelimeyle, yazının ana metni de 1500 kelimeyle sınırlıdır.

C. Derleme

Aydın Tıp Klinikleri'nde doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanan bilimsel yazılardır. Uzmanlık derneklerinin hazırladıkları ve derlemelerden oluşan sayılarda "Konuk Editör" sistemi vardır.

Derlemeler Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar bölümlerinden oluşur ve yazar sayısı en fazla üç, metin dosyası en fazla 4000, kaynak sayısı da 40 ile sınırlıdır.

D. Editöre Mektup

Son bir yıl içinde dergide yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılar olup kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap verildiği takdirde, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

E. Kaynaklar

1. Tüm kaynaklar yazı içinde sıralı olarak belirtilmelidir.
2. Dörtten fazla yazarı olan yazılarda ilk üç isimden sonra “et al.” ibaresi kullanılmalıdır.
3. Dergi isimleri İndex Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması Yıl; Cilt: Sayfa(lar).

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Editör A, Editör B, Editör C, eds. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayımlanma yeri: Yayınevi; Yıl. Sayfa(lar).

Örnekler:

Dergi Yazıları

Dergi: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. Brain Res 2008 28;1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Kitaplar

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Kitap: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Web Örneği

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Yazının Yayına Gönderilmesi

Dergiye gönderilecek tüm yazıların gönderilmeden önce yazım kurallarına uygunluğu mutlaka son bir kez kontrol edilmelidir. Yazılar <http://www.iautipklinikleri.com> web sayfasından temin edilebilecek olan “yazar kontrol listesi” tamamlanarak gönderilmelidir. Yazılar, Aydın Tıp Klinikleri web sayfası üzerinden çevrimiçi olarak veya aşağıda belirtilen elektronik posta adresine konu bölümüne ATK YAZI ibaresi yazılarak gönderilmelidir. Bu yolların dışındaki vasıtalarla gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır.

Yazışma

Aydın Tıp Klinikleri

Editör, Dr. N. Ahmet ERÖZENCİ

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Yerleşkesi (Halit Aydın Yerleşkesi)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel: +90 444 1 428 / 52002

E-posta: atk@aydin.edu.tr

1. Aim and Scope

Aydin Medical Clinics is the official publication of Istanbul Aydin University, Faculty of Medicine that offers scientific content. It is printed 4 times in a year in the months of February, May, August and November.

Aydin Medical Clinics is an international journal based on peer-review consultation principles publishing clinic and basic science, original research articles, reviews, editor views and case reports in every field of medicine.

Aydin Medical Clinics does not request application or process fees. Also, it does not pay any kind of compensation or fee for the published articles.

The journal aims to publish research, original work, review and case reports that contribute in its field on national and international levels in basic medical sciences and clinical branches.

2. Evaluation Policy

The submitted articles must not be published or accepted to be published or in the process of evaluation for publication in a national or international journal. This does not include manuscripts that are presented as a proceeding in scientific gatherings and the abstracts of which are published, however in these cases the name, date and place of the gathering must be indicated. In case there are previously published quotes, tables, images etc. in the article, it is required to take the written permissions of the author of the article, publisher and other authors and state it within the article.

The English title of this journal in international indexes and databases is “Aydin Medical Clinics” and it must be cited in references with the following abbreviation “Clin. Med. Aydin”.

The submitted articles must be arranged according to the rules of “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications” (www.icjme.org).

The scientific and ethic responsibilities of the manuscripts belong to their respectful authors whereas the copyrights belong to İstanbul Aydin University. The content of the manuscripts and the accuracy of their sources are in the responsibility of their authors. Authors must fill in the approval form regarding the transfer of the publishing rights accordingly (Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form) and submit it to the journal editorship. The related form can be downloaded from the website (<http://www.iautiplinikleri.com>) of the journal. By signing and submitting this form, all the authors warrant that the work they have submitted to the Aydin Medical Clinics is not published and/or being evaluated for publishing, and acknowledge their scientific contribution and responsibilities in the work; new authors cannot be added to the article or the existing order of the author names cannot be changed after this point.

Those experimental, clinical and medication researches that require Ethics Committee Approval require Ethics Committee Approval Report in line with the Helsinki Declaration <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct2013-JAMA.pdf>.

As for the experimental works which include animals, authors must declare that they protect animal rights within the scope of “Guide for the care and use of laboratory animals” (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) instructions and acquire Ethics Committee Approval Report from their institutions. The Ethics Committee Approval and “Informed Volunteer Consent Form” must be necessarily indicated in the “Materials and Methods” section of the related work (together with ethics approval number). Authors are responsible for the compatibility of the articles with the ethical regulations.

In case considered necessary the editor may request a copy of the Ethics Committee approval from the authors during the evaluation process.

The manuscripts will be checked with respect to plagiarism, distortion and copying and sanctions will be imposed on the confirmation of unethical cases. The sanctions will be determined within the scope of the rules of Committee on Publication Ethics (COPE). In addition, all submitted manuscripts are scanned with plagiarism software before publication in order to prevent plagiarism.

3. Application

Authors must submit their articles to the online article submission system of the journal (<http://www.iautipklinikleri.com>). Author Contributions, Publication Copyright Transfer, Financial Aid and Appreciation-Approval Permission Form must be filled and added to each and every submission. Authors must declare transferring the copyrights of their articles to Aydin Medical Clinics, their scientific contribution and responsibilities and their connections (financial or other) that may result in a conflict of interests. The e-mail address of the correspondent author and the type of the manuscript (research, review, case report etc.) must be indicated for the submitted article.

It is required that all the related authors consent in the publication of the manuscript with a collective signature declaring their scientific contribution and responsibilities and that there is no conflict of interests. The names of the institutions, cooperation, medication-material-equipment companies providing partial or full financial or in-kind aids for the researches must be indicated with a footnote. The manuscripts which are rejected for publication, will not be returned to their authors.

4. Referee Evaluation

Aydin Medical Clinics is a periodical that is printed within the frame of independent, unbiased and peer-review referee principles. The editor is entitled to return the manuscripts which do not meet the publication requirements, to its author for further proofreading, edit the manuscript in form or reject manuscripts. The submitted manuscripts are published after the evaluation of the editor and editor assistants together with at least two consultants (referee) and if considered necessary, after being revised by the authors for making requested changes.

The selection of a referee is completely up to the editor and editorial board. Referees may be selected among the names from the national or international editorial board of consultancy of the journal or independent referees may as well be selected locally or internationally upon necessity depending on the subject of the manuscript. For the manuscripts that are accepted for publication, authors agree to accept the revisions of the editor and editor assistants as long as no basic changes are made on the text.

5. Editorial Policies

Author Responsibility

Authors are responsible for the compatibility of their articles with the scientific rules. All the indicated authors must have direct academic or scientific contribution in the submitted article. Author(s) must bear the following qualities;

- (1) contribute in the planning, idea or method processes of the study in the article or have a part in the execution of it.
- (2) have a contribution in the writing of the article in any level.
- (3) approve the final draft of the article.

In case the publication includes direct or indirect commercial connections or has an institution providing material support for the study, authors are required to state clearly whether they are commercially related with any of the used commercial product, medication, company etc. or not to the editor on the page of presentation. If yes, authors must also indicate what kind of commercial relation (consultant, other agreements) they bear.

In case of a possible scientific error and suspicion or allegation of ethics violation, this journal herein reserves its right of submitting the related manuscript to the investigation of the supporting institutions or other authorities. This journal herein accepts the responsibility of properly following the problem, however it does not undertake the authority to investigate or make a decision regarding the errors.

Abbreviations

The abbreviations used in the article must be internationally valid and must be openly written in the initial use with demonstrating the abbreviation of the related concept in parenthesis. While using the names of the medicines, the generic names of the medicines must be written in the way they are pronounced in Turkish language. The laboratory measurements must be indicated with the International System (Système International: SI) units.

Statistical Evaluation

Authors are responsible for the compatibility of their articles with bio-statistical rules. All the retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated bio-statistically and indicated with a suitable plan, analysis and reporting. Articles must provide p values clearly.

Language

The publishing languages of the journal are Turkish and English. Articles written in Turkish language must comply with the Turkish Dictionary or Spell Dictionary of Turkish Language Association (www.tdk.gov.tr). English articles and abstracts must be professionally proofread prior to submission in case considered necessary. In addition, our redaction committee makes corrections on the submitted papers with respect to their spelling and grammar without editing their content.

Authors are responsible for the right use of language, grammar and spelling in their articles.

6. Accepted Manuscript Standards

Aydin Medical Clinics publishes manuscripts in Vancouver style (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315). The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

The format of the text are as follows:

1) Title: The title of the article must reflect its content and must be written in bold, 14 point-size and centered with only the initial letters capitalized. The title must be followed by 2 blank lines.

2) Turkish and English Abstracts and Keywords: Expressing the purpose, method and scope of the subject clearly, the abstract of the article must be written in 10 point-size using 150-200 words.

3) Text: The text must be written in Microsoft Word using either Arial or Times New Roman font style, double-space and with 3 cm top, 2.5 cm left and bottom and 3.5 cm right margin spaces left from each four sides.

4) Bibliography and Footnotes: Using the method of numbering, sources must be given at the end of the related sentence in parenthesis within the text as well as in the Bibliography section.

5) Table and/or Figures: Tables must be separately numbered in order and have a title; the number of the table must be typed in bold whereas the title of the table must be typed in normal style.

The submitted manuscript must include the e-mail address of the correspondent author and indicate the type (research paper, review and case report etc.) of the manuscript.

A. Research Papers

These manuscripts are original research texts that are not published previously.

Research papers consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts (not exceeding 500 words)

Turkish Abstract Style:

Amaç
Gereç ve yöntem
Bulgular
Sonuç

English Abstract Style:

Objective
Materials and methods
Results
Conclusion

- Turkish and English keywords,
- Introduction
- Material and method
- Findings
- Discussion
- Conclusion
- Bibliography (30 sources at most)

B. Case Reports

These manuscripts are the texts which indicate the scientific importance of one or more cases with respect to clinical evaluation.

Case reports consist of following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,
- Main text (including Introduction, Case Report and Discussion sections)
- Bibliography (15 sources at most)
- Tables/figures/images

The abstract of the case report is not divided into sections and is limited to 200 words, the main text is limited to 1500 words.

C. Reviews

Reviews are the scientific texts that are prepared for Aydin Medical Clinics by authors directly or by those who are invited. "Guest Editor" system is used for the issues which are prepared by expertise associations or the issues that consist of reviews.

The reviews consist of the following sections;

- Turkish and English titles,
- Turkish and English abstracts,
- Turkish and English keywords,

The number of authors must not exceed 3, the text itself must not exceed 4000 words and the number of sources are limited to 40.

D. Letter to the Editor

These are the texts that not exceeding 500 words, express the different view, experience and questions of the readers regarding the articles published in the journal in the last one year. The number of sources for these texts are limited to 5 and there is no title and abstract sections. The text must indicate (providing issue number and date) to which article it refers to and have the name, institution and the address of the author at the end. In case the letter is to be answered by the editor or the authors of the related article, the answer will be published in the journal.

E. Bibliography

1. All sources must be indicated within the text in the right order.
2. For the manuscripts which have more than four authors, "et al." expression must be used following the first three names of the authors.
3. The name of the journals must be abbreviated as used in Index Medicus.

Journal: Author A, Author B, Author C. Article Title. Abbreviation of Journal Title Year; Volume: Page(s).

Book: Author A, Author B, Author C. Section Title. In: Editor A, Editor B, Editor C, eds. Book Title. Edition Number. Publication Place: Publication House; Year. Page(s).

Examples:

Journals

Journal: Knyazev GG, Bocharov AV, Levin EA, Savostyanov AN, Slobodskoj-Plusnin JY. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. *Brain Res* 2008 28; 1227:174-88. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.108.

Books

Section from a book: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde*. 2nd Ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Book: Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; c2002. p.768.

Online Sources

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at: <http://dermatology.cdlib.org/131/>.

7. Submission of the Manuscripts

Authors must assuredly check the compatibility of their manuscripts with the editorial guidelines one last time before submitting them to the journal. The manuscripts must be submitted by filling the “author control list” form that can be obtained from the following web page: <http://www.iautipklinikleri.com>. The manuscripts can be submitted online to the official webpage of Aydın Medical Clinics or via the e-mail provided below with the subject “ATK YAZI”. Manuscripts that are delivered by any other means than the above indicated will not be taken into consideration.

Correspondence

Aydın Medical Clinics

Editör, Dr. N. Ahmet ERÖZENCİ

Istanbul Aydın University, Faculty of Medicine, Florya Campus (Halit Aydın Campus)

Beşyol Mah.Inönü Cad.No: 38

Sefaköy-Küçükçekmece / İSTANBUL

Telephone: +90 444 1 428 / 52002

E-mail: atk@aydin.edu.tr