

SAĞLIK & BİLİM 2022

Medikal Araştırmalar-1



Editör
Doç. Dr. Onur KARAMAN

 EFEAKADEMİ
YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM
2022
MEDİKAL ARAŞTIRMALAR-1

Editör

Doç. Dr. Onur KARAMAN

EFEKADEMI

SAĞLIK & BİLİM 2022: Medikal Araştırmalar-1

Editör

Onur KARAMAN
ORCID (0000-0003-3672-1865)

ISBN	978-625-8121-03-2
E-ISBN	978-625-8121-04-9
1. Baskı	Mart 2022

Bu eserin; yayın, satış ve kopyalama hakları EFE AKADEMI'ye aittir.

EFE AKADEMI

SAĞLIK & BİLİM 2022: Medikal Araştırmalar-1
KARAMAN, Onur
1. Basım, 330 s., 160 x 240 mm. Kaynakça var, Dizin yok.

Dizgi İsa Burak GÜNGÖR
(burakgungor@efeakademi.com)

Kapak Tasarım Duygu DÜNDAR
(dundar.duygu@gmail.com)

Sertifika No 49168
Matbaa Sertifika No 49168

Efe Akademik Yayıncılık Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak
Büyük Milas Han No: 24/132
Fatih/ İSTANBUL
0212 520 52 00
www.efeakademi.com

Efe Akademik Yayıncılık Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak
Matbaa Adres: Büyük Milas Han No: 24/132
Fatih/ İSTANBUL
0212 520 52 00
www.efeakademi.com

ÖNSÖZ

Günümüzde sağlığın korunması ve sağlık sorunlarının tedavisinde sağlık bilimleri kapsamında medikal araştırmaların önemi büyüktür. Medikal araştırmalar ilaç araştırmalarından, tıbbi ekipmanlara, cihazlara ve yeni tedavi yöntemlerine kadar uzanan geniş bir kapsamda insan sağlığını korumak ve geliştirmek amacıyla yürütölmektedir.

Son yıllarda bilim ve teknolojiye yaşanan gelişmelerle birlikte birçok hastalığın tanı ve tedavisindeki başarının altında uzun yıllar boyunca yürütölen medikal araştırmalar vardır. Bu doğrultuda ölkemizde ve dünyada sağlık ve tıp konu alanı içerisinde medikal araştırmalar önemli bir yer tutmakta ve en fazla araştırma yapılan çalışma alanlarından biri olmuştur. Medikal araştırmalar kapsamında yapılan bilimsel çalışmalar günümüzde insan sağlığının korunması açısında önemli ilerlemeler yaşanmasını sağlamaktadır. Ancak sağlığın korunması ve geliştirilmesinde başarının en önemli unsurlarından biri güncel bilgi ve medikal teknolojilere erişimdir. Bu amaçla SAğLIK&BİLİM: Medikal Araştırmalar kitap serimizle bu alanda yapılan güncel bilimsel çalışmaları ve yenilikleri derleyerek siz değerli okuyucularımıza ulaştırmayı amaçladık.

“SAğLIK&BİLİM 2022: Medikal Araştırmalar-1” kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize gönölden teşekkür ederiz.

Editör
Doç. Dr. Omur KARAMAN

İÇİNDEKİLER

BOTOKS VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI	7
<i>Şafak Necati DÖNERTAŞ, Başak KARASU.</i>	
DİŞ HEKİMLİĞİNDE ZİRKONYA	19
<i>Metehan YILMAZ, Özhan YAĞCI</i>	
BİFOSFONATLAR VE DENTAL İMPLANT TEDAVİSİ	29
<i>Başak KARASU, Şafak Necati DÖNERTAŞ</i>	
ORTODONTİDE CAD/CAM TEKNOLOJİSİNİN UYGULAMA ALANLARI	45
<i>Ebru YURDAKURBAN, Gökhan Serhat DURAN.</i>	
DERİN KAPANIŞ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE BİYOMEKANİĞİ... 59	
<i>Seda KOTAN, Yasemin TUNCA, Ahmet Can YILMAZ</i>	
DENTAL TRAVMA SONRASI MUAYENE YÖNTEMLERİ	77
<i>Sümeyye KOYUNCU, Mutlu GÜNEŞ</i>	
BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ GELİŞİMİNİ ÖNLEYİCİ YÖNTEMLER.....	85
<i>Kübra Gülnur TOPSAKAL, Şule GÖKMEN</i>	
DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARINDA TIBBİ BİLİŞİM.....	97
<i>Türkey KÖLÜŞ</i>	
SİSTEMİK HASTALIKLAR VE DİŞ ÇÜRÜĞÜ.....	115
<i>Özhan YAĞCI, Metehan YILMAZ</i>	
BESLENMENİN PERİODONTAL HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİSİ	129
<i>Selcen ÖZCAN.BULUT.</i>	
B12 VİTAMİNİ: KAYNAKLARI, METABOLİZMASI VE EKSİKLİĞİ	145
<i>Esmâ Nur KOÇI, Zehra GÜLSÜNOĞLU.KONUŞKAN.</i>	
MEYVE VE SEBZE BAZLI SAĞLIKLI SPORCU İÇECEĞİ.....	159
<i>Tuğba GÜL DİKME</i>	
BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNE GENEL BAKIŞ	171
<i>Veysel BASKIN, Nihan KÜÇÜK</i>	

PEPTİD SENTEZİNDEKİ YENİ YAKLAŞIMLAR	189
<i>Halil MUTLUBAŞ, Zafer Ömer ÖZDEMİR</i>	
YENİDOĞANLARDA DOPAMİN KULLANIMININ TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİSİ.....	201
<i>Halil DEĞİRMENCİOĞLU.</i>	
PENTİLENTETRAZOL İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL EPİLEPSİ MODELLERİ.....	213
<i>Bilal ŞAHİN, Mustafa ERGÜL</i>	
ISI ŞOK PROTEİN 70 (HSP70) VE KANSER.....	225
<i>Fatih YULAK, Bilal ŞAHİN</i>	
ZOONOTİK KARAKTERLİ KENE VEKTÖRLÜĞÜNDE BİR PARAZİT ENFEKSİYONU: BABESİOSİS	237
<i>Banuçiçek YÜCESAN</i>	
KAS İSKELET SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDE TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA TERAPİSİ VE FİZYOTERAPİ-REHABİLİTASYON.....	249
<i>Büşra CANDİRİ</i>	
STATİK VE DİNAMİK DESTEK YÜZEYLERİN BASINÇ YARASINA ETKİSİ	259
<i>Arzu İLÇE, Ümmühan YİĞİT, Nurhan ÇİNGÖL, İbrahim KARAGÖZ</i>	
TRAVMATİK BEYİN HASARINDA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	277
<i>Dinara MAMEDOVA</i>	
KLİNİK LABORATUVAR UYGULAMALARINDA PREANALİTİK HATA KAYNAKLARI.....	295
<i>Osman OĞUZ</i>	
KORUYUCU SAĞLIK ALANINDA SOSYAL HİZMETİN ROLÜ: MADDE BAĞIMLILIĞI AÇISINDAN BİR DEĞERLENDİRME	311
<i>Yasemin ÇÖLGEÇEN</i>	

ISI ŞOK PROTEİN 70 (HSP70) ve KANSER

Fatih YULAK

- ❖ Kurum Bilgisi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE
- ❖ ORCID: 0000-0003-3708-6752
- ❖ Mail: fatihyulak@gmail.com

Bilal ŞAHİN

- ❖ Kurum Bilgisi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE
- ❖ ORCID: 0000-0002-4419-1385
- ❖ Mail: bilalsahin@cumhuriyet.edu.tr

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm nedeni olarak gösterilen kanserin, insidansı ve ölüm oranı tüm dünyada hızla artmaktadır. Amerikan Kanser Derneği'nin yakın tarihli bir raporuna göre, 2020'de 1,8 milyonu aşan yeni kanser vakası teşhis edilmiş olup, aynı yıl içerisinde ABD'de yaklaşık 606,000 kansere bağlı ölüm gerçekleşmiştir. Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve immünoterapi gibi tedavi seçenekleri sıklıkla kullanılmasına rağmen; kemoterapi, klinikte kanserle mücadelede en yaygın kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, kemoterapi kullanılarak yapılan kanser tedavilerinde önemli yan etkilerin gelişmesi, malign tümörlerin heterojen doğası ve uzun süreli kullanım sırasında ilaç direnci gelişimi gibi tedavi kısıtlayıcı sınırlamalar bulunmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisinde etkinliği artırmak ve istenmeyen etkileri önlemek amacıyla yeni ve seçici anti kanser ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda kanser hücrelerindeki çeşitli biyomolekülleri hedef alan hedefe yönelik tedavi stratejilerinde önemli gelişmeler görülmektedir. Bu hedeflerden birisi olan proteinler üzerinde de oldukça fazla araştırma yapılmakta olup özellikle anti apoptotik proteinlerin hedef alındığı birçok yeni kimyasal ajan geliştirilmektedir. Ekspresyon seviyeleri yüksek sıcaklık, açlık, aşırı onkoprotein ekspresyonu, hipoksi, kemoterapi ve kanser gibi çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak artış gösteren ısı şok proteinleri (Hspler)' de antikanser araştırmalarda üzerinde yoğun şekilde çalışılan hedefler olarak bilinmektedir. Hsplerin normal şartlar altında yeni sentezlenmiş proteinlerin uygun konformasyonlara katlanmasına yardım eden ve hasara uğramış proteinlerin tekrar doğru bir biçimde katlanmalarını sağlayarak protein kümeleşmesini önleyen protein ailesi oldukları bilinmektedir. Bu fizyolojik rollerinin yanı sıra Hspler, kanser hücrelerinde normal hücrelere göre aşırı miktarda eksprese edilmektedir. Kanser hücrelerindeki bu aşırı Hsp ekspresyonu, invazyona, metastaza, tedaviye karşı direnç gelişmesine ve nihayetinde tedavide kötü prognoza sebep olmaktadır. Hsplerin önemli bir alt grubu olan Hsp70 de birçok kanser türünde yüksek seviyede eksprese edilmekte ve anti apoptotik etkisi nedeniyle kanser tedavisinde önemli bir hedef olarak görülmektedir. Son yıllarda Hsp70'in hedeflendiği birçok kanser ile ilgili çalışma yapılmış olup bu çalışmalar Hsp70 inhibisyonunun önemli anti kanser etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla Hsp70'in kanserdeki rollerinin anlaşılması anti kanser çalışmalar için yol gösterici olmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bu bölümde kanser hücrelerinin birçoğunda normal hücrelere göre yüksek seviyede eksprese

edilen ve anti apoptotik etkili olduğu bilinen Hsp70' in kanserdeki rolleri üzerine bilgi verilecektir.

1. Hsp70 Ailesi ve Hsp70 Ailesi Proteinler

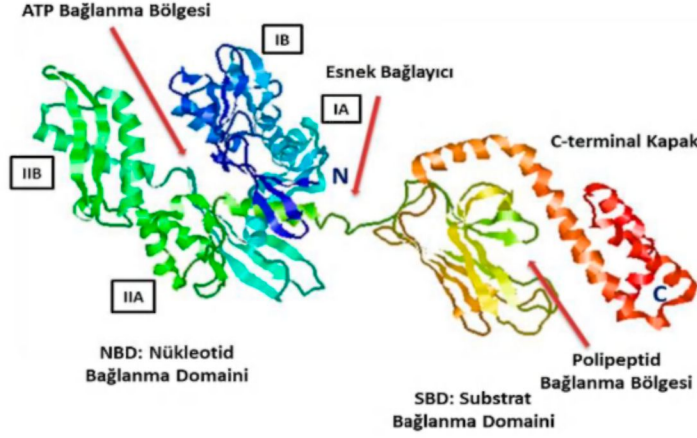
Evrimsel olarak yüksek seviyede korunmuş olan Hsp70 ailesi, yaklaşık 70 kDa ağırlığında moleküler şaperonlardan meydana gelmekte olup, protein dengesi/kalite kontrolünde oldukça önemli roller oynamaktadırlar (Mayer, 2013; Albakova ve ark., 2020). İlk olarak yüksek sıcaklığa maruz kalmış bakterilerde keşfedilmiş olan Hsp70'in sonraki çalışmalarda hücreleri strese karşı koruduğu anlaşılmıştır. İlerleyen süreçte *de novo* protein katlanması ve yeniden katlanması, protein agregasyonunun önlenmesi, proteinlerin zarlar boyunca taşınması, protein komplekslerinin birleştirilmesi ve ayrıştırılması ve hücre döngüsünün düzenlenmesi gibi oldukça çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (Albakova ve ark., 2020).

Prokaryot ve ökaryotlarda birçok Hsp70 izoformu bulunmakla birlikte insan genomu 13 farklı Hsp70 ailesini kodlamaktadır (Daugaard ve ark., 2007). Bu izoformlardan konstitütif olarak eksprese edilen Hsc70, endoplazmik retikulum-lokale GRP70, mitokondriyal mtHSP70 ve stresle indüklenebilir Hsp70 dört ana form olarak bilinmektedir (Goloudina ve ark., 2012). Bu Hsp70 üyeleri, sitoplazma, çekirdek, lizozomlar, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi farklı hücresel lokalizasyona sahiptirler. Ayrıca, Hsp70 izoformlarının bu farklı hücresel yerleşimleri, hücre içerisinde veya dışında farklı hücresel rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Daugaard ve ark., 2007). Örneğin, Hsp70 izoformlarından HSPA1L ve HSPA2 proteinleri spermatogenez ve mayoz bölünmede önemli rollere sahipken, HSPA5 (Bip) proteini endoplazmik retikulumda bulunmakta ve katlanan proteinlerin endoplazmik retikulum içerisine transferinde yardımcı olmaktadır (Dragovic ve ark., 2006).

2. Hsp70'in Yapısı

Kanser tedavisinde önemli bir hedef olarak görülen Hsp70'in terapötik amaçla hedeflenebilmesi için kristal yapısının ve çalışma mekanizmasının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Hsp70, 44 kDa'lık N-terminal nükleotid bağlanma domaini (NBD), 15 kDa'lık substrat bağlanma domaini (SBD) ve 10 kDa'lık C-terminal alfa helikal "kapak" domaini olmak üzere üç ana domain yapısından meydana gelmektedir (Vostakolaei ve ark.,

2020). Bununla birlikte NBD ile SBD domainlerini birbirine bağlayan bu iki domain arasında esnek bağlayıcı bir bölge bulunmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. *E. coli* Hsp70'ine ait kristal protein yapısı. Kristal yapı, Rasmol programı yardımıyla oluşturulmuş olup yapıya ait PDB kodu: 2KHO dur (Murphy, 2013).

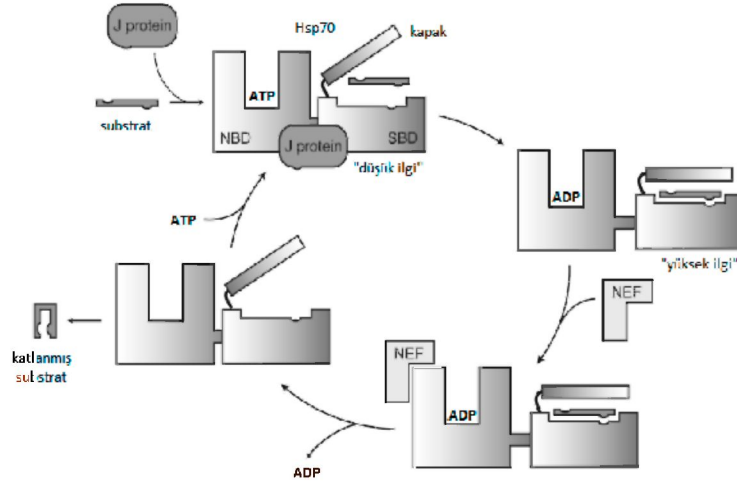
Şekil 1'de görüldüğü gibi NBD, yapısal olarak iki lobdan oluşmakta ve her bir lob (I ve II), iki alt-domaine (A ve B) ayrılarak IA, IB, IIA ve IIB alt-domainlerini meydana getirmektedir. ATP, IA ve IIA alt-domainleri tarafından oluşturulan "V şeklindeki" nükleotid bağlanma kutusuna bağlanarak NBD ile etkileşmektedir ki bu etkileşim Hsp70'in çalışmasındaki en önemli adımlardan birisidir (Young, 2010).

SBD ise α -heliks alt-domain ve çift katlı β -tabaka alt-domainin birleşmesiyle oluşmaktadır. SBD'deki α -helikal yapı, β -tabaka alt-domainin üzerinde "kapak" şeklinde esnek bir yapı oluşturmaktadır. Bu esnek yapının, substrat, SBD'ye bağlanınca kapanmak suretiyle Hsp70'in substrata olan ilgisini artırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte bu esnek yapının kapanması/tekrar açılması NBD'deki ATP hidrolizi ile düzenlenmektedir. NBD ile SBD arasında bulunan esnek bağlayıcı ise bu iki domain arasında allosterik sinyal iletimi rolünü üstlenmektedir (Murphy, 2013).

3. Hsp70'in Çalışma Mekanizması

Hsp70'in çalışması, NBD, SBD ve SBD'de bulunan kapağın birbirleri ile koordineli bir şekilde hareket etmesiyle olmaktadır. NBD'ye ATP'nin bağlanması ve hidrolizi sonucunda NBD'de meydana gelen

konformasyonel değişiklikler, SBD’ de yapısal değişikliklere sebep olmakta, bu durum da SBD’ nin katlanacak protein substratı yakalamasıyla sonuçlanmaktadır. Katlanacak substrat protein SBD de bulunan yarık bölgeye bağlandıktan sonra SBD, NBD’ ye sinyaller göndererek NBD’ ye bağlı ATP’ nin hidroliz olmasını sağlamaktadır. Sonraki aşamada, SBD de bulunan “kapak” kapanmakta ve Hsp70’in katlanacak substrat proteine afinitesi 10 kat artarak substratı çok daha sıkı bir şekilde bağlamasını sağlamaktadır. En son aşamada ise nükleotid değiştirici faktör (NDF)’ ler hidroliz olmuş ATP neticesinde oluşmuş olan ADP salınımını sağlamakta bu durum Hsp70’in substrat proteine olan ilgisini düşürmektedir. Son olarak SBD’ ye ilgisi düşen substrat protein Hsp70’den ayrılmakta ve süreç tamamlanmaktadır (Patury ve ark., 2009).



Şekil 2. Hsp70’ in çalışma mekanizması. J protein, substrat SBD’ ye bağlanınca NBD’ ye bağlanarak ATP’ nin hidrolizini artıran bir ko-şaperondur (Patury ve ark., 2009).

4. Kanser ve Apoptozda Hsp70’in Rollerini

Normal hücreler ile karşılaştırıldıklarında, kanser hücrelerinin metabolik hızları anlamlı derecede daha yüksektir. Bunun neticesi olarak Hsp’ lere normal hücrelere göre daha fazla ihtiyaç duymakta ve daha fazla Hsp eksprese etmektedirler. Kanser hücrelerinde görülen bu aşırı Hsp üretimi invazyon, anjiyogenez, metastaz ve ilaç direnci gibi kötü prognozla ilişkili birçok süreçte rol oynamaktadır (Albakova ve ark., 2020). Bahsedilen bu anti

kanser rolleri, kanser tedavisinde Hsp70' i dikkat çeken bir hedefi haline getirmektedir.

Kanser hücrelerinin büyüebilmesi ve yaşamı için Hsp70'in gerekli olduğu bilinmektedir. Kanser hücreleri, kemoterapiye maruz kalmak gibi çok çeşitli stres faktörüne maruz kalmaktadırlar. Dışsal streslere ilave olarak, mutant ve uygun olmayan şekilde katlanmış proteinlerin hücre içi birikimi gibi içsel streslere de maruz kalmaktadırlar ki bu stres faktörleri kanser hücrelerinin hayatta kalmalarını ciddi oranda tehdit etmektedir. Kanser hücrelerinde yanlış katlanmış, denatüre olmuş ve agregre olmuş proteinlerin birikmesi apoptozu tetiklemekte ancak yüksek seviyede eksprese edilmiş olan Hsp70, apoptoz mekanizmalarını engelleyerek kanser hücresinin hayatta kalmasını sağlamaktadır (Powers ve ark., 2010). Tümör oluşumunun ilk aşamalarında, Hsp70, transformasyona uğrayan hücreleri, onkogenlerin aşırı ekspresyonu tarafından indüklenen onkojenik stresten korumaktadır. Ek olarak, Hsp70'in, tümörigenezin erken evrelerinde önemli bir anti-tümör mekanizma olan ve anti kanser tedavide uygun yanıtta önemli olan hücrel yaşlanmayı baskıladığı gösterilmiştir (Goloudina ve ark., 2012). Aşırı Hsp70 üretimi; meme, endometrial, ağız, kolorektal ve prostat kanserleri gibi birçok kanser türünde kötü prognoza neden olmaktadır (Evans ve ark., 2010). Farklı kanser türlerindeki aşırı Hsp70 üretiminin ne tür etkilere neden olduğu Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Farklı kanser türlerinde Hsp70 ekspresyonunun etkileri (Kumar ve ark., 2016).

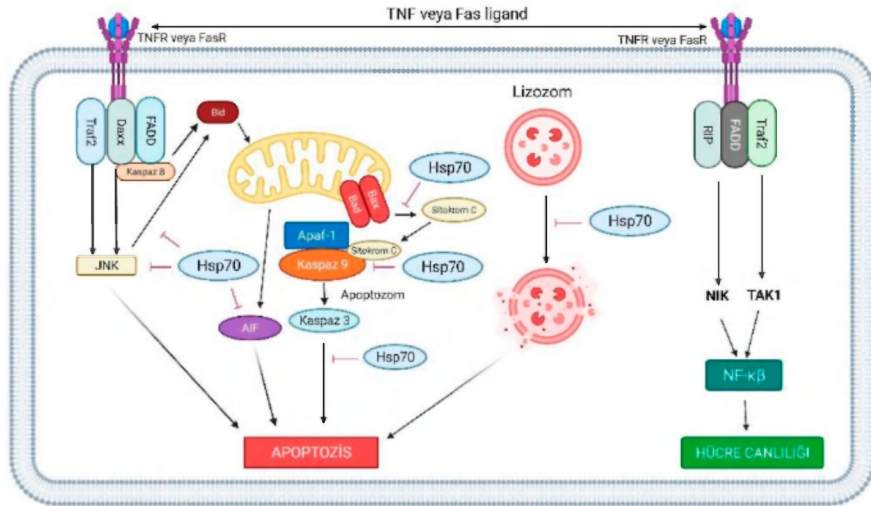
Kanser Türü	Hsp70 Ekspresyonunun Etkileri
Prostat Kanseri	Aşırı Hsp70 ekspresyonu prostat kanseri gelişimine yardımcı olmaktadır.
Meme ve Gastrik Kanser	Hsp70 anti kanser etki göstermektedir.
Gastrik Kanser	Aşırı Hsp70 üretimi kanser hücrelerinin hayatta kalmasına yardım etmektedir.
Akciğer ve Kolon Kanseri	Aşırı Hsp70 ekspresyonu tümör hücrelerinin hayatta kalmasına yardımcı olmakta ve tümör hücrelerini koruyucu etki göstermektedir.
Endometrial ve Gastrik Kanser	Hsp70' in inhibe edilmesi gastrik kanser hücrelerinin çoğalmasını baskılamakta ve apoptozu indüklemektedir.
Meme Kanseri ve Lösemi	Aşırı Hsp70 ekspresyonu kanser hücrelerinin bölünmesini ve hayatta kalmasına yardımcı olmaktadır.

Kanser hücrelerindeki yüksek Hsp70 seviyelerinin ilaç direncine de sebep olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, aşırı Hsp70

üretimini, kronik miyeloid lösemide imatinibe karşı, prostat kanserinde ise sisplatinle karşı direnç gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (Pocaly ve ark., 2007; Ren ve ark., 2008).

Kanser hücrelerinde Hsp70 gen ekspresyonunun baskılandığı çalışmalar da Hsp70 inhibisyonunun kanser hücrelerinin hızlı bir şekilde ölümüne neden olduğunu göstermiştir (Yaglom ve ark., 2007). Benzer çalışmalar, aşırı Hsp70 üretiminin meme kanserinde invazyonu ve metastazı anlamlı derecede artırdığını bildirmiştir (Powers ve ark., 2009). Hsp70'in baskılanması sadece tümör hücresi ölümünü arttırmakla kalmamakta; aynı zamanda malign hücreyi kemoterapötik ajanlara karşı seçici olarak duyarlı hale getirmektedir (Goloudina ve ark., 2012).

Programlı hücre ölümü olarak da bilenen apoptoz, hücresel homeostazın sürdürülmesi, embriyogenez ve gelişim için gerekli fizyolojik bir süreçtir. Bununla birlikte, anti kanser tedavide apoptozu indüklemek en önemli hedeflerden birisidir ve kemoterapötik ajanlar apoptozu içsel (mitokondriye bağımlı) ya da dışsal (ölüm reseptörü) mekanizmalar yoluyla indükler (Kumar ve ark., 2016). Anti apoptotik etkili Hsp70' in apoptozu içsel ve dışsal yollar üzerinden inhibe ederek apoptozu baskıladığı ve kanser hücresinin hayatta kalmasına neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Dolayısıyla Hsp70, anti kanser çalışmalar için oldukça önemli bir hedef olarak görülmektedir. Hsp70' in anti apoptotik etkileri Şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3. İçsel ve dışsal apoptotik yollarda Hsp70'in anti apoptotik rolleri (Evans ve ark., 2010).

Apoptoz, ölüm reseptörleri tarafından tetiklenen ve proteaz etkili kaspazların aktifleşmesiyle sonuçlanan dışsal yolakla ya da içsel yolak olarak bilinen çeşitli stres faktörlerinin mitokondriyi işlevsiz hale gelmesi sonucu meydana gelmektedir (Goloudina ve ark., 2012). Şekil 1 de görüldüğü üzere Hsp70, JNK'ye bağlanmak suretiyle aktivitesini bloke etmektedir. Hsp70 inhibisyonunun ise JNK aktivitesini artırarak kaspaz 3 aktivasyonuna neden olduğu ve hücrenin apoptoza sürüklendiği bilinmektedir (Goloudina ve ark., 2012).

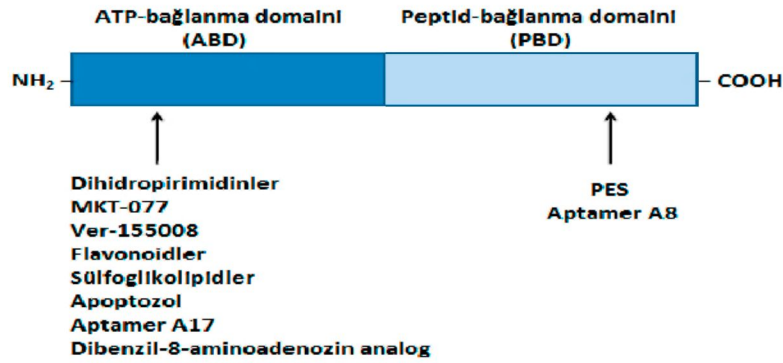
Hsp70 ayrıca, apoptotik etkili olduğu bilinen Bax proteininin mitokondri dış zarına bağlanmasını engellemektedir. Bunun sonucunda Hsp70, mitokondri membran stabilitesini koruyarak sitokrom-c ve AIF'in mitokondriden sitoplazmaya geçişine engel olmakta ve mitokondriyal seviyede apoptozu baskılamaktadır. Bununla birlikte Hsp70, Apaf-1'e direkt bağlanmak suretiyle Apaf-1, sitokrom-c ve prokaspaz-9'un birleşmesiyle oluşan apoptozom oluşumuna engel olarak post-mitokondriyal seviyede apoptozu inhibe etmektedir. Hsp70, bir diğer anti apoptotik etkisini ise AIF'nin çekirdeğe translokasyonunu engelleyerek göstermektedir. Bunun sonucunda AIF çekirdeğe geçemez ve çekirdekte kromatin kondansasyonunu önlenerek apoptoz baskılanmış olmaktadır (Evans ve ark., 2010).

Son olarak Hsp70'in lizozom üzerindeki etkileriyle de apoptozu inhibe etmektedir. İçsel veya dışsal çeşitli apoptotik uyarıcılar lizozomal içeriğin (özellikle katepsin) sitoplazmaya sızmasına neden olmaktadır. Katepsin daha sonra mitokondri membranına bağlanarak mitokondriyi işlevsel hale getirmekte ve hücrenin apoptoza gitmesine neden olmaktadır. Kanser hücrelerinde yüksek seviyede eksprese edilen Hsp70 ise lizozom membranının sağlamlığını artırmakta, katepsinin sitoplazmaya salınımına engel olmakta ve apoptozu lizozomal seviyede engellemektedir (Albakova ve ark., 2020).

Verilen bilgiler doğrultusunda Hsp70'in apoptozu çeşitli yollarla baskılayarak anti kanser etkiler gösterdiği net bir şekilde görülmektedir. Dolayısıyla bu anti apoptotik proteinin inhibe edilmesi kanser araştırmalarında önemli bir strateji olarak görülmektedir.

5. Kimyasal Hsp70 inhibitörleri ve Hsp70' in Hedeflenmesi

Hsp70, anti kanser araştırmalarda oldukça önemli bir protein olarak görülmekte ve 15-DSG, pifithrin- μ (PES), MKT-077, VER-155008, MAL3-101 ve apoptozol gibi birçok Hsp70 inhibitörü geliştirilmiştir (Sherman & Gabai, 2015). Bununla birlikte yeni Hsp70 inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar üzerinde yoğun çaba harcanmaktadır. Spesifik Hsp70 inhibitörü kullanılarak Hsp70'in inhibe edilebilmesi, proteinin NBD veya SBD bölgelerinin hedeflenmesiyle gerçekteşmektedir. Şekil 4 de görüldüğü üzere çeşitli Hsp70 inhibitörleri proteinin NBD (örn: MKT-077, VER-155008) veya SBD (örn: PES) bölgesine bağlanarak Hsp70 inhibisyonu gerçekteştirmektedir (Goloudina ve ark 2012; Murphy, 2013).



Şekil 4. Farklı Hsp70 inhibitörlerinin protein üzerindeki bağlanma bölgeleri (Goloudina ve ark., 2012).

Hsp70' in fonksiyon gösterebilmesinde ATP' nin NBD' ye bağlanarak hidroliz olması merkezi bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla ATP analogu olan bir kimyasal kullanarak ATP' nin NBD' ye bağlanmasını engellemek Hsp70' in fonksiyonunu yerine getirmek için önemli bir stratejidir. Bu amaçla kullanılan ve NBD' ye bağlanarak Hsp70 inhibisyonunu gerçekteştiren inhibitörler kanser çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Kumar, 2016).

Hsp70, NBD' ye bağlanmak suretiyle Hsp70 inhibisyonuna neden olan ve anti kanser etki gösteren birçok inhibitör bulunmaktadır. Bunlardan birisi olan, VER-155008 inhibitörünün kolon kanseri ve meme kanseri hücrelerinde sırasıyla kaspaz bağımsız ve kaspaz bağımlı olarak apoptozu indüklediği

gösterilmiştir (Massey ve ark., 2010). Benzer şekilde MKT-077, NBD' ye bağlanarak Hsp70 inhibisyonuna neden olan diğer bir inhibitördür. Bu inhibitör üzerinde yapılan araştırmalar MKT-077'in, tümör hücrelerine karşı yüksek seviyede seçicilik gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca çeşitli kanser hücrelerinde bu inhibitörün IC₅₀ değeri 0,35 ile 1,2 µM aralığında olduğu gösterilmiştir (Sherman & Gabai, 2015). Diğer bir Hsp70 inhibitörü olan MAL3-101' in, NBD' ye bağlanarak inhibisyon gerçekleştirdiği ve SK-BR-3 kanser hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı gösterilmiştir (Goloudina ve ark., 2012).

Hsp70 SBD, bu şaperonun inhibe edilmesinde ikinci hedef olarak bilinmektedir. Pifitrin-µ (PES), spesifik olarak Hsp70 SBD' ye bağlanan önemli bir inhibitördür. Hsp70' e bağlanan PES, lizozom zarının geçirgenliğinin artmasına ve henüz katlanmamış proteinlerin agrege olmasına sebep olmaktadır. Bunun neticesinde otofoji aktive olmakta ve hücre, ölüme sürüklenmektedir. Bununla birlikte PES' in sağlıklı hücreler üzerinde anlamlı bir toksik etkisi yokken, kanser hücrelerini kaspaz bağımsız şekilde öldürdüğü bildirilmiştir (Galluzzi ve ark., 2009; Leu ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda ayrıca, PES uygulamasının Myc-lenfoma fare modelinde tümör gelişimini baskıladığı gösterilmiştir (Albakova ve ark., 2020).

NBD ve SBD' nin yanı sıra siRNA' lar ile de Hsp70 inhibisyonu gerçekleştirilmekte ve birçok çalışmada Hsp70' in gen seviyesinde inhibisyonunun önemli anti kanser etkilerinin olduğu gösterilmektedir. Benzer şekilde Hsp70' in fonksiyon göstermesinde etkili olan koşaperonlarının (Hsp40 gibi) da hedeflenmesinin önemli bir anti kanser strateji olabileceği bildirilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak, kanser, günümüzde hala en önemli sağlık problemlerinden birisi olarak görülmekte ve özellikle kanser tedavisinde sistemik toksisiteyi en aza indirmek için yoğun araştırmalar gerçekleştirilmektedir. Kanser hücrelerinin spesifik olarak hedeflenmesi normal hücreler üzerindeki yan etkileri azaltacağı için anti kanser etkili proteinlerin inhibisyonu kanser hücrelerindeki toksisiteyi seçici olarak artırmaktadır. Hsp70 de bu anlamda kanser tedavisinde hedef olarak görülebilecek önemli bir proteindir. Mevcut Hsp70 inhibitörlerinin ileri klinik çalışmalarının yapılması ve elde edilecek sonuçlara göre daha etkili Hsp70

inhibitörlerinin geliştirilmesi günümüzdeki anti kanser stratejilerinin etkinliğini artırmak için önemli veriler sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Albakova Z, Armeev GA, Kanevskiy LM, Kovalenko EI, & Sapozhnikov A. M. (2020). HSP70 Multi-Functionality in Cancer. *Cells*, 9(3), 587.
- Daugaard M, Rohde M, & Jäättelä M. (2007). The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS letters*, 581(19), 3702–3710.
- Dragovic Z, Broadley SA, Shomura Y, Bracher A, & Hartl FU. (2006). Molecular chaperones of the Hsp110 family act as nucleotide exchange factors of Hsp70s. *The EMBO journal*, 25(11), 2519–2528.
- Evans CG, Chang L, & Gestwicki JE. (2010). Heat shock protein 70 (hsp70) as an emerging drug target. *Journal of medicinal chemistry*, 53(12), 4585–4602.
- Galluzzi L, Giordanetto F, & Kroemer G. (2009). Targeting HSP70 for cancer therapy. *Molecular cell*, 36(2), 176–177.
- Goloudina AR, Demidov ON, & Garrido C. (2012). Inhibition of HSP70: a challenging anti-cancer strategy. *Cancer letters*, 325(2), 117–124.
- Kumar S, Stokes J 3rd, Singh UP, Scisum Gunn K, Acharya A, Manne U, & Mishra M. (2016). Targeting Hsp70: A possible therapy for cancer. *Cancer letters*, 374(1), 156–166.
- Leu JI, Pimkina J, Frank A, Murphy ME, & George DL. (2009). A small molecule inhibitor of inducible heat shock protein 70. *Molecular cell*, 36(1), 15–27.
- Massey AJ, Williamson DS, Browne H, Murray JB, Dokurno P, Shaw T, Macias AT, Daniels Z, Geoffroy S, Dopson M, Lavan P, Matassova N, Francis GL, Graham CJ, Parsons R, Wang Y, Padfield A, Comer M, Drysdale MJ, & Wood M. (2010). A novel, small molecule inhibitor of Hsc70/Hsp70 potentiates Hsp90 inhibitor induced apoptosis in HCT116 colon carcinoma cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 66(3), 535–545.
- Mayer MP. (2013). Hsp70 chaperone dynamics and molecular mechanism. *Trends in biochemical sciences*, 38(10), 507–514.
- Murphy ME. (2013). The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis*, 34(6), 1181–1188.

- Patury S, Miyata Y, & Gestwicki JE. (2009). Pharmacological targeting of the Hsp70 chaperone. *Current topics in medicinal chemistry*, 9(15), 1337–1351.
- Pocaly M, Lagarde V, Etienne G, Ribeil JA, Claverol S, Bonneu M, Moreau-Gaudry F, Guyonnet-Duperat V, Hermine O, Melo JV, Dupouy M, Turcq B, Mahon FX, & Pasquet JM. (2007). Overexpression of the heat-shock protein 70 is associated to imatinib resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 21(1), 93–101.
- Powers MV, Clarke PA, & Workman P. (2009). Death by chaperone: HSP90, HSP70 or both?. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 8(4), 518–526.
- Powers MV, Jones K, Barillari C, Westwood I, van Montfort RL, & Workman P. (2010). Targeting HSP70: the second potentially druggable heat shock protein and molecular chaperone?. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 9(8), 1542–1550.
- Ren A, Yan G, You B, & Sun J. (2008). Down-regulation of mammalian sterile 20-like kinase 1 by heat shock protein 70 mediates cisplatin resistance in prostate cancer cells. *Cancer research*, 68(7), 2266–2274.
- Sherman MY, & Gabai VL. (2015). Hsp70 in cancer: back to the future. *Oncogene*, 34(32), 4153–4161.
- Vostakolaei MA, Hatami-Baroogh L, Babaei G, Molavi O, Kordi S, & Abdolalizadeh J. (2021). Hsp70 in cancer: A double agent in the battle between survival and death. *Journal of cellular physiology*, 236(5), 3420–3444.
- Yaglom JA, Gabai VL, & Sherman MY. (2007). High levels of heat shock protein Hsp72 in cancer cells suppress default senescence pathways. *Cancer research*, 67(5), 2373–2381.
- Young JC. (2010). Mechanisms of the Hsp70 chaperone system. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 88(2), 291–300.

İlgili Makama;

Efe Akademi Yayınevi 2011 yılında yayın hayatına başlamıştır. Şuan itibariyle sektörde üretmiş olduğumuz 100' ün üzerinde yabancı dil olmak üzere 900' ün üzerinde akademik eser ile yayın hayatına devam etmekteyiz. Tüm eserlerimizi (YÖK yönetmeliği) Uluslararası yayın kriterlerine uygun olarak yayınlamaktayız. Ayrıca yayınlarımız hem Türkiye'deki üniversite kütüphanelerinde kataloglanmakta (Kütüphaneler Yayınlar Genel Müdürlüğü, Beyazıt Devlet Kütüphanesi, TBMM Kütüphanesi, Worldcat) hem de dünyanın bilinen üniversitelerinin kataloglarında yer almaktadır. (Harvard University Library, Princeton University Library, Stanford University Library, Chicago University Library, Toronto University Library, Michigan University Library, Columbia University Library, Penn University Library, California Lutheran University Library, Duke University Library, Woodbury University Library, Bucknell University Library, Delaware University Library, New York University Library, Maryland University Library, Williams University Library, Wesleyan University Library vb.) Uluslararası düzeyde tüm alan ve kategorilerde çalışmaya devam etmekteyiz.

Yola çıktığımız dünden bugüne kadar misyon ve amacımız kaliteli yayın üretmek olmuştur. Teknoloji ve teknolojinin getirmiş olduklarıyla bilginin daha yaygın ve kolay erişilebilir olmasının bilincinde olarak doğruluk ve dürüstlük anlayışımızdan taviz vermeden yolumuza devam etmekteyiz. Misyonumuz gereği okuyucuların her zaman için doğru ve yararlı bilgiye ulaşması en önemli amaçlarımız arasındadır.



**EFE AKADEMIK
YAYINCILIK**
Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sk.
Büyük Milas Han No: 24/132
Fatih - İSTANBUL
Hocapaşa V.D. 15914798172

ULUSLARARASI ÜNİVERSİTELERDE KATALOGLANMIŞ YAYINLARIMIZ

İNCELEMENİZ İSTEDİĞİNİZ KÜTÜPHANENİN LİNKİNE
VEYA ÜNİVERSİTE LOGOSUNA TIKLAYINIZ



University of
Michigan

<https://search.lib.umich.edu/catalog?query=efe+akademi&library=All+Libraries>



University of
Pennsylvania

https://franklin.library.upenn.edu/catalog?q=efe+akademi&search_field=keyword



California
Lutheran
University

https://callutheran.on.worldcat.org/search?sortBy=LIBRARY&databaseList=&queryString=efe+akademi&changedFacet=format&scope=&subformat=Book%3A%3Abook_printbook&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&topic=all



Duke University

https://find.library.duke.edu/?utf8=%E2%9C%93&utm_campaign=bento&utm_content=bento_result_link&utm_source=library.duke.edu&utm_medium=referral&search_field=all_fields&q=efe+akademi



Woodbury
University

https://woodbury.on.worldcat.org/search?sortBy=LIBRARY&databaseList=&queryString=efe+akademi&changedFacet=format&scope=&subformat=Book%3A%3Abook_printbook&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&topic=all



Princeton
University

https://catalog.princeton.edu/catalog?search_field=all_fields&q=efe+akademi&utf8=%E2%9C%93

ULUSLARARASI ÜNİVERSİTELERDE KATALOGLANMIŞ YAYINLARIMIZ

İNCELEMEK İSTEDİĞİNİZ KÜTÜPHANENİN LİNKİNE
VEYA ÜNİVERSİTE LOGOSUNA TIKLAYINIZ



Stanford
University

<https://searchworks.stanford.edu/?q=efe+akademi>



Columbia
University

<https://clio.columbia.edu/catalog?datasource=catalog&q=efe+akademi>



Harvard
University

https://hollis.harvard.edu/primo-explore/search?query=any.contains.efe%20akademi&tab=everything&search_scope=everything&vid=HVD2



University of
Delaware

<https://delcat.on.worldcat.org/search?sortKey=LIBRARY&databaseList=1542%2C1461%2C638&queryString=efe+akademi&changedFacet=format&clusterResults=on&scope=&format=Book&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&topic=all>



University of
Toronto

https://librarysearch.library.utoronto.ca/discovery/search?vid=01UTORONTO_INST:UTORONTO



WorldCat

https://www.worldcat.org/search?q=efe+akademi&dblist=638&fq=ln%3Aatur&qt=facet_ln%3A

ULUSLARARASI ÜNİVERSİTELERDE KATALOGLANMIŞ YAYINLARIMIZ

İNCELEMEK İSTEDİĞİNİZ KÜTÜPHANENİN LİNKİNE
VEYA ÜNİVERSİTE LOGOSUNA TIKLAYINIZ



Williams College

<https://williams.on.worldcat.org/search?sortKey=LIBRARY&databaseList=638&queryString=kw%3A%28efe+akademi%29&changedFacet=format&clusterResults=on&scope=&format=Book&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&topic=all>



Wesleyan
University

https://wesleyan.on.worldcat.org/search?sortKey=BEST_MATCH&databaseList=&queryString=kw%3Aefe+akademi&changedFacet=language&scope=&format=all&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=Tur&topic=all



New York
University

https://bobcat.library.nyu.edu/primo-explore/search?institution=NYU&vid=NYU&tab=all&search_scope=all&mode=basic&displayMode=full&bulkSize=10&highlight=true&duum=true&displayField=all&primoQueryTemp=efe%20akademi&query=any.contains.efe%20akademi&sortBy=rank&lang=en_US



University of
Maryland

<https://umaryland.on.worldcat.org/search?sortKey=LIBRARY&databaseList=&queryString=efe+akademi&changedFacet=format&scope=&format=Book&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&topic=all>



The University of
Chicago

<https://catalog.lib.uchicago.edu/vufind/Record/11098133>



Bucknell
University

<https://bucknell.on.worldcat.org/search?sortKey=LIBRARY&databaseList=&queryString=efe+akademi&changedFacet=language&scope=&format=Book&database=all&author=all&year=all&yearFrom=&yearTo=&language=all&language=Tur&topic=all>

YABANCI DİL YAYINLARIMIZ

S.NO	KİTAP ADI	YAZAR ADI	ISBN
1	Digital Transformation: A Human-Centric Approach	Yashar Salamzadeh	978-625-8065-97-8
2	Inter-Disciplinary Entrepreneurship And Innovation Studies	Hiroko Kawamorita,Aidin Salamzadeh	978-625-8065-91-6
3	Education & Science 2021-II	Müslim Alanoğlu	978-625-8065-86-2
4	Health & Science 2021-III	Hakan Kaya	978-625-8065-78-7
5	Assessing Physical Fitness Levels Of Recreational Bodybuilders By American College Of Sports And Medicine's Health-Related Announcements	Fuat Erduğan,Cem Kurt	978-625-8065-10-7
6	Education & Science-2021	Müslim Alanoğlu	978-625-8496-24-6
7	Health & Science 2021-II	Hakan Parlar	978-625-8496-19-2
8	Health & Science 2021	Hüseyin Erdal	978-625-7601-81-8
9	Medicine & Health 2021	Hakan Kaya,Hüseyin Kafadar	978-625-7601-75-7
10	An Introduction To The History Of The Law Of Real Property With Original Authorities	Kenelm Edward Digby	978-625-7601-03-0
11	A Manual Of The Law Of Wills For The Use Of Students	Henry Newbolt Roberts	978-625-7601-04-7
12	Private International Law	William Henry Rattigan	978-625-7601-05-4
13	Epistemology Or The Theology Of Knowledge An Introduction To General Metaphysics	Peter Coffey	978-625-7601-09-2
14	Comparative Theology	John Arnott Macculloch	978-625-7601-10-8
15	Our Theology In Its Developments	Edward Porter Humphrey	978-625-7601-08-5
16	Theological Encyclopedia	John Preston Searle	978-625-7601-07-8
17	A History Of Auburn Theological Seminary 1818-1918	John Quincy Adams	978-625-7601-11-5
18	Theology And The Social Consciousness A Study Of The Relations Of The Social Consciousness To Theology	Henry Churchill King	978-625-7601-06-1
19	Agriculture	Robert Hedger Wallace	978-625-7601-14-6
20	Education And Chinese Agriculture	Kenyon Leech Butterfield	978-625-7601-13-9
21	The Elements Of Agriculture: A Book For Young Farmers	George Edwin Waring	978-625-7601-12-2
22	Notes On The Doctrine Of Renvoi In Private International Law	John Pawley Bate	978-625-7601-15-3
23	Modern Land Law	Edward Jenks	978-625-7601-20-7
24	The Relation Of International Law To The Law Of England And Of The United States Of America A Study	Cyril Moses Picciotto	978-625-7601-16-0
25	The Elements Of Business Law With Illustrative Wxamples And Problems	Ernest Wilson Huffcut	978-625-7601-18-4
26	Jewish Marriages And The English Law	Henry Straus Quixano Henriques	978-625-7601-22-1
27	The Law As A Vocation	Frederick James Allen	978-625-7601-17-7
28	Husband And Wife In The Law	Edward Jenks	978-625-7601-23-8

29	British Rule And Jurisdiction Beyond The Seas	Henry Jenkyns	978-625-7601-24-5
30	Notes On International Law	Charles Phillips Eaton	978-625-7601-19-1
31	Marriage And Divorce The Effect Of Each On Personal Status And Property Rights, With A Consideration Of Fraudulent Divorces And The Ethics Of Divorce For Popular And Professional Use	Henry Clay Whitney	978-625-7601-21-4
32	The Elements Of Jurisprudence	Thomas Erskine Holland	978-625-7601-25-2
33	The Nature And Sources Of The Law	John Chipman Gray	978-625-7601-26-9
34	Hyperbolic Functions	James McMahan	978-625-7664-97-4
35	The Pell Equation	Edward Everett Whitford	978-625-7664-99-8
36	Linear Associative Algebra	Benjamin Peirce	978-625-7664-98-1
37	The Axioms Of Descriptive Geometry	Alfred North Whitehead	978-625-7664-96-7
38	Introduction To Economic Statistics	George Royal Davis	978-625-7664-95-0
39	Theory Of Observations	Thorvald Nicolai Thiele	978-625-7664-93-6
40	An Introduction To Laboratory Physics	Lucius Tuttle	978-625-7664-94-3
41	Harmonic Functions	William Elwood Byerly	978-625-7664-91-2
42	Differential Equations	William Woolsey Johnson	978-625-7664-92-9
43	Roman And Medieval Art	William Henry Goodyear	978-625-7664-90-5
44	Architecture Among The Poets	Henry Heathcote Statham	978-625-7664-85-1
45	Greek Architecture And Greek Sculpture	Thomas Roger Smith – George Redford	978-625-7664-87-5
46	Architecture, Mysticism And Myth	William Richard Lethaby	978-625-7664-86-8
47	Wooden Shipbuilding	William John Thompson	978-625-7664-82-0
48	Manual Of Irrigation Engineering	Herbert Michael Wilson	978-625-7664-89-9
49	Advanced Building Construction A Manual For Students	Henry Fidler	978-625-7664-84-4
50	Home Mechanics For Amateurs	George Milton Hopkins	978-625-7664-88-2
51	The Practical Exemplar Of Architecture	Mervyn Edmund Macartney	978-625-7664-83-7
52	School Houses And Libraries	Edgar Alwin Payne	978-625-7664-81-3
53	Lectures On Architecture And Painting	John Ruskin	978-625-7664-80-6
54	The Simple Home	Charles Augustus Keeler	978-625-7664-79-0
55	On Norway Digital Museum	Ufuk ÇETİN	978-625-7664-67-7
56	A Cross-Sectional Review: Description Of The Environmental Non-Governmental Organizations Between 1980-2000 In Turkey	Müge Ensari Özay, Andrzej Furman	978-625-7664-45-5
57	Health And Power Through Right Thinking	John Wesley Carter	978-625-7664-33-2
58	A Handbook Of Health	Woods Hutchinson	978-625-7664-34-9
59	Philosophy Of Natural Therapeutics	Henry Lindlahr	978-625-7664-28-8

60	Nature-Based Recreational Areas In Metropolitan Cities	Meryem Hayır Kanat,Jürgen Breuste	978-625-7664-24-0
61	A history Of Mathematics	Florian Cajori	978-625-7664-16-5
62	Algebraic Equations	George Ballard Mathews	978-625-7664-15-8
63	Force And Energy A Theory Of Dynamics	Grant Allen	978-625-7664-17-2
64	Miscellaneous Studies In The History Of Music	Oscar George Sonneck	978-625-7664-18-9
65	Philosophy Of Education	Thomas Edward Shields	978-625-7664-19-6
66	Studies In History And Letters	Thomas Wentworth Higginson	978-625-7664-20-2
67	The Coming Generation	William Byron Forbush	978-625-7664-22-6
68	Vectorial Mechanics	Ludwik Silberstein	978-625-7664-21-9
69	The Science Of Power	Benjamin Kidd	978-625-7664-03-5
70	Theory Of Music	Arthur Foote	978-625-7664-06-6
71	The Study Of History And Sociology	Frank Wilson Blackmar	978-625-7664-05-9
72	The Storage Battery A Practical Treatise On The Construction, Theory, And Use, Of Secondary	Augustus Treadwell	978-625-7664-04-2
73	The Science Of Language Linguistics, Philology, Etymology	Abel Hovelacque	978-625-7664-02-8
74	The Rhythmic Conception Of Music	Margaret Henrietta Glyn	978-625-7664-01-1
75	The Electric Circuit	Vladimir Karapetoff	978-625-7664-00-4
76	Sociology Its Simpler Teachings And Applications	James Quayle Dealey	978-625-7729-99-4
77	Philology	John Peile	978-625-7729-98-7
78	How To Learn Philology A Simple And Introductory Book For Teachers And Learners	Eustace Hamilton Miles	978-625-7729-97-0
79	Diet And Health With Key To The Calories	Lulu Hunt Peters	978-625-7729-89-5
80	Practical Health	Leander Edmund Whipple	978-625-7729-87-1
81	Eating And Drinking A Popular Manual Of Food And Diet In Health And Disease	George Miller Beard	978-625-7729-86-4
82	The Psychology Of Peoples	Gustave Le Bon	978-625-7729-88-8
83	Electro Homoeopathic Medicine	Count Cesar Mattei	978-625-7729-80-2
84	Multidisciplinary Research In Health Sciences – 2	M. Erkan EKİCİBAŞI	978-625-7729-73-4
85	Healthful Sports For Boys	Alfred Rochefort Calhoun	978-625-7729-84-0
86	TRENDS IN EBUSINESS AND EGOVERNMENT	Ömer Aydın	978-625-7729-46-8
87	Athletic Sports And Recreations For Boys	John George Wood	978-625-7729-85-7
88	Globalisation, Modern Development And Europeanisation:Essays On International Politics	Görkem ALTINÖRS	978-625-44453-9-2
89	Sporting Days And Sporting Ways	Ralph Nevill	978-625-7729-81-9
90	The Impacts Of Digital Transformation	Ömer Aydın	978-605-06499-1-8
91	Sport In Asia And Africa	Richard Morris Dane	978-625-7729-82-6
92	Multidisciplinary Research In Health Sciences	Doç. Dr. Ayten Dinç	978-625-7729-19-2

93	Sport And Travel - East And West	Frederick Courteney Selous	978-625-7729-83-3
94	Makers Of Modern Medicine	James Joseph WALSH	978-625-7729-00-0
95	The Dawn Of Modern Medicine	Albert Henry BUCK	978-625-7729-01-7
96	Indian Medicine	Julius Jolly	978-605-06586-6-8
97	Health	William Henry Corfield	978-605-06586-7-5
98	The Nursing And Care Of The Nervous And The Insane	Charles Karsner MILLS	978-625-7729-05-5
99	The Growth Of Medicine From The Earliest Times To About 1800	Albert Henry BUCK	978-625-7729-04-8
100	Holistic Analysis Of Postgraduate Theses On Foreign Language Teaching In Turkey With Actor-Technic Perspective	Çağlar DEMİR	978-605-60173-6-0
101	Elizabeth Gaskell And Feminism	Çağlar Demir	978-605-06586-8-2
102	Winslow Homer An American Painter	Ufuk Çetin	978-625-7729-02-4
103	ANGRIFFSTAKTIK BEI DER FUSSBALL- WELTMEISTERSCHAFT 2006-Eine Quantitative Und Qualitative Analyse Anhand Der Drei Besten Mannschaften	Kemal Kurak	978-625-7957-16-8
104	The Jadid Movement And Nation – Building In Azerbaijan	Cengiz Çağla	978-625-7957-32-8
105	INFLUENCE OF SYSTEMIC PHYSICAL ACTIVITY AND SPORT ON LEVELS OF ANGER AND AGGRESSION OF YOUNGSTERS WHO HAVE AGGRESSION INCLINATION	Tarkan Havadar	978-625-7957-12-0
106	Studies On Management And Leadership	Halil Özcan Özdemir	978-625-7957-22-9
107	The Evaluation of Loading Glutamine Effects on the Aerobic And Anaerobic Force and Power Parameters of Handball Elite During 6 Weeks General Preparation Period	Mustafa Baş - Heidar Sajedi	978-625-7957-34-2
108	Foundations of Classical Electromagnetism	Burak Polat	978-605-2308-64-6
109	Japanese Physical Training	Harrie Irving Hancock	978-625-7957-35-9
110	The Red Book İngilizce	Hahan Ceylan	978-605-2308-33-2
111	Scientific Physical Training The Care Of tTe Body	Edward Barrett Warman	978-625-7957-37-3
112	Cours De Lexicologie	Öztürk Kasar, Sündüz	978-605-62120-3-1
113	Dancing Beauty And Games	Constance Stewart Richardson	978-625-7957-38-0
114	Araplar'da Müfredatlar'ın Anlamı (Arapça)	Muhammed Gays Karzon	978-605-2308-31-8
115	Physiology Of Bodily Exercise	Fernand Lagrange	978-625-7957-39-7
116	An Introduction To Western Music History	Evren Bilge Kutlay	978-625-7957-65-6
117	Old English Sports	Frederick William Hackwood	978-625-7957-40-3
118	Außenpolitische Perspektiven der Türkei: EU oder USA?	Ali Ayata	978-625-7957-72-4
119	Athletics And Manly Sport	John Boyle O'reilly	978-625-7957-43-4
120	Stasia And Yunus Emre	Ivan Pavlii	978-625-7957-74-8
121	Stasia And Yunus Emre	Ivan Pavlii	978-625-7957-77-9
122	Health Primers, Exercise and Training	Charles Henry Ralfe	978-625-7957-47-2

123	Athletics And Out-Door Sports For Women	Lucille Eaton Hill	978-625-7957-46-5
124	Physical Development And Exercise for Women	Mary Taylor Bissell	978-625-7957-48-9
125	Walter Camp's Book Of College Sports	Walter Camp	978-625-7957-50-2
126	Physical Training for Children by Japanese Methods: A Manual for Use in Schools and at Home	Harrie Irving Hancock	978-625-7957-49-6
127	A Laboratory Guide In Physiology	Winfield Scott Hall	978-625-7957-51-9
128	The Art Of Skating With Practical Directions By Diagrams And Instantaneous Photographs Of Skaters In Action	Isaac Irving Brokaw	978-625-7957-52-6
129	Football Without A Coach	Walter Camp	978-625-7957-54-0
130	Handbook On Health And How To Keep It	Walter Camp	978-625-7957-53-3
131	Football For The Spectator	Walter Camp	978-625-7957-55-7
132	Athletes All Training Organization And Play	Walter Camp	978-625-7957-56-4
133	Physical Training For Business Men	Harrie Irving Hancock	978-625-7957-57-1
134	Physical Training For Women	Harrie Irving Hancock	978-625-7957-58-8
135	Gymnasium Manual	William Wheeler Bolster	978-625-7957-41-0
136	Greek Athletic Sports and Festivals	E. Norman Gardiner	978-625-7957-42-7
137	Exercise And Health	Woods Hutchinson	978-625-7957-44-1
138	Exercise in Education and Medicine	Robert Tait Mckenzie	978-625-7957-45-8

SAĞLIK BİLİMLERİ

S.NO	KİTAP ADI	YAZAR ADI	ISBN
1	Sağlıklı Beslenmede Güncel Yanılsamalar	Sibel Bölek	978-605-71382-6-2
2	Covid-19 Pandemisinde Sağlık ve Toplum: Krizle Mücadele ve Değişim	Muhammed Sinan Karabıyık, Yusuf Karaşin	978-625-8065-87-9
3	Sağlık & Bilim: Hemşirelik-3	Yeliz Varışoğlu, Pınar Irmak Vural	978-625-8065-73-2
4	Sağlık & Bilim: Medikal Araştırmalar-2	Onur Karaman	978-625-8065-71-8
5	Sağlık & Bilim: Güncel Tıp-4	Hüseyin Kafadar	978-625-8065-72-5
6	Health & Science 2021-III	Hakan Kaya	978-625-8065-78-7
7	Covid-19 ve Sağlık Araştırmaları-4	Şeyho Cem Yücetaş	978-625-8065-80-0
8	Etkeni Bakteriler ve Tanı Yöntemleri	Nesrin Çakıcı	978-625-8065-79-4
9	Sağlık & Bilim: Ebelik-3	Ayten Dinç	978-625-8065-46-6
10	Yaşlanan Toplumlarda Güncel Yaşlılık Konuları	Mehtap Pekesen	978-625-8065-20-6
11	13-15 Yaş Obez Erkek Çocuklarda 12 Haftalık Fiziksel Aktivite Sonrası Beden İmajı Algısı ve Psikolojik İyi Oluş Düzeylerinin İncelenmesi	Mehmet Güçlü, Osman Kusan, Adnan Ersoy	978-625-8496-75-8
12	Sağlık & Bilim: Güncel Tıp-3	Hakan Kaya, Şeyho Cem Yücetaş	978-625-8496-27-7
13	Sağlık & Bilim: Hemşirelik-2	Perihan Şimşek	978-625-8496-20-8
14	Covid-19 ve Sağlık Araştırmaları-3	Arif Süner, Umut Gülaçtı	978-625-8496-18-5
15	Health & Science 2021-II	Hakan Parlar	978-625-8496-19-2
16	Sağlık & Bilim: Medikal Araştırmalar	Onur Karaman	978-625-8496-07-9
17	Sağlık & Bilim: İş Güvenliği ve Meslek Hastalıkları	Nurullah Yücel	978-625-8496-08-6
18	Sağlık & Bilim: Ebelik-2	Ayten Dinç	978-625-8496-09-3
19	Sağlık Personelinin Zor Hasta Algısı ve Baş Etme Yöntemleri	Ebru Köktepe Karahüseyinoğlu, Ayşe Ferdane Oğuzöncül	978-625-7450-87-4
20	Genetik Mühendisliği	Emre Yörük, Ayşe Feyza Tufan Dülger	978-625-7450-71-3
21	Benign Vokal Kord Lezyonları Temel Prensipler ve Endolarengeal Mikrocerrahi	Mehmet Tarhun Yosunkaya	978-625-7450-38-6
22	Hasta Güvenliği Kültürü ve Oluşum Aşamaları	Ebru Köktepe Karahüseyinoğlu	978-625-7450-20-1
23	Metilasyonu Düzelt Sağlığına Kavuş	Metin Özata, Gizem Keservuran	978-625-7450-07-2
24	Moleküler Mikrobiyoloji Uygulamaları	Emre Yörük	978-625-7450-05-8
25	Ebelik Öğrenci Araştırmaları 2021	Ayten Dinç	978-625-7450-00-3
26	Tiamin Mucizesi	Metin Özata	978-625-7601-98-6

27	Hashimoto	Metin Özata	978-625-7601-96-2
28	Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Bakış: Sağlığın Korunması	Cüneyt Bozer	978-625-7601-87-0
29	Sağlık & Bilim: Hemşirelik	Gülcan Kendirkıran	978-625-7601-82-5
30	Sağlık & Bilim: Güncel Tıp-2	Hakan Kaya,Hüseyin Kafadar	978-625-7601-79-5
31	Sağlık & Bilim: Güncel Tıp-1	Hakan Kaya,Hüseyin Kafadar	978-625-7601-80-1
32	Health & Science 2021	Hüseyin Erdal	978-625-7601-81-8
33	Sağlık & Bilim: Ebelik	Ayten Dinç	978-625-7601-74-0
34	Medicine & Health 2021	Hakan Kaya,Hüseyin Kafadar	978-625-7601-75-7
35	Covid-19 Ve Sağlık Araştırmaları-2	Mehmet Erkan Ekicibaşı	978-625-7601-77-1
36	Covid-19 Ve Sağlık Araştırmaları-1	Mehmet Erkan Ekicibaşı	978-625-7601-78-8
37	Günde 2 Öğün	Metin Özata	978-625-7601-65-8
38	Güçlü Mitokondri Sağlıklı Yaşam	Metin Özata,Mustafa Turan	978-625-7601-35-1
39	Pandemi ve Egzersiz	Özdemir Atar	978-625-7664-54-7
40	Dökümhane Maça Üretimi Çalışmalarında İş Sağlığı Ve Güvenliği	Onur Şahin,Müge Ensari Özay,Rüştü Uçan	978-625-7664-40-0
41	Health And Power Through Right Thinking	John Wesley Carter	978-625-7664-33-2
42	İş Birlikçi Endüstriyel Robotlarda İş Güvenliği Yaklaşımı	Rüştü Uçan,Ali Orhan Karacığan	978-625-7664-57-8
43	İSG Kaynak Kitabı	Rüştü Uçan	978-625-7664-56-1
44	A Handbook Of Health	Woods Hutchinson	978-625-7664-34-9
45	Magnezyumun İyileştirici Gücü	Metin Özata	978-625-7664-26-4
46	Philosophy Of Natural Therapeutics	Henry Lindlahr	978-625-7664-28-8
47	Tiroid Hastalıklarına Fonksiyonel Bakış	Metin ÖZATA	978-625-7729-48-2
48	Electro Homoeopathic Medicine	Count Cesar Mattei	978-625-7729-80-2
49	Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Araştırmalar-4	Ayten DİNÇ	978-625-7729-71-0
50	Diet And Health With Key To The Calories	Lulu Hunt Peters	978-625-7729-89-5
51	Patlayıcı Maddelerin Taşınmasında ve Depolanmasında İş Güvenliği Uygulamaları: Sınıf 1 Tip	Burhan IRGAT - Rüştü UÇAN - Müge Ensari ÖZAY	978-625-7664-51-6
52	Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Araştırmalar-3	Ayten DİNÇ	978-625-7729-72-7
53	Multidisciplinary Research In Health Sciences – 2	M. Erkan EKİCİBAŞI	978-625-7729-73-4
54	Düşük Şeker & Düşük Tansiyon Sendromu (Hipoglisemi Hipotansiyon Sendromu)	Metin ÖZATA	978-625-7729-54-3
55	Practical Health	Leander Edmund Whipple	978-625-7729-87-1
56	Sağlık Turizmi Güncel Yaklaşımlar	İnci ERDOĞAN TARAKÇI – Burhanettin UYSAL	978-625-7729-70-3
57	Erdemli Raporlama Ve Örgütsel Sağlık İlişkisi (Eğitim Ve Sağlık Çalışanları Üzerinde Bir Araştırma)	Musa ÖZATA- Mustafa ALTINTAŞ	978-625-7729-31-4

58	Multidisciplinary Research In Health Sciences	Doç. Dr. Ayten Dinç	978-625-7729-19-2
59	Eating And Drinking A Popular Manual Of Food And Diet In Health And Disease	George Miller Beard	978-625-7729-86-4
60	Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Araştırmalar 1	Doç. Dr. Ayten Dinç	978-625-7729-16-1
61	Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Araştırmalar 2	Doç. Dr. Ayten Dinç	978-625-7729-17-8
62	Hipokinetik Hastalıklar Ve Egzersiz	Prof. Dr. Hürmüz KOÇ	978-625-7729-15-4
63	İş Sağlığı Ve Güvenliği Sınavlarına Hazırlık Özeti Özeti El Kitabı	Serdar Başar KOYUNCU	978-605-2308-81-3
64	İş Sağlığı Ve Güvenliği Sınavlarına Hazırlık Kitabı 2020 (3. Baskı)	Serdar Başar KOYUNCU	978-605-06499-5-6
65	Makers Of Modern Medicine	James Joseph WALSH	978-625-7729-00-0
66	The Dawn Of Modern Medicine	Albert Henry BUCK	978-625-7729-01-7
67	Indian Medicine	Julius Jolly	978-605-06586-6-8
68	Health	William Henry Corfield	978-605-06586-7-5
69	The Nursing And Care Of The Nervous And The İnsane	Charles Karsner MILLS	978-625-7729-05-5
70	The Growth Of Medicine From The Earliest Times To About 1800	Albert Henry BUCK	978-625-7729-04-8
71	Tanıdan Tedaviye Uyku Tıbbı	Tülin FİDAN Vural FİDAN	978-605-60173-8-4
72	Obezite'ye Çok Yönlü Bakış	Ali DURMUŞ Nilüfer SAATÇIOĞLU TINKİR	978-625-7119-18-4
73	Toksik Maddeler İçimizde	Cihangir AKBÜBER	978-605-06586-9-9
74	Scientific Physical Training The Care Of The Body	Edward Barrett Warman	978-625-7957-37-3
75	Kişilik:Tanımı, Kişilik Bozuklukları Ve Yapılan Çalışmalar	Zihniye Okray Bilsen	978-625-7119-03-0
76	Otizmlı Çocukların Yaşam Kalitesinde Hippoterapinin Etkisi	Meliha UZUN	978-605-06535-3-3
77	Japanese Physical Training	Harrie Irving Hancock	978-625-7957-35-9
78	INFLUENCE OF SYSTEMIC PHYSICAL ACTIVITY AND SPORT ON LEVELS OF ANGER AND AGGRESSION OF YOUNGSTERS WHO HAVE AGGRESSION INCLINATION	Tarkan HAVADAR	978-625-7957-12-0
79	Egzersize Katılım, Duygusal Zekâ Ve İletişim Becerileri İlişkisi	Kürşat KARACABEY	978-625-7957-06-9
80	Aquatik Yoğun İnterval Antrenmanların Fiziksel Performans Ve Kas Hasarına Etkileri	Ramazan CEYLAN	978-605-06535-4-0
81	Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Mental Hastalıklar Üzerindeki Etkileri	Fuat Erduğan	978-625-7957-90-8
82	Serebral Palsi ve Spor	ÜNSAL TAZEGÜL Özdemir Atar	978-625-7957-66-3
83	Beslenme ve Sağlık	Fatma Atalay	978-625-7957-59-5
84	A Laboratory Guide In Physiology	Winfield Scott Hall	978-625-7957-51-9

85	Temel Moleküler Biyoloji ve Yöntemleri	Özlem Erol TINAZTEPE	978-605-2308-52-3
86	Tip 1 Diyabet ve Fiziksel Aktivite Çocuk, Ergen ve Ebeveyn Görüşleri	Tamer Civil	978-625-7957-04-5
87	Handbook On Health And How To Keep It	Walter Camp	978-625-7957-53-3
88	The Evaluation of Loading Glutamine Effects on the Aerobic and Anaerobic Force and Power Parameters of Handball Elite During 6 Weeks General Preparation Period	Mustafa Baş,Heidar Sajedi	978-625-7957-34-2
89	Exercise And Health	Woods Hutchinson	978-625-7957-44-1
90	Dağ Bisikletçilerin Fiziksel ve Fizyolojik Özelliklerinin Saha Performans Parametrelerine Etkisi	Gökmen Özen	978-605-2308-76-9
91	Toplam Kalite Yönetimi ve Sağlık Sektörü	Şeyma Bozkurt Uzan	978-625-7957-18-2
92	İSG Soru Bankası	Serdar Başar KOYUNCU	978-625-7729-40-6
93	İş Sağlığı Ve Güvenliği Sınavlarına Hazırlık Rehberi	Murat Yılmaz	978-605-2308-39-4
94	Physical Development And Exercise for Women	Mary Taylor Bissell	978-625-7957-48-9
95	Solunum Fonksiyon Testleri ile Fiziksel Performans Arasındaki İlişki	Ozan Esmer	978-625-7957-11-3
96	Pes Planus Olan İnönü Üniversitesi Öğrencilerinin Fiziksel Uygunluk Düzeyi, Yaşam Kalitesi ve Benlik Saygılarının Değerlendirilmesi	Mahmut Açak Ramazan Bayer	978-625-7957-02-1
97	Health Primers, Exercise and Training	Charles Henry Ralfe	978-625-7957-47-2
98	Physiology of Bodily Exercise	Fernand Lagrange	978-625-7957-39-7
99	Exercise in Education and Medicine	Robert Tait Mckenzie	978-625-7957-45-8
100	Lise Öğrencilerinin Fiziksel Aktivite ve Obezite Düzeylerinin İncelenmesi	Çilem Nariñç	978-625-7957-01-4
101	Yüzme Egzersizinin Serebral Palsili Hastaların Seçilmiş Fiziksel, Fizyolojik ve Motorik Özellikler Üzerine Etkisi	Hürmüz Koç	978-605-2308-74-5
102	Risk Değerlendirme Metotları	Serdar Başar Koyuncu	978-605-06535-0-2