

SÖZLEŞME

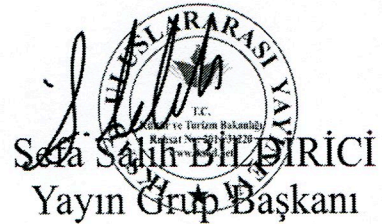
İşbu sözleşme, İKSAD YAYINEVİ ile **Prof. Dr. Recep AKKAYA & Prof. Dr. Birnur AKKAYA** arasında karşılıklı çalışma koşulları kayıt altına almak üzere düzenlenmiş bulunmaktadır

- 1.İksad Yayınevi tarafından yayınlanan kitabın telif hakları İksad Yayınevine aittir.
- 2.İksad Yayınevi tarafından yayınlanan eser İksad ve İksad Yayınevine ait olan ve İksad Yayınevi'nin bilgisi dahilinde olan web sitelerinden açık erişim olarak yayınlanacaktır.
- 3.Kitabın dijital kütüphanelerde ve indekslere kaydedilmesi ile üniversiteler gibi bütün platformlarda elektronik ya da basılı olarak kataloglanmasından İksad Yayınevi sorumludur.
4. İksad Yayınevi editör- yazar-yazarlara kitap yayını nedeniyle telif ücreti ödememektedir.
5. Söz konusu kitap elektronik olarak yayınlanacaktır.
6. Grafik tasarımı, dizgisi ve diğer ilgili işlemler için yazardan bir defaya mahsus **500 TL** masraf tahsil edilecektir.
7. Yazar, Eser üzerinde hiçbir üçüncü kişi veya kuruluşun herhangi bir hakkının var olmadığını, Eser'in sahibinin kendisi olduğunu, üçüncü kişi veya kuruluşlardan **Eser'in tamamı veya bir bölümü hakkında hak talep edildiği takdirde** bundan doğabilecek tazminat ve yasal sorumlulukların kendisine ait olacağını kabul ve beyan eder.
8. Eser'de, üçüncü kişilerin kişilik haklarına müdahale niteliğinde ifadeler olması halinde bundan doğacak yasal sorumluluk Eser'i kaleme alan Yazar'a aittir.
9. Yayınevi istediği zaman ilgili internet sitesinden yayını kaldırabilir ve veya erişime kapatabilir.
- 10.Bölümün Adı: **MANYETİK ALANIN KANSER HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

11. ÜAK Anahtar Kelimeler: 1- 2- 3-

12. Adı Soyad* – İmza- Tarih: **Prof. Dr. Recep AKKAYA**
& **Prof. Dr. Birnur AKKAYA**

*(Yazar- Bölüm Yazarı-Editör)



Sefa Sait BİLDİRİCİ
Yayın Grup Başkanı



FARKLI BİLİM ALANLARINDA GÜNCEL FARMAKOTERAPİK ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK

YAZARLAR

Prof. Dr. Birnur AKKAYA
Prof. Dr. Gürkan UÇAR
Prof. Dr. Recep AKKAYA
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKIN KAZANCIOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Füsun ERTEN
Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY
Dr. Öğr. Üyesi İsmet MEYDAN
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY
Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ
Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU
Uz. Dr. Mehmet ERTEN
Dr. Fadime TONBAK
Dr. Vet. Fatih ERTEKİN
Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR
Arş. Gör. Göktuğ ŞENTÜRK
Dyt. Esra Nur GÜLBOY



FARKLI BİLİM ALANLARINDA GÜNCEL FARMAKOTERAPİK ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK

YAZARLAR

Prof. Dr. Birnur AKKAYA
Prof. Dr. Gürkan UÇAR
Prof. Dr. Recep AKKAYA
Dr. Öğr. Üyesi Füsun ERTEN
Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY
Dr. Öğr. Üyesi İsmet MEYDAN
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY
Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ
Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU
Uz. Dr. Mehmet ERTEN
Dr. Fadime TONBAK
Dr. Vet. Fatih ERTEKİN
Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR
Arş. Gör. Gökтуğ ŞENTÜRK
Dyt. Esra Nur GÜLBOY

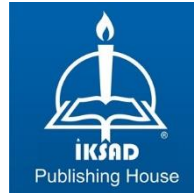
FARKLI BİLİM ALANLARINDA GÜNCEL FARMAKOTERAPİK ÇALIŞMALAR

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK

YAZARLAR

Prof. Dr. Birnur AKKAYA
Prof. Dr. Gürkan UÇAR
Prof. Dr. Recep AKKAYA
Dr. Öğr. Üyesi Elif AKIN KAZANCIOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Füsun ERTEN
Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY
Dr. Öğr. Üyesi İsmet MEYDAN
Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY
Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ
Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU
Uz. Dr. Mehmet ERTEN
Dr. Fadime TONBAK
Dr. Vet. Fatih ERTEKİN
Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR
Arş. Gör. Göktuğ ŞENTÜRK
Dyt. Esra Nur GÜLBOY



Copyright © 2022 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2022©

ISBN: 978-625-8405-59-0
Cover Design: İbrahim KAYA
March / 2022
Ankara / Turkey
Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN / ÖNSÖZ

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK & Doç. Dr. Orhan ÖZATİK.....1

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE HEDEF İLAÇ OLARAK TRPM2

Uz. Dr. Mehmet ERTEN & Dr. Öğr. Üyesi Füsun ERTEN3

BÖLÜM 2

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE FARMAKOTERAPÖTİK YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY17

BÖLÜM 3

POLİFENOLLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ VE COVID-19

Dr. Fadime TONBAK.....33

BÖLÜM 4

SARS-CoV-2 ve BAKIR (Cu+2) NANOPARTİKÜL

Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR & Dr. Öğr. Üyesi İsmet MEYDAN.....49

BÖLÜM 5

FERROPTOZİS VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

*Arş. Gör. Göktuğ ŞENTÜRK &
Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU.....61*

BÖLÜM 6

MANYETİK ALANIN KANSER HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİ BİYOKİMYASAL VE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN İNCELEME

Prof. Dr. Recep AKKAYA & Prof. Dr. Birnur AKKAYA.....97

BÖLÜM 7

KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE NİTRİKOKSİT SİNYALİNİ ARTIRAN MEKANİZMALAR

Dr. Vet. Fatih ERTEKİN113

BÖLÜM 8

ACİL KONTRASEPSİYON YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY.....135

BÖLÜM 9

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE GENİTAL KANALDAKİ ROLLERİ

Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ.....153

BÖLÜM 10

BİTKİSEL KAYNAKLI ESANSİYEL YAĞLAR VE GIDALARDA KULLANIMI

Dyt. Esra Nur GÜLBOY & Prof. Dr. Gürkan UÇAR.....173

BÖLÜM 10

FARMASÖTİK ÖNEME SAHİP OLAN TRAZODONE VE TÜREVLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKIN KAZANCIOĞLU.....211

ÖNSÖZ

Tıp alanında çalışan bilim insanlarının ana hedefi hastalıkları iyileştirmek ve onları iyileştirecek en iyi tedavi şeklini araştırmaktır. İşte tam da bu noktada Farmakoterapi bilimi, hastalıkları tedavi etmek için ilaç kullanımına odaklanmış, Farmakoloji biliminin de içinde olan bir bilim dalı olarak bilim dünyasına katkılar sunmaktadır. Bu bilim dalı hemen hemen her tıp alanını içermektedir. Ayrıca kimya gibi pek çok bilimleri de içermektedir. Dolayısı ile birçok bilim alanı ve klinisyenin iş birliği içinde çalışmasını gerektiren bilim dalı olarak değerlendirilebilir.

Bu kitabın oluşturulmasındaki bilim amaç farklı bilim dallarında çalışan bilim insanlarının deneyimleri ve araştırmaları ile ortaya çıkardıkları yeni farmakoterapik yaklaşımları bir kitap altında toplamak ve okuyuculara sunmaktır. Çeşitli bilim dallarında hizmet vermekte olan yazarların bir araya geldiği bu kitapta yazarlar alanlarında farklı, yeni ve çok değerli farmakoterapik çalışmaları sundular.

Bu kitap evrensel etik ilkeler doğrultusunda, bilimdeki yenilikler göz önüne alınarak oluşturulmuş bir kitaptır. Çok değerli yazarlarımızın verdikleri katkılardan dolayı teşekkür eder, çalışmalarında başarılar dileriz.

Fikriye Yasemin ÖZATİK¹

Orhan ÖZATİK²

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

² Doç.Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri

BÖLÜM 1

KANSER TEDAVİSİNDE HEDEF İLAÇ OLARAK TRPM2

Uz. Dr. Mehmet ERTEN¹ & Dr. Öğr. Üyesi Füsun ERTEN²

¹ Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Malatya, Türkiye. Orcid: 0000-0002-6664-4568, Email:mehmeter23@gmail.com

² Munzur Üniversitesi, Pertek Sakine Genç Meslek Yüksek Okulu, Tunceli, Türkiye. Orcid: 0000-0003-1657-7253, Email: fusun_87@yahoo.com

GİRİŞ

Transient (Geçici) reseptör potansiyeli (TRP) kanalları, insan vücudunda çok sayıda fizyolojik fonksiyonda rol alan iyon kanallarının bir süper familyasıdır (Miller, 2019; Miller ve Cheung, 2016). Ayrıca TRP kanalları insan dışındaki organizmaların da fizyolojisi ve patofizyolojisinde sayısız işlevi olan atipik ligand kapılı katyon kanallarıdır (Akopian, 2016). TRPM (Melastatin) alt ailesi ise hücre proliferasyonu ve modülasyonunda yer alan üyelere sahiptir (Nilius, Owsianik, Voets ve Peters, 2007). TRPM alt ailesi, bir tümör baskılayıcı protein olan TRPM1'den (M, melastatin) sonra adlandırılır (Duncan ve diğerleri, 1998). TRPM2, TRPM4, TRPM5, TRPM7 ve TRPM8 içeren diğer kanal ailesi üyeleri de hücre proliferasyonu ve hücre hayatta kalmasında önemli rollere sahiptir (Miller ve Cheung, 2016). TRPM ailesinin ikinci üyesi olan TRPM2 geni, insan kromozomu 21q22.3 üzerinde bulunur, 32 eksone sahiptir ve 1503 amino asitlik bir proteini kodlar (tahmin edilen moleküler kütle ~ 170 kDa) (Miller ve Cheung, 2016). Fare TRPM2 geni ise 1507 amino asitlik bir proteini kodlayan 34 ekzon ile, yüksek oranda insandaki ile homologdur (Uemura, Kudoh, Noda, Kanba ve Shimizu, 2005). TRPM2; Ca^{2+} , Na^{2+} ve K^{+} 'ya geçirgen olan 1503 amino asitten oluşmuş bir kanaldır (Hara ve diğerleri, 2002). Beyin, hematopoietik hücreler ve kalp gibi birçok hücre tipinde yaygın olarak eksprese edilir (Miller ve Zhang, 2011). TRPM2'nin oksidatif strese yanıtta önemli bir rol oynadığı ve oksidatif stresi modüle ettiği bu yüzden hücre sağ kalımını ve TRPM2 aracılı Ca^{2+} sinyalinin kanserdeki önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir (Miller, 2019). Kitabın bu bölümünde TRPM2 kanalları inceleme altına alınacaktır.

TRPM2'nin Moleküler Yapısı

TRPM2 kanalı seçici olmayan bir katyon kanalıdır ve diğer TRP kanalları gibi tetramer yapıdadır. Ancak TRPM2 için hiçbir fizyolojik heterotetramer tanımlanmamıştır. TRPM2 kanal monomeri, yaklaşık 800 amino asitlik bir N-terminal bölgesi, üç hücre dışı döngüye sahip altı transmembran alanı (S1-6), bir C-terminali sarmalı ve ADP-ribozu (ADPR) bağlayan bir NUDT9 ADP-riboz hidrolaz alanı içerir. Molekülün N-terminalinde, dört TRPM alt ailesi homolog alanına ve bir kalmodulin bağlayıcı IQ benzeri yapıya sahiptir (Akopian, 2016; Miller, 2019; Nilius ve diğerleri, 2007). Hem N hem de C terminalleri hücre içidir ve por oluşturan

halka S5 ve S6 transmembranel yapılarının arasında bulunur (Z. Zhang, Tóth, Szollosi, Chen ve Csanády, 2018). TRPM2'nin kanal mekanizmalarını daha iyi anlamak için 3 boyutlu yapısı ortaya çıkarılmıştır (Maruyama ve diğerleri, 2007). Elektron ve kriyoelektron mikroskopileri ile yapılan incelemelerde Ca^{+2} ve ADPR üzerinden TRPM2' nin çalışmasının regüle edildiği raporlanmıştır (Maruyama ve diğerleri, 2007; L. Wang ve diğerleri, 2018; Z. Zhang ve diğerleri, 2018). Bu bulgular, kriyoelektron mikroskobu ile analiz edilen *Nematostella vectensis* TRPM2 (Z. Zhang ve diğerleri, 2018) ve zebra balığı TRPM2 (Y. Huang, Winkler, Sun, Lü ve Du, 2018) için bildirilenlerle aynı yöndedir.

TRPM2-L (tam uzunlukta veya vahşi tip), TRPM2-S (kısa), TRPM2- ΔN , TRPM2- ΔC ve TRPM2-TE (tümör zenginleştirilmiş) dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik TRPM2 splice varyantı tanımlanmıştır (Akopian, 2016; Miller, 2019; Nilius ve diğerleri, 2007). Alt birim bileşimi, kanal işlevinin düzenlenmesinde önemli bir faktördür. TRPM2-S, 845 rezidüden oluşan kısa bir izoform olup altı transmembran alanından dördü, tüm C-terminal kısmı ve kalsiyum porları yoktur. Baskın bir negatif izoform olarak işlev görür ve tam uzunluktaki kanalın işlevini engelleyebilir (W. Zhang ve diğerleri, 2003). TRPM2-TE ise, yeni tümör baskılayıcı genleri tanımlamak için melanom transkriptlerinin araştırılmasında tanımlandı (Ugo Orfanelli ve diğerleri, 2008). Normal dokuya kıyasla melanom ve akciğer kanseri dahil bazı tümör hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen ve kanserleri hücreleri apoptozdan koruyabilen bu varyant TRPM2'nin C-terminalinin 184 veya 218 amino asitlik kısmından oluşan bir proteindir. TRPM2-S ve diğer varyantlarının, heterodimer oluşumuna katılarak ve iyon geçirgenliği için gerekli TRPM2 tetramerinin yapısını değiştirerek kanal fonksiyonunu etkilediği düşünülmektedir. Bu varyantların ekspresyonunun fizyolojik işlevi ve önemi belirlenmemiştir (Miller, 2019; Ugo Orfanelli ve diğerleri, 2008; W. Zhang ve diğerleri, 2003).

TRPM2'nin aktivasyonu

TRPM2'yi aktive eden hücre dışı sinyaller arasında oksidatif stres, tümör nekroz faktörü (TNF), amiloid β -peptid ve concanavalin A bulunur (Fonfria ve diğerleri, 2005; Gasser ve diğerleri, 2006). Bu sinyaller, mitokondride ADPR üretimini uyarır (Perraud ve diğerleri, 2005). Sıklık

adenozin difosfat riboz (cADPR) ve piridin dinükleotitlerinin TRPM2'yi aktive ettiği veya ADPR ile aktivasyonu arttırdığı bildirilmiş olmasına rağmen bunların ticari preparatları tek başına TRPM2 bağlanmasını uyarmadığı görülmüştür (Perraud ve diğerleri, 2005). Bu veriler ADPR'nin TRPM2'nin aktivatörü olduğunu göstermektedir (Tóth ve Csanády, 2010; Tóth, Jordanov ve Csanády, 2015). Hücre içi Ca^{2+} artışı da TRPM2'yi pozitif olarak etkiler (Du, Xie ve Yue, 2009a; McHugh, Flemming, Xu, Perraud ve Beech, 2003). Ya ADPR'ye bağlı ilk kalsiyum girişi ile ya da sitozolden bir başlatıcı Ca^{2+} kıvılcımı ile TRPM2 kanalı aktive olur (Z. Zhang ve diğerleri, 2018). Ca^{2+} 'ya bağlı kalmodulin daha sonra TRPM2 N-terminalindeki IQ motiflerine bağlanarak kanal aktivasyonu için pozitif geri bildirim sağlar ve Ca^{2+} akışını daha da artırır (Du ve diğerleri, 2009a). ADPR, içeriden veya dışarıdan Ca^{2+} olmadan TRPM2 kanallarını aktive etmede etkisizdir (McHugh ve diğerleri, 2003). Membran fosfatidilinositol 4,5-bifosfatın (PIP2) konsantrasyonunun, TRPM2'nin Ca^{2+} 'a duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir (Tóth ve Csanády, 2012). TRPM2'nin ayrıca sıcaklığa duyarlı olduğu ve kanal aktivitesinin asidite tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (Du, Xie ve Yue, 2009b; Togashi ve diğerleri, 2006; Tóth ve Csanády, 2012).

Oksidatif Streste TRPM2

Oksidatif stres, şiddetine ve süresine bağlı olarak üretilen reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarı ile antioksidan seviyeleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. ROS, solunum sırasında fizyolojik olarak mitokondriyal elektron taşıma zinciri tarafından veya patolojik olarak nötrofiller ve fagositler tarafından inflamasyon ya da enfeksiyonda üretilir. Düşük ROS seviyeleri, hücre proliferasyonunu arttırmak için hücre metabolik yolları modüle edebilir, ancak ROS seviyeleri yükseldikçe, protein oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve DNA mutasyonu ile dokulara zarar vererek hücre ölüm yollarını aktive eder (DeBerardinis ve Chandel, 2016; Sinenko, Starkova, Kuzmin ve Tomilin, 2021). Örneğin kalpte iskemik-reperfüzyon hasarı veya doksorubisine maruz kalma sonrasında ROS seviyeleri yükselir ve miyositler hasar görür (Hoffman ve diğerleri, 2015). Kanser hücreleri, normal hücrelerden daha fazla ROS üretir ve doksorubisin de dahil olmak üzere bir dizi kemoterapi ajanı, ROS'u daha da artırarak hücre ölümüne neden olur (DeBerardinis ve Chandel, 2016).

TRPM2, oksidatif stres içeren bir dizi fizyolojik ve patolojik yolakta rol almıştır (Miller ve Cheung, 2016; Simon, Varela ve Cabello-Verrugio, 2013). İlk araştırmalar klasik paradigmayı desteklemektedir. Bu çalışmalar, TRPM2'nin ADPR üretimiyle sonuçlanan oksidatif stresle aktive edildikten sonra hücre içi kalsiyumda sürekli bir artış meydana geldiğini, bu da sitokin üretiminin inflamasyonu ağırlaştırdığı yönündedir (Knowles, Li ve Perraud, 2013; Yamamoto ve diğerleri, 2008). Bununla birlikte, bir dizi daha yeni araştırma, TRPM2 kanalları üzerinden Ca^{2+} girişinin zararlı olmaktan ziyade koruyucu olabileceğini gösteren farklı bir iddia öne sürmektedir. İntraperitoneal endotoksin enjeksiyonuna maruz kalan fareler için sağkalım, TRPM2 olmayan farelere göre beş kat daha iyi olduğu gösterilmiştir (Di ve diğerleri, 2011). Ayrıca TRPM2 kanallarından katyon girişi, plazma membranı depolarizasyonuna ve fagositlerde ROS üretiminin azalmasına neden olarak endotoksin kaynaklı akciğer iltihabını önlediği de bulunmuştur. Dahası TRPM2 farelerin kalplerini iskemi/reperfüzyon sonrası kardiyak disfonksiyondan koruduğu da raporlanmıştır (Di ve diğerleri, 2011). TRPM2 bulunmayan transgenik farelerden elde edilen kardiyak miyositlerin ROS'u önemli ölçüde daha yüksek bulunması TRPM2'nin Ca^{2+} bağımlı olarak mitokondriyal oksidan homeostazı üzerinde önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir (Miller ve diğerleri, 2013, 2014). İnsanlarda, Guamanian amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson demans hastalarının bir alt grubunda bir TRPM2 mutanı (P1018L) bulundu. İnaktive olmayan TRPM2'nin aksine, P1018L mutanı ADPR tarafından kanal açıldıktan sonra inaktive olur ve kalsiyum girişini sınırlar (Hermosura ve diğerleri, 2008). Sonuç olarak bu mutant bize normal nöronal fonksiyon için TRPM2'nin gerekli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, oksidan hasarına maruz kalan piramidal nötronlarda, TRPM2 oksidatif stresten kaynaklanan hücresel hasara karşı korunduğu gösterilmiştir (Bai ve Lipski, 2010). Tüm bunlar bir arada düşünüldüğünde TRPM2'nin ROS üretimini azaltarak faydalı, hücre içine kalsiyum girişini arttırdığı için ise zararlı etkiler oluşturabileceği düşünülebilir (Bai ve Lipski, 2010; Di ve diğerleri, 2011; Hermosura ve diğerleri, 2008; Hoffman ve diğerleri, 2015; Miller ve diğerleri, 2013, 2014; Miller ve Cheung, 2016; Yamamoto ve diğerleri, 2008). Benzer şekilde ROS'un hafif artması transkripsiyon faktörlerini ve sinyal yollarını çalıştırmasına rağmen ROS'taki aşırı artışlar hücre homeostazını kötü yönde etkilediği de su

götürmez bir gerçektir. Kalsiyum ve ROS ilişkisi tam olarak açıklanamamasına rağmen malign olmayan kanser hücrelerinde TRPM2 ekspresyonunun hücre içine kalsiyum ve diğer iyonların girmesini sağlayarak hücre ölümünü arttırdığı gösterilmiştir (Gao ve diğerleri, 2014; Li ve Jiang, 2018). Ancak elimizdeki bilgilerin büyük bir çoğunluğu TRPM2'nin kanser hücrelerinin devamlılığında etkili olduğunu göstermektedir (Akopian, 2016; Miller, 2019).

Hücre parçalanmasında TRPM2'nin Rolü

Otofajinin kanserde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Kanser gelişiminin erken evrelerinde, kümelenmiş proteinleri veya hasarlı organelleri ortadan kaldırarak, oksidatif stresi, lokal inflamasyonu ve kromozomal instabiliteyi azaltarak ve tümör gelişimini baskılayıcı olarak işlev göerek koruyucu bir role sahip olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, daha sonraki aşamalarda, otofaji, hücrelere besinler, esansiyel amino asitler ve nükleotitler sağlayarak kemoterapi direncine katkıda bulunarak tümör büyümesini ve hayatta kalmasını sağlayabilir (Auberger ve Puissant, 2017; Evangelisti ve diğerleri, 2015). TRPM2'nin çeşitli yollarla otofajiyi düzenlediği gösterilmiştir. TRPM2 ile inhibe edilen nöroblastom hücrelerinde, otofaji/mitofajide ROS birikimi ve hasarlı mitokondri ile sonuçlanan ve hücre canlılığının azalmasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Miller, 2019). TRPM2-L, TRPM2-S tarafından inhibe edildiğinde, genellikle mitofaji tarafından uzaklaştırılan Hsp60 ve Tom20'nin birikimi gösterildi (Chen ve diğerleri, 2014). Otofajide önemli bir rolü olan aşağı akışlı mitokondriyal hedef BNIP3'ün ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olarak bu hücrelerde HIF-1/2a ekspresyonu azalmıştır. TRPM2-S eksprese eden hücrelerde, normal kristalara sahip mitokondriye kıyasla şişmiş ve dejenere kristalara sahip bol miktarda dismorfik mitokondri olduğu gösterildi (Chen ve diğerleri, 2014). Ayrıca TRPM2'nin CRISPR ile tüketildiği hücreler de azalmış otofaji olduğu gösterildi (Bao ve diğerleri, 2016). Bu sonuçlar, TRPM2 olmayan transgenik farelerde otofaji, mitofajide, mitokondriyal metabolizma ve ATP üretiminde azalma olduğunu ve mide kanseri hücrelerinde de TRPM2'nin önemi doğrulandı (Almasi ve diğerleri, 2018). ATG'ler ve BNIP3 dahil olmak üzere azaltılmış otofaji ve mitofajiye bağlı protein seviyeleri, TRPM2'den yoksun mide kanseri hücre dizilerinde de bulundu. Buna karşılık, HeLa hücrelerinde,

oksidatif stres tarafından indüklenen TRPM2 aracılı kalsiyum akışı, daha sonra BECN1/Beclin 1'i fosforile eden kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz II'nin fosforilasyonu ve aktivasyonu ile sonuçlandığı görüldü. BECN1, Bcl-2'yi bağlamak ve otofajiyi inhibe etmek için PIK3C3'ten ayrıldığı ve böylece hücreleri ölüme daha duyarlı hale getirdiği gösterildi (Q. Wang ve diğerleri, 2016).

SONUÇ

TRPM2'nin, mitokondriyal fonksiyonları normal olarak sürdürerek hücrel ROS seviyelerinde azalma sağlayarak ve DNA onarımı yoluyla kanser hücresi canlılığını korumada önemli rolleri olabileceği öne sürülmektedir (Almasi ve diğerleri, 2018; Auberger ve Puissant, 2017; Bao ve diğerleri, 2016; Chen ve diğerleri, 2014; Evangelisti ve diğerleri, 2015; Miller, 2019). Yüksek ROS seviyeleri kanser patogeneğinde sıklıkla karşılaşılır ve transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu, sinyal yollarının aktivasyonu ve DNA hasarı yoluyla tümör oluşumunu teşvik eder (Q. Wang ve diğerleri, 2016). TRPM2, HIF-1/2 α , CREB ve Nrf2 dahil olmak üzere transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu ve bu gereksinimleri karşılamak için kinazların ve diğer sinyal yollarının aktivasyonunu sağlar (Miller, 2019). TRPM2, birçok kanser türünde yüksek oranda eksprese edilir, bu da TRPM2'nin tümör progresyonunu sağladığını düşündürülebilir. TRPM2'nin inhibisyonunun, bir dizi malignitede hücre ölümünü arttırdığı ve doksorubisin gibi kemoterapötik ajanlara duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir (Miller, 2019; Ugo Orfanelli ve diğerleri, 2008). Kanser çalışmalarının önemli bir çoğunluğunda TRPM2 ekspresyonunun ve fonksiyonunun kanser hücresi canlılığının korunmasında önemli bir rolü olduğu kavramını desteklemektedir ve TRPM2 inhibisyonunun yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, TRPM2 ekspresyonunun kemoterapiye artan duyarlılığı arttırdığı ve TRPM2'nin tükenmesinin metastazı arttırdığı ve olumsuz sonuçlar doğurduğunu da gösteren çalışmalara rastlanmaktadır (Miller, 2019). Bu farklılıklardan sorumlu mekanizmaların daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğu ortadadır (Gershkovitz ve diğerleri, 2018; Hopkins, Feng, Liu, Parker ve Koh, 2015; C. Huang ve diğerleri, 2017; Koh ve diğerleri, 2015; Miller, 2019; U. Orfanelli ve diğerleri, 2015). TRPM2, hücre sağkalımındaki önemli işlevine dair daha fazla kanıt olduğunda ve

temel rollerindeki tartişmalar netleştiğinde biręok kanserin tedavisinde heyecan verici bir potansiyel hedef olarak görülebilir.

KAYNAKÇA

- Akopian, A. (2016). Role of TRP ion channels in physiology and pathology. *Seminars in immunopathology*, 38(3), 275–6. doi:10.1007/s00281-015-0542-0
- Almasi, S., Kennedy, B. E., El-Aghil, M., Sterea, A. M., Gujar, S., Partida-Sánchez, S. ve El Hiani, Y. (2018). TRPM2 channel-mediated regulation of autophagy maintains mitochondrial function and promotes gastric cancer cell survival via the JNK-signaling pathway. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(10), 3637. doi:10.1074/JBC.M117.817635
- Auberger, P. ve Puissant, A. (2017). Autophagy, a key mechanism of oncogenesis and resistance in leukemia. *Blood*, 129(5), 547–552. doi:10.1182/BLOOD-2016-07-692707
- Bai, J. Z. ve Lipski, J. (2010). Differential expression of TRPM2 and TRPV4 channels and their potential role in oxidative stress-induced cell death in organotypic hippocampal culture. *Neurotoxicology*, 31(2), 204–214. doi:10.1016/J.NEURO.2010.01.001
- Bao, L., Chen, S. J., Conrad, K., Keefer, K., Abraham, T., Lee, J. P., ... Miller, B. A. (2016). Depletion of the Human Ion Channel TRPM2 in Neuroblastoma Demonstrates Its Key Role in Cell Survival through Modulation of Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Bioenergetics. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(47), 24449. doi:10.1074/JBC.M116.747147
- Chen, S. J., Hoffman, N. E., Shanmughapriy, S., Bao, L., Keefer, K., Conrad, K., ... Miller, B. A. (2014). A Splice Variant of the Human Ion Channel TRPM2 Modulates Neuroblastoma Tumor Growth through Hypoxia-inducible Factor (HIF)-1/2 α . *The Journal of Biological Chemistry*, 289(52), 36284. doi:10.1074/JBC.M114.620922
- DeBerardinis, R. J. ve Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science advances*, 2(5), e1600200. doi:10.1126/sciadv.1600200
- Di, A., Gao, X. P., Qian, F., Kawamura, T., Han, J., Hecquet, C., ... Malik, A. B. (2011). The redox-sensitive cation channel TRPM2 modulates phagocyte ROS production and inflammation. *Nature immunology*, 13(1), 29–34. doi:10.1038/NI.2171
- Du, J., Xie, J. ve Yue, L. (2009a). Intracellular calcium activates TRPM2 and its alternative spliced isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(17), 7239. doi:10.1073/PNAS.0811725106
- Du, J., Xie, J. ve Yue, L. (2009b). Modulation of TRPM2 by acidic pH and the underlying mechanisms for pH sensitivity. *The Journal of General*

Physiology, 134(6), 471. doi:10.1085/JGP.200910254

- Duncan, L. M., Deeds, J., Hunter, J., Shao, J., Holmgren, L. M., Woolf, E. A., ... Shyjan, A. W. (1998). Down-regulation of the novel gene melastatin correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer research*, 58(7), 1515–20.
- Evangelisti, C., Evangelisti, C., Chiarini, F., Lonetti, A., Buontempo, F., Neri, L. M., ... Martelli, A. M. (2015). Autophagy in acute leukemias: a double-edged sword with important therapeutic implications. *Biochimica et biophysica acta*, 1853(1), 14–26. doi:10.1016/J.BBAMCR.2014.09.023
- Fonfria, E., Marshall, I. C. B., Boyfield, I., Skaper, S. D., Hughes, J. P., Owen, D. E., ... McNulty, S. (2005). Amyloid beta-peptide(1-42) and hydrogen peroxide-induced toxicity are mediated by TRPM2 in rat primary striatal cultures. *Journal of neurochemistry*, 95(3), 715–723. doi:10.1111/J.1471-4159.2005.03396.X
- Gao, G., Wang, W., Tadagavadi, R. K., Briley, N. E., Love, M. I., Miller, B. A. ve Reeves, W. B. (2014). TRPM2 mediates ischemic kidney injury and oxidant stress through RAC1. *The Journal of clinical investigation*, 124(11), 4989–5001. doi:10.1172/JCI76042
- Gasser, A., Glassmeier, G., Fliegert, R., Langhorst, M. F., Meinke, S., Hein, D., ... Guse, A. H. (2006). Activation of T cell calcium influx by the second messenger ADP-ribose. *The Journal of biological chemistry*, 281(5), 2489–2496. doi:10.1074/JBC.M506525200
- Gershkovitz, M., Caspi, Y., Fainsod-Levi, T., Katz, B., Michaeli, J., Khawaled, S., ... Granot, Z. (2018). TRPM2 Mediates Neutrophil Killing of Disseminated Tumor Cells. *Cancer research*, 78(10), 2680–2690. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3614
- Hara, Y., Wakamori, M., Ishii, M., Maeno, E., Nishida, M., Yoshida, T., ... Mori, Y. (2002). LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Molecular cell*, 9(1), 163–73. doi:10.1016/s1097-2765(01)00438-5
- Hermosura, M. C., Cui, A. M., Go, R. C. V., Davenport, B., Shetler, C. M., Heizer, J. W., ... Perraud, A. L. (2008). Altered functional properties of a TRPM2 variant in Guamanian ALS and PD. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18029. doi:10.1073/PNAS.0808218105
- Hoffman, N. E., Miller, B. A., Wang, J. F., Elrod, J. W., Rajan, S., Gao, E., ... Cheung, J. Y. (2015). Ca²⁺ entry via Trpm2 is essential for cardiac myocyte bioenergetics maintenance. *American Journal of Physiology - Heart and*

- Circulatory Physiology*, 308(6), H637. doi:10.1152/AJPHEART.00720.2014
- Hopkins, M. M., Feng, X., Liu, M., Parker, L. P. ve Koh, D. W. (2015). Inhibition of the transient receptor potential melastatin-2 channel causes increased DNA damage and decreased proliferation in breast adenocarcinoma cells. *International Journal of Oncology*, 46(5), 2267. doi:10.3892/IJO.2015.2919
- Huang, C., Qin, Y., Liu, H., Liang, N., Chen, Y., Ma, D., ... Li, S. (2017). Downregulation of a novel long noncoding RNA TRPM2-AS promotes apoptosis in non-small cell lung cancer. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 39(2), 1–8. doi:10.1177/1010428317691191
- Huang, Y., Winkler, P. A., Sun, W., Lü, W. ve Du, J. (2018). Architecture of the TRPM2 channel and its activation mechanism by ADP-ribose and calcium. *Nature*, 562(7725), 145–149. doi:10.1038/s41586-018-0558-4
- Knowles, H., Li, Y. ve Perraud, A. L. (2013). The TRPM2 ion channel, an oxidative stress and metabolic sensor regulating innate immunity and inflammation. *Immunologic research*, 55(1–3), 241–248. doi:10.1007/S12026-012-8373-8
- Koh, D. W., Powell, D. P., Blake, S. D., Hoffman, J. L., Hopkins, M. M. ve Feng, X. (2015). Enhanced cytotoxicity in triple-negative and estrogen receptor-positive breast adenocarcinoma cells due to inhibition of the transient receptor potential melastatin-2 channel. *Oncology Reports*, 34(3), 1589. doi:10.3892/OR.2015.4131
- Li, X. ve Jiang, L. H. (2018). Multiple molecular mechanisms form a positive feedback loop driving amyloid β 42 peptide-induced neurotoxicity via activation of the TRPM2 channel in hippocampal neurons. *Cell death & disease*, 9(2). doi:10.1038/S41419-018-0270-1
- Maruyama, Y., Ogura, T., Mio, K., Kiyonaka, S., Kato, K., Mori, Y. ve Sato, C. (2007). Three-dimensional reconstruction using transmission electron microscopy reveals a swollen, bell-shaped structure of transient receptor potential melastatin type 2 cation channel. *The Journal of biological chemistry*, 282(51), 36961–70. doi:10.1074/jbc.M705694200
- McHugh, D., Flemming, R., Xu, S. Z., Perraud, A. L. ve Beech, D. J. (2003). Critical intracellular Ca^{2+} dependence of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) cation channel activation. *The Journal of biological chemistry*, 278(13), 11002–11006. doi:10.1074/JBC.M210810200
- Miller, B. A. (2019). TRPM2 in Cancer. *Cell calcium*, 80(3), 8–17. doi:10.1016/j.ceca.2019.03.002
- Miller, B. A. ve Cheung, J. Y. (2016). TRPM2 protects against tissue damage following oxidative stress and ischaemia-reperfusion. *The Journal of*

- physiology*, 594(15), 4181–91. doi:10.1113/JP270934
- Miller, B. A., Hoffman, N. E., Merali, S., Zhang, X. Q., Wang, J. F., Rajan, S., ... Cheung, J. Y. (2014). TRPM2 Channels Protect against Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury: ROLE OF MITOCHONDRIA*. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(11), 7615. doi:10.1074/JBC.M113.533851
- Miller, B. A., Wang, J. F., Hirschler-Laszkiewicz, I., Gao, E., Song, J., Zhang, X. Q., ... Cheung, J. Y. (2013). The second member of transient receptor potential-melastatin channel family protects hearts from ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 304(7), H1010. doi:10.1152/AJPHEART.00906.2012
- Miller, B. A. ve Zhang, W. (2011). TRP channels as mediators of oxidative stress. *Advances in experimental medicine and biology*, 704, 531–44. doi:10.1007/978-94-007-0265-3_29
- Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T. ve Peters, J. A. (2007). Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiological reviews*, 87(1), 165–217. doi:10.1152/physrev.00021.2006
- Orfanelli, U., Jachetti, E., Chiacchiera, F., Grioni, M., Brambilla, P., Briganti, A., ... Lavorgna, G. (2015). Antisense transcription at the TRPM2 locus as a novel prognostic marker and therapeutic target in prostate cancer. *Oncogene*, 34(16), 2094–2102. doi:10.1038/ONC.2014.144
- Orfanelli, Ugo, Wenke, A. K., Doglioni, C., Russo, V., Bosserhoff, A. K. ve Lavorgna, G. (2008). Identification of novel sense and antisense transcription at the TRPM2 locus in cancer. *Cell research*, 18(11), 1128–1140. doi:10.1038/CR.2008.296
- Perraud, A. L., Takanishi, C. L., Shen, B., Kang, S., Smith, M. K., Schmitz, C., ... Scharenberg, A. M. (2005). Accumulation of free ADP-ribose from mitochondria mediates oxidative stress-induced gating of TRPM2 cation channels. *The Journal of biological chemistry*, 280(7), 6138–6148. doi:10.1074/JBC.M411446200
- Simon, F., Varela, D. ve Cabello-Verrugio, C. (2013). Oxidative stress-modulated TRPM ion channels in cell dysfunction and pathological conditions in humans. *Cellular signalling*, 25(7), 1614–1624. doi:10.1016/J.CELLSIG.2013.03.023
- Sinenko, S. A., Starkova, T. Y., Kuzmin, A. A. ve Tomilin, A. N. (2021). Physiological Signaling Functions of Reactive Oxygen Species in Stem Cells: From Flies to Man. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 714370. doi:10.3389/fcell.2021.714370
- Togashi, K., Hara, Y., Tominaga, T., Higashi, T., Konishi, Y., Mori, Y. ve Tominaga,

- M. (2006). TRPM2 activation by cyclic ADP-ribose at body temperature is involved in insulin secretion. *The EMBO Journal*, 25(9), 1804. doi:10.1038/SJ.EMBOJ.7601083
- Tóth, B. ve Csanády, L. (2010). Identification of direct and indirect effectors of the transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) cation channel. *The Journal of biological chemistry*, 285(39), 30091–30102. doi:10.1074/JBC.M109.066464
- Tóth, B. ve Csanády, L. (2012). Pore collapse underlies irreversible inactivation of TRPM2 cation channel currents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(33), 13440–13445. doi:10.1073/PNAS.1204702109/-/DCSUPPLEMENTAL
- Tóth, B., Iordanov, I. ve Csanády, L. (2015). Ruling out pyridine dinucleotides as true TRPM2 channel activators reveals novel direct agonist ADP-ribose-2'-phosphate. *The Journal of General Physiology*, 145(5), 419. doi:10.1085/JGP.201511377
- Uemura, T., Kudoh, J., Noda, S., Kanba, S. ve Shimizu, N. (2005). Characterization of human and mouse TRPM2 genes: identification of a novel N-terminal truncated protein specifically expressed in human striatum. *Biochemical and biophysical research communications*, 328(4), 1232–1243. doi:10.1016/J.BBRC.2005.01.086
- Wang, L., Fu, T.-M., Zhou, Y., Xia, S., Greka, A. ve Wu, H. (2018). Structures and gating mechanism of human TRPM2. *Science (New York, N.Y.)*, 362(6421). doi:10.1126/science.aav4809
- Wang, Q., Guo, W., Hao, B., Shi, X., Lu, Y., Wong, C. W. M., ... Yue, J. (2016). Mechanistic study of TRPM2-Ca(2+)-CAMK2-BECN1 signaling in oxidative stress-induced autophagy inhibition. *Autophagy*, 12(8), 1340–1354. doi:10.1080/15548627.2016.1187365
- Yamamoto, S., Shimizu, S., Kiyonaka, S., Takahashi, N., Wajima, T., Hara, Y., ... Mori, Y. (2008). TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nature medicine*, 14(7), 738. doi:10.1038/NM1758
- Zhang, W., Chu, X., Tong, Q., Cheung, J. Y., Conrad, K., Masker, K. ve Miller, B. A. (2003). A novel TRPM2 isoform inhibits calcium influx and susceptibility to cell death. *The Journal of biological chemistry*, 278(18), 16222–16229. doi:10.1074/JBC.M300298200
- Zhang, Z., Tóth, B., Szollosi, A., Chen, J. ve Csanády, L. (2018). Structure of a TRPM2 channel in complex with Ca²⁺ explains unique gating regulation. *eLife*, 7. doi:10.7554/eLife.36409

BÖLÜM 2

ŞİZOFRENİ TEDAVİSİNDE FARMAKOTERAPÖTİK YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk OKKAY¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, ufukokkay@gmail.com, ORCID: (0000-0002-2871-0712)

GİRİŞ

19. yüzyılın sonlarından beri, şimdi şizofreni dediğimiz hastalığı tanımlamak için sık sık girişimlerde bulunuldu. 1890'ların sonlarında Kraepelin, genç yaşta kişiliğin bozulduğu bir hastalığı tanımlamak için "dementia praecox" (erken delilik) terimini kullandı. Kraepelin ayrıca "katatonik" (motor semptomların yaygın olduğu), "hebefrenik" (aptalca, çocuksu davranış, duygulanım semptomları ve düşünce bozukluğunun belirginliği) ve "paranoid" (paranoid sanrıların baskın olduğu klinik tablo) terimlerini de türetmiştir. Birkaç yıl sonra İsviçreli bir psikiyatrist olan Bleuler, Yunanca skhizo ('bölmek') ve phren ('zihin') kelimelerinden türetilen ve duygular ve akıl arasındaki bölünme anlamına gelen 'şizofreni' terimini tanıttı (Greene, 2007).

1. BELİRTİLER VE TANI

Şizofreni kronik bir hastalıktır; semptomları, bireyler arasında büyük ölçüde değişir. 'Pozitif' ve 'negatif' belirtiler olmak üzere belirtiler ikiye ayrılır. Pozitif semptomlar halüsinasyonları, sanrıları, düşünce bozukluğunu (düşünce ekleme veya silme dahil), paranoyayı ve büyüklenmeyi içerir. Negatif belirtiler ilgisizlik, sosyal geri çekilme ve dürtü ve ilgi eksikliğini içerir. Bireyin pozitif ve negatif semptomlarının yoğunluğu zamanla değişebilir (Goff, 2021). Çoğu kronik hastalıkta olduğu gibi, şizofrenili bir kişi her zaman bir dereceye kadar bu semptomların bazısına sahip olabilir, ancak akut bir nüksetme sırasında bunlar daha agresif olur ve genellikle diğer insanlar için daha belirgin olan ve sorunlu olabilen pozitif semptomlardır. Akut epizodlar arasındaki remisyon dönemleri sırasında, genellikle daha sorunlu olan negatif belirtilerdir ve bunlar genellikle antipsikotiklerle tedaviye daha az yanıt verir (Goff, 2021).

1.1. Akut Psikotik Hastalık

Akut bir psikotik dönem, birçok hastalık durumunda ve çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir ve tek bir psikotik dönem, şizofreni hastalığını oluşturmaz. Akut bir psikotik epizodda yaygın olarak görülen semptomlar şunları içerir:

- garip sosyal davranışlar, kafası meşgul, kafası karışmış ve içine kapanık görünme veya davranışlarda beklenmedik değişiklikler gösterme;
- düşünce akışı bozukluklarına veya düşünce yoksulluğuna ilerleyebilen konuşma başlangıcında belirsizlik;
- anksiyete, depresyon, sinirlilik veya öfori gibi ruh hali anormallikleri;
- işitsel halüsinasyonlar, bunlardan en yaygın olanı 'sesler' olarak adlandırılır; bu tür sesler hastalara komut verebilir veya kişiyi üçüncü kişi gibi tartışabilir veya eylemleri hakkında yorum yapabilir;
- düşüncelerin kontrolüyle ilgili olan sanrılar; örneğin, hastalar düşüncelerin zihinlerine yerleştirildiğini veya zihinlerinden çekildiğini hissederler;
- hastalığa ilişkin içgörü eksikliği (anlama veya öz-farkındalık). Bu semptomlara genellikle pozitif semptomlar denir ve genellikle antipsikotiklerle tedaviye yanıt verir (J. M. Kane & Correll, 2010).

1.2. Tanı ve Prognozu Etkileyen Faktörler

Kesin bir şizofreni tanısı, DSM 5 veya ICD 10'daki tanı ölçütlerine göre konur. Genellikle tek bir psikotik ataktan sonra, özellikle de kısaysa, konulmaz. Tekrarlayan psikotik ataklardan sonra tanı daha olasıdır. Bir dizi özellik, akut bir hastalığın kronikleşip kronikleşmeyeceğini tahmin etmeye yardımcı olur. Bu özellikler şunları içerir:

- tipik olarak şizofreni için başlangıç yaşı, geç ergenlik ile 30 yaş arasındır;
- bireyin oldukça utangaç ve içine kapanık bir kişilik olduğunu gösteren çocukluk raporları;
- kötü bir iş kaydı;
- sosyal izolasyon arzusu;
- bekar olmak;
- hastalığın kademeli olarak başlaması ve önceki işlevsellik seviyesinden kötüleşme;
- büyük ölçüde düzensiz davranışlara sahip olunması.

Şizofrenisi olan bir kişi, akut psikotik semptomlarla birlikte nüksetme dönemleri yaşayabilir ve bunların arasında, örneğin dürtü eksikliği, sosyal geri çekilme ve duygusal ilgisizlik gibi "negatif" semptomlara yönelik genel bir temel eğilim olabilir. Ne yazık ki negatif belirtiler çoğu antipsikotiklere iyi yanıt vermez (J. M. Kane, 1999).

2. ŞİZOFRENİNİN NEDENLERİ

Şizofreninin nedeni bilinmemekle birlikte bu konuda birçok teori bulunmaktadır. Bunlar arasında sayılabilecek olanlardan gelişimsel model, nöronal hücrelerin gelişiminde, olumsuz etkilenirse şizofreni ile sonuçlanabilecek kritik dönemler olduğunu varsayar. Bu model, şizofreni hastalarında yapısal beyin anormallikleri gösteren nörogörüntüleme çalışmaları ile desteklenmektedir (Khan, Martin-Montanez, & Muly, 2013).

Sosyal, kültürel ve aile ortamları dahil olmak üzere birden fazla dış çevresel faktör bozukluğun hastalığın gelişimini etkileyebilir; nüfus yoğunluğu; kentsel yaşam; kişisel alanın fazlalığı; aile disfonksiyonu; sosyo-ekonomik durum; sosyal izolasyon; ırk durumu; göç; madde kötüye kullanımı ve doğum öncesi maruz kalınan stresörler. Çocukluk çağı travması, bir ebeveynin ölümü ve zorbalık veya istismara uğramak da psikoz riskini artırır.

Şüphesiz şizofrenide genetik bileşenler de vardır ve şizofreni hastalarının kardeşlerinde ve şizofreni ile birinci derece akrabası olanlarda daha yüksek bir insidans vardır. Bununla birlikte, monozigotik ikizlerde bile, şizofreninin sadece bir kardeşte geliştiği birçok vaka vardır. Genetiğin ve çevrenin etkilerini ayırmak genellikle zor olabilir (Khan et al., 2013).

Tüm etkili antipsikotiklerin dopamin reseptörlerinde ve özellikle D2 reseptörlerinde aktif olduğunu gösteren araştırmaya dayanarak, şizofreninin dopaminin aşırı aktivitesinden kaynaklandığı da öne sürülmektedir (dopamin hipotezi). Bununla birlikte, diğer reseptörlerdeki aktivite ile ilgili antipsikotiklerin etkinliği ile ilgili daha yeni araştırmalar ortaya çıktıkça, böyle bir teori giderek daha fazla sorgulanmaktadır.

Şizofreninin gelişiminde çok sayıda başka faktörler de rol oynayabilir. Bunlara perinatal travma, enfeksiyonlar, doğum mevsimi (şizofreni hastalarının en azından kuzey yarımkürede kış veya ilkbaharda doğmuş olma olasılığı daha yüksektir), virüsler ve toksinler dahildir. Esasen, sayılan bu faktörlerin tümü şizofreninin hem gelişimini hem de ilerlemesini etkileyebilir.

Sosyal, ailevi ve biyolojik faktörler hastalık öncesi savunmasızlığa yol açabilir ve ardından hem akut psikoza hem de kronik durumlara ilerlemeyi etkileyebilir.

3. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

3.1. Antipsikotikler

Antipsikotikler, 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Şizofreni hastalarının çoğu için temel bir tedavidir ve birinci basamak farmakoterapi olarak kabul edilirler. Antipsikotikler, akut semptomların tedavisine ve tekrarlanmasını engellemeye yardımcı olabilir. Aslında antipsikotik tedavinin temel amacı, akut nüksü önlemek ve kişinin stabil kalmasına yardımcı olmaktır. Antipsikotikler şizofreni tedavisinde temel tedavi olmasına rağmen, bu amaca katkıda bulunan bakım paketinin sadece bir parçasıdır. Çok çeşitli antipsikotikler mevcuttur. Genel olarak çoğu antipsikotik, psikotik semptomların tedavisi için eşit derecede etkilidir (Leucht et al., 2013); bununla birlikte, bazı kişiler bazı ilaçlara çok daha iyi yanıt verirler veya her durumda etkili olmazlar. Bir kişinin hangi antipsikotik ilaçlara yanıt vereceğini tahmin etmenin maalesef bir yolu yoktur.

3.1.1. Antipsikotiklerin Etki Şekli

Şizofreninin nedeni tartışma konusu olmasına rağmen, antipsikotiklerin etki şeklinin anlaşılması, şizofreninin dopamin hipotezine yol açmıştır. Bu, şizofrenideki psikotik semptomların beyindeki dopamin aktivitesi seviyesindeki bir değişiklikten kaynaklandığını varsaymaktadır. Dopamin reseptör antagonistlerinin psikotik semptomların tedavisinde sıklıkla etkili olduğu, amfetamin gibi dopamin aktivitesini artıran ilaçların ise psikoza indükleyebileceği veya şizofreniyi alevlendirebileceği bilinmektedir. Beyinde en az altı dopamin reseptörü vardır ve antipsikotik etkiden sorumlu olan D2 reseptörünün antagonizması üzerinde büyük ilgi vardır. Bununla birlikte, bazı antipsikotikler tek başına D2 reseptörleri üzerinde daha spesifik bir etkiye sahiptir, ancak diğer ajanlarla karşılaştırıldığında üstün antipsikotik etkiye sahip görünmemektedirler. Bugün bile bilinen tüm antipsikotikler D2 reseptörleri aracılığıyla etki göstermektedir. Bununla birlikte, ek olarak, ikinci nesil antipsikotiklerin çoğu aynı zamanda serotonin (5-HT_{2A}) reseptörlerini

de hedefler ve bu iki reseptör tipindeki aktivite arasındaki dengenin, etki mekanizmaları için önemli olduğu düşünülmektedir (J. M. Kane, 1999).

3.1.2. Tipik (Birinci Nesil) ve Atipik (İkinci Nesil) Antipsikotikler

İlk kullanıma sunulan antipsikotiklerin yaygın olarak ekstrapiramidal hareket bozukluklarına neden olduğu biliniyordu. Antipsikotik etkinliğin ekstrapiramidal yan etkilere (EPYE) neden olmadan elde edilebileceği olasılığı, 1980'lerde klozapinin geliştirilmesine kadar ihtimal dışıydı. Daha sonra, antipsikotiklerin geliştirilmesi, EPHYE'siz antipsikotik etkinliği sağlamayı amaçladı. Klozapin'den önce geliştirilen ve "tipik olarak" EPHYE'ye neden olan daha eski antipsikotikler, "tipik" antipsikotikler olarak bilinir hale geldi ve klozapin'den sonra geliştirilen ve EPHYE'ye hiç veya daha az neden olan yeni antipsikotikler "atipik" olarak adlandırıldı. Bu iki grup, pek çok kaynakta artık daha sık olarak "birinci" ve "ikinci" nesil antipsikotikler olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırma için kesin bir kriter olmamakla birlikte, ikinci kuşak antipsikotiklerin terapötik dozlarda kullanıldıklarında EPHYE'ye neden olmama ve prolaktini yükseltmeme eğiliminde olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Fakat bazı ikinci nesil antipsikotikler (örn. risperidon, amisülpirid) terapötik dozlarda bile EPHYE'ye ve hiperprolaktinemiye neden olabilir. Şizofreni tedavisinde klozapinin üstünlüğünün nedeni bir muamma olarak kalsa da, çeşitli teoriler yeni antipsikotiklerin geliştirilmesine yol açmıştır (Goff, 2021).

Bazıları klozapinin çok çeşitli dopamin ve serotonin reseptörleri (örn. olanzapin) üzerindeki etkisini taklit eder, bazıları belirli reseptörler üzerindeki etkiyi taklit eder (örn. risperidon gibi 5-HT₂/D₂ reseptör antagonistleri), diğerleri D₂ reseptörlerinin sınırlı doluluğuna odaklanır (örneğin ketiapin) ve yine diğerleri kısmi agonizm (örneğin aripiprazol) gibi alternatif teorilere odaklanır (Goff, 2021).

3.1.3. Antipsikotik Doz Seçimi

Farklı kimyasal yapılara sahip geniş bir antipsikotik grubuna, etki mekanizmalarında önerilen farklı varyasyonlara ve farklı güvenlik profillerine rağmen, son yıllarda yapılan bir dizi çalışma ve metaanaliz, tüm antipsikotiklerin şizofreninin pozitif semptomlarının tedavisi için benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (J. Kane, Honigfeld, Singer, & Meltzer,

1988). İkinci nesil antipsikotiklerin birinci nesil antipsikotiklere göre belirgin bir avantajı yoktur (Hartling et al., 2012; Leucht et al., 2013; Leucht et al., 2009). Bununla birlikte, potansiyel yan etkiler açısından önemli ölçüde farklılık gösterirler. Antipsikotik seçimi, her zaman hastanın tedaviye önceki yanıtı, yan etkiler dahil olmak üzere geçmiş deneyimler ve tercihin yanı sıra herhangi bir eşzamanlı tıbbi komorbidite ve ilaç tedavisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

3.1.4. Yan Etkiler

Antipsikotik ilaçlarla ilişkili çok sayıda yan etki mevcuttur. Genel olarak birinci nesil antipsikotiklerin sık görülen yan etkileri EPYE, tardif diskinezi (TD), antikolinerjik etkiler, kardiyak etkiler ve hipotansiyon, hiperprolaktinemi ve cinsel işlev bozukluğu olarak sayılabilir. Buna karşılık, genel olarak, diyabet, kilo alımı ve cinsel işlev bozukluğu gibi metabolik değişiklikler de dahil olmak üzere ikinci nesil antipsikotiklerin sık görülen yan etkileri birçok hastada tedaviye uyumu etkileyebilir. Sedasyon birçok antipsikotik için önemli bir yan tesir olmaya devam etmektedir. Bu genellemelerin ötesinde, her bir antipsikotik ile yan etkiler açısından büyük farklılıklar gösterebilir. Sedasyon ve kilo alımı gibi bazı etkiler belirli hastalar için faydalı olabilirken diğerleri için faydalı olmayabilir. Bireysel hastaların bu tür yan etkilere duyarlılığı önemli ölçüde değişebilir ve genellikle antipsikotik seçimini belirlemede önemli bir faktördür (Goff, 2021). Bireysel bir hasta için en uygun antipsikotiğe karar verirken, bireysel antipsikotiklerin EPYE, akatizi, metabolik yan etkiler, kilo alımı ve diğer hoş olmayan öznel deneyimler gibi spesifik yan etkilere neden olma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Çeşitli antipsikotiklerle yan etkilerin göreceli olasılığının ayrıntılı karşılaştırmalarını sağlayan kapsamlı reçete yazma kılavuzları da mevcuttur (Barnes & Paton, 2011). Antipsikotiklere ait başlıca yan etkiler aşağıda belirtilmiştir.

Sedasyon

Sedasyon, yüksek olmayan dozlarda kullanılsa bile yaygın olarak kullanılan antipsikotiklerden olanzapin ve klozapin ile en belirgindir. Bununla birlikte, diğer birçok antipsikotik ile daha az oranda görülür. Hastalar, ilk periyoddan sonra (yani tedavinin ilk birkaç haftası) sedasyona alışabilirler,

ancak bazı kişiler için bu durum, antipsikotik tedavisini uygun olmayan bir idame seçeneği haline getirebilir.

Kilo alımı ve diyabet

Kilo alımı, birinci kuşak fenotiyazin antipsikotiklerle ortak bir özellik olmakla beraber belirli ikinci kuşak antipsikotiklerde, özellikle olanzapin ve klozapin ile daha büyük ölçüde görülmektedir. Kilo alımı genellikle artan iştah ve tokluk eksikliği nedeniyle artan gıda alımı ile ilişkilidir. Kilo alımına ek olarak, bu iki ikinci nesil antipsikotik, diyabet ve hiperlipidemi insidansının artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Bu durum, diğer bazı ikinci nesil antipsikotiklerde çok daha az ölçüde (örneğin ketiapin) görülür. Şizofreninin kendisi artan diyabet ve kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkilidir; bu nedenle, bir antipsikotiğin kilo alımı, lipidleri artırma ve glikoz kontrolünü olumsuz yönde etkileme üzerindeki herhangi bir ek etkisi önemli bir endişe kaynağıdır. Şizofreni hastaları, genellikle zayıf zihinsel sağlığa ek olarak daha kötü fiziksel sağlıktan muzdariptir ve fiziksel sağlık risk faktörlerinin düzenli ve sıklıkla proaktif olarak izlenmesini gerektirir (Correll, 2007).

Kardiyak yan etkiler ve QT uzaması

Postural hipotansiyon, bir dizi antipsikotikte nispeten yaygın olabilir. Bu, tedaviye (örn. olanzapin, risperidon, ketiapin, klozapin, klorpromazin) başlarken yavaş doz titrasyonlarının gerekçesi olabilir. Bazı antipsikotikler, özellikle haloperidol, elektrokardiyogramda (EKG) ölçülen QTc aralığındaki değişikliklerle ilişkilidir ve yüksek dozlarda verildiğinde ani kardiyak ölüm riskini artırabilir (Stroup et al., 2007).

Ekstrapiramidal yan etkiler ve tardif diskinezi

Akatizi, distoni ve parkinson semptomları gibi EPYE sıklıkla birinci kuşak antipsikotiklerle, özellikle triluoperazin, lufenazin ve haloperidol ile ilişkilidir. Ayrıca belirli ikinci kuşak antipsikotiklerle, özellikle daha yüksek dozlarda (örn. risperidon, amisülpirid) görülürler. Bu yan etkiler, dozaj azaltılarak veya prosiklidin veya orfenadrin gibi antikolinerjikler verilerek yönetilebilir. TD'yi tedavi etme girişimleri çok sayıda ve çeşitli olmuştur. Bu stratejiler nadiren başarılıdır ve amaç, tedaviden ziyade gelişmeyi önlemeye yönelik olmalıdır. Şu anda, en başarılı stratejiler, birinci nesil antipsikotiklerin kademeli olarak geri çekilmesini ve ikinci nesil bir antipsikotik ile

değiştirilmesini içerir. Antipsikotiklerin EPYE'sine karşı koymak için antikolinerjikler reçete edilebilir. Bir dizi çalışma antikolinerjik ajanların kesilmesini araştırmış ve EPYE'nin yeniden ortaya çıktığını bildirmiştir. Antikolinerjikler sorunsuz değildir, ağız kuruluğu, kabızlık ve bulanık görme gibi kendi yan etkileri vardır. Öforiye neden olabilirler ve bu nedenle kötüye kullanım potansiyeline sahiptirler. Çoğu ikinci nesil antipsikotiklerin en önemli faydaları arasında, antikolinerjiklerin birlikte reçetelenmesine olan ihtiyacın azalması sayılabilir (MacKenzie et al., 2018).

Hormonal etkiler ve cinsel işlev bozukluğu

Hormonal etkiler ve cinsel işlev bozukluğu yan etkileri, öncelikle antipsikotiklerin hiperprolaktinemiye yol açan prolaktin regülasyonunu inhibe etme etkisiyle ilişkilidir. Hormonal etkiler arasında amenore, galaktore, jinekomasti ve libido kaybı yer alır. Bu tür etkiler, daha eski birinci nesil antipsikotiklerde ve ayrıca risperidon, paliperidon ve amisülpirid gibi bazı ikinci nesil antipsikotiklerde nispeten yaygındır (MacKenzie et al., 2018).

Nöroleptik malign sendrom

Nöroleptik malign sendrom, herhangi bir antipsikotik ilaçla ortaya çıkabilen nadir fakat ciddi ve kendine özgü yan etkidir. Birincil semptomlar otonomik kontrolün kaybı ile ilgilidir (örn. rijidite, ateş, terleme, konfüzyon ve bilinç bulanıklığı). Spesifik bir tanı göstergesi olmamasına rağmen, kreatinin kinazda da önemli bir artış olabilir. Öngörülemez de, başlangıç özellikle haloperidol gibi yüksek etkinlikli birinci nesil antipsikotiklerin kullanımı, hızlı doz artışları ve antikolinerjiklerin aniden kesilmesi ile ilişkilidir. Tedavi genellikle tüm antipsikotiklerin derhal kesilmesini gerektirir (Correll, 2007).

Klozapin ve dirençli hastalık

Klozapin, 1960'larda bir antipsikotik olarak geliştirildi. Ne yazık ki, %1-2'lik bir nötropeni insidans oranı ile ilişkilendirildi ve bu başlangıçta onun geri çekilmesiyle sonuçlandı. Bununla birlikte, denemelerin erken bir aşamasında bile, mevcut diğer tüm antipsikotiklerle sıklıkla görülen, zayıflatıcı ekstrapiramidal semptomlara neden olmaktan tamamen arınmış olduğu not edildi. 1980'lerde, klozapinin, diğer antipsikotiklerin başarısız olduğu bazı hastalarda etkili olduğu için, diğer antipsikotiklerden daha büyük

bir etkinliğe sahip olduğu gösterildi (J. Kane et al., 1988). Daha sonra klinik uygulamaya yeniden dahil edildi, ancak zorunlu rutin kan izlemesi yapıldı. Klozapin artık tedaviye dirençli şizofrenide tercih edilen antipsikotik olarak kabul görmektedir, ancak sorunsuz değildir (Bleakley, Brown, & Taylor, 2011). Tedaviye dirençli şizofreni, genellikle (arka arkaya) kullanılan iki antipsikotik ilacın terapötik dozlarda makul bir süre boyunca yanıt vermemesi olarak tanımlanır. Klozapin kullanımı ertelenmemeli veya “son çare” tedavi seçeneği olarak görülmemelidir. Ne kadar erken kullanılırsa hastanın prognozu o kadar iyi olur. Nötropeniye ek olarak, klozapin, özellikle daha yüksek dozlarda (>600 mg günlük) nöbet riskini artırabilir; bu nedenle dikkatli doz seçimi yapılması gerekir. Diğer yan etkiler, başlangıçta görülen hipotansiyon ve sedasyon şeklinde sayılabilir. Ayrıca, diyabete yatkınlık ve artmış salya üretimi neticesinde gıda alımının artışı da önemli miktarda kilo alımına yol açabilir. Normal olarak 2-3 haftada 300 mg'a ulaşmayı hedefleyen günde iki kez 12.5 mg ile başlayan kademeli bir doz titrasyonu rejimi önerilir. Titrasyon çok hızlıysa taşikardi, sedasyon ve nöbetler sorun olabilir. Taşikardi, başlangıç sırasında yaygın ve genellikle tolere edilebilen bir sorun olmasına rağmen, ateş, göğüs ağrısı veya hipotansiyon ile ilişkilirse, miyokardite işaret edebilir ve klozapin kesilmelidir (Bleakley et al., 2011). Klozapin ile tedavinin yetersiz olduğu algılandığında veya yan etkiler nedeniyle doz optimizasyonu sınırlandırıldığında, tedavi planı karmaşık hale gelebilir. Başka bir ilacın eklenmesinin arkasındaki teori, ya klozapinin plazma konsantrasyonunu arttırmak ya da ikinci ilacın belirli bir hastada gerekli görülebilecek belirli bir reseptör blokajını arttırmaktır (Barber, Olotu, Corsi, & Cipriani, 2017; Paton, Whittington, & Barnes, 2007). Klozapin ile tedaviyi en iyi güçlendirme stratejisi, klozapine sülpirid veya amisülpirid eklenmesidir. Diğer stratejiler, risperidon, lamotrijin veya omega-3 yağ asitlerinin eklenmesidir. Ancak, bu stratejileri destekleyen araştırmaların çoğu küçük ölçeklidir. Bir meta-analiz, hiçbir stratejinin diğerinden üstün olmadığı sonucuna varmıştır (Paton et al., 2007).

3.1.5. Antipsikotik Kullanımı

Genel kural olarak, bir hastaya bir seferde yalnızca bir antipsikotik reçete edilmelidir. Buna istisna olarak, bir antipsikotikten diğerine geçişte kısa bir süre için iki ilaç birlikte kullanılabilir, çünkü bir antipsikotik aniden

kesilmemelidir ve yenisi muhtemelen terapötik bir doza titrasyon gerektirir; bu nedenle, genellikle birkaç haftalık bir geçiş dönemi olacaktır. Başka bir istisna, daha önce açıklandığı gibi klozapin takviyesidir.

Bir kişi bir antipsikotik ile tedavi ediliyorsa ve yeterli etki gösterdiği düşünülüyorsa, aşağıdaki adımlar önerilir:

- hastanın reçete edilen dozda ilacı kullandığından emin olmak;
- dozu optimize etmek;
- değişmiş olması durumunda semptomları ve teşhisi gözden geçirmek;
- başka bir antipsikotik ile değiştirmeyi düşünmek;
- hasta iki antipsikotik ilaca başarılı yanıt vermemişse klozapin kullanmayı düşünmek (Goff, 2021).

Antipsikotik ilaç kullanımında etkinin başlangıcı

Tam antipsikotik etki hemen görülmez. Daha sakinleştirici antipsikotikler için, yatıştırıcı etkiler saatler içinde ortaya çıkabilir ve genellikle 2-3 hafta sonra geçer (Kapur et al., 2005). Düşünce bozukluğu, halüsinasyonlar ve sanrılar üzerindeki gerçek antipsikotik etkiler bir hafta içinde fark edilmeye başlayabilir, ancak tam etkilerin görülmesi birkaç hafta daha sürebilir. Alışma sürecinden sonraki 2-3 hafta içinde hiç yanıt yoksa, muhtemelen antipsikotik veya doz değişikliği endikedir (Khan et al., 2013).

Antipsikotiklerin uzun etkili formülasyonları

Yeni tanı konmuş şizofreni hastalarına oral antipsikotik ilaçlar önerilmelidir. Antipsikotiklerin oral formülasyonlarının bireysel bir hasta için uygun olmayabileceği durumlar olabilir, örneğin düzenli olarak ilaç almayı hatırlamakta güçlük çekenler ve yutma sorunları olanlar için. Bu tür hastalar için depo kas içi formülasyon, idame tedavisi için alternatif bir strateji olabilir. Bazı hastalar ayrıca, ağızdan ilaç almanın günlük rutinini ortadan kaldırdığı için bir uzun süre etkili enjeksiyon formlarını tercih edebilirler. Antipsikotikler, 1960'lardan beri depo formülasyonlarında uygulanmaktadır. Depo formülasyonların dezavantajları arasında, doz değişikliği yapılmadan önce bir sonraki doza kadar birkaç hafta beklemek gerekebileceğinden, dozaj esnekliğinin azalması yer alır. Diğer dezavantajlar, kas içi enjeksiyonların potansiyel olarak ağırlı doğası ve bazı antipsikotikler için yüksek EPYE

insidansdır. Ek olarak, risperidonun uzun etkili enjeksiyonunun başlangıcında önemli bir gecikme vardır. Olanzapin depo şeklinde uygulanırsa hastaların her enjeksiyondan sonra 3 saat gözlem altında tutulması gerektiği akılda tutulmalıdır. Uzun etkili formülasyonların çoğu, lipofilik ve çözünür olan esterlerdir. Bunlar susam yağı veya ince bir bitkisel yağ gibi yağlı bir araç içinde çözülür. Kas içine enjekte edildikten sonra, yağ aracından yavaşça salınır. Aktif ilaç, etki bölgesine dağıtmak üzere hidrolizden sonra kullanılabilir hale gelir. İdeal uzun etkili antipsikotik formülasyonun, plazma seviyesi dalgalanmalarının minimumda tutulması için ilacı sabit bir hızda salması gerekmesine rağmen, mevcut tüm ürünler önemli varyasyonlara sahiptir. Bu, yağ bazlı depolar için genellikle 5-7 gün sonra ve ardından plazma konsantrasyonları düşerken, doruk plazma konsantrasyonları sırasında artan yan etkilerle sonuçlanabilir (J. M. Kane, 1999).

3.1.6. Antipsikotikler İlaçlarla Etkileşimler

Antipsikotiklerle ilgili birçok etkileşim olduğu iddia edilmektedir, ancak çok azı klinik olarak anlamlı görülmektedir. Karbamazepin; haloperidol, risperidon ve olanzapin metabolizmasını hızlandırır ve ek nötropeni riski nedeniyle klozapin ile birlikte kullanılmamalıdır. Çoğu antipsikotik, alkolün yatıştırıcı etkisini artırır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri fluoksetin, paroksetin ve fluvoksamin, klozapin ile etkileşime girerek klozapin plazma konsantrasyonunda artışlara neden olur. Tütün içmek olanzapin ve klozapinin metabolizma hızını artırır. Hasta sigara içme alışkanlıklarını değiştirirse klozapin seviyeleri de kontrol edilmelidir (J. M. Kane & Correll, 2010).

Terapötik ilaç izleme

İlaç konsantrasyonlarının ölçümü, klozapin dışında rutin klinik uygulamanın bir parçası değildir, ancak klozapin ile bile plazma seviyeleri ve klinik etki arasında yalnızca zayıf bir korelasyon vardır. Genel kanı, klozapine yeterince yanıt vermeyen ve plazma düzeyi 350-500 mikrogram/L'nin altında olan bireylerin doz artışından fayda sağlayabileceği yönündedir. Yan etkilerden muzdarip olanlar ve bu aralığın üzerinde bir plazma düzeyine sahip olanlar, doz azaltılmasından fayda görebilirler. Plazma düzeyi 1000 mikrogram/L'den yüksek olanların nöbet geçirme olasılığı daha yüksektir (Leucht et al., 2013).

Antipsikotiklerle ilişkili hareket bozuklukları

Ekstrapiramidal semptomlar şunlardan oluşur:

- Parkinson benzeri semptomlar (genellikle titreme, rijidite, bradikinezi, kambur yürüyüş ve yüz ifadesinde zayıflık olarak ortaya çıkar): yavaş yavaş ortaya çıkabilir. Bunlar, antipsikotik kesilirse düzelebilir ve antikolinerjiklerin uygulanmasıyla baskılanabilir; bununla birlikte, tüm hastalar etkilenmediği için antikolinerjiklerin rutin olarak birlikte uygulanması doğru değildir. Antikolinerjikler ayrıca yan etkilerle ilişkilidir ve geç diskineziyi ortaya çıkarabilir veya kötüleştirebilir.
- Akut distonik reaksiyonlar (sürekli kas kasılmasının bir sonucu olarak anormal yüz ve vücut hareketleri) ve diskinezi: çocuklarda veya genç erişkinlerde daha sık görülür ve sadece birkaç dozdan sonra ortaya çıkabilir. Bunlar akut ve ağrılıdır ve sıklıkla parenteral formda bir antikolinerjik ile acil tedavi gerektirirler.
- Akatizi (içsel huzursuzluk): Hastalar sürekli bacak pozisyonlarını değiştirerek veya ayaklarını yere vurarak tempoyu yukarı ve aşağı hareket ettirebilir.
- Tardif diskinezi (genellikle dil, yüz, boyun ve çene kaslarını etkileyen, ancak ekstremiteleri de etkileyebilen ritmik, istemsiz hareketler): genellikle uzun süreli antipsikotik kullanımından sonra veya yüksek dozlarda gelişir. Geri döndürülemez olabileceği ve etkili bir tedavisi olmadığı için özellikle endişe vericidir (MacKenzie et al., 2018).

KAYNAKÇA

- Barber, S., Olotu, U., Corsi, M., & Cipriani, A. (2017). Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD006324. doi:10.1002/14651858.CD006324.pub3
- Barnes, T. R., & Paton, C. (2011). Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. *CNS Drugs*, 25(5), 383-399. doi:10.2165/11587810-000000000-00000
- Bleakley, S., Brown, D., & Taylor, D. (2011). Does clozapine cause or worsen obsessive compulsive symptoms? An analysis and literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*, 1(6), 181-188. doi:10.1177/2045125311425971
- Correll, C. U. (2007). Acute and long-term adverse effects of antipsychotics. *CNS Spectr*, 12(12 Suppl 21), 10-14. doi:10.1017/s1092852900015959
- Goff, D. C. (2021). The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia-2021. *JAMA*, 325(2), 175-176. doi:10.1001/jama.2020.19048
- Greene, T. (2007). The Kraepelinian dichotomy: the twin pillars crumbling? *Hist Psychiatry*, 18(71 Pt 3), 361-379. doi:10.1177/0957154X07078977
- Hartling, L., Abou-Setta, A. M., Dursun, S., Mousavi, S. S., Pasichnyk, D., & Newton, A. S. (2012). Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 157(7), 498-511. doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45(9), 789-796. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800330013001
- Kane, J. M. (1999). Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46(10), 1396-1408. doi:10.1016/s0006-3223(99)00059-1
- Kane, J. M., & Correll, C. U. (2010). Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 71(9), 1115-1124. doi:10.4088/JCP.10r06264yel
- Kapur, S., Arenovich, T., Agid, O., Zipursky, R., Lindborg, S., & Jones, B. (2005). Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry*, 162(5), 939-946. doi:10.1176/appi.ajp.162.5.939
- Khan, Z. U., Martin-Montanez, E., & Muly, E. C. (2013). Schizophrenia: causes and treatments. *Curr Pharm Des*, 19(36), 6451-6461. doi:10.2174/1381612811319360006
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., . . . Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in

- schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382(9896), 951-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Leucht, S., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Hunger, H., Schmid, F., . . . Davis, J. M. (2009). A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 166(2), 152-163. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08030368
- MacKenzie, N. E., Kowalchuk, C., Agarwal, S. M., Costa-Dookhan, K. A., Caravaggio, F., Gerretsen, P., . . . Hahn, M. K. (2018). Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Front Psychiatry*, 9, 622. doi:10.3389/fpsy.2018.00622
- Paton, C., Whittington, C., & Barnes, T. R. (2007). Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 27(2), 198-204. doi:10.1097/JCP.0b013e318036bfbb
- Stroup, T. S., Lieberman, J. A., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Davis, S. M., Capuano, G. A., . . . Investigators, C. (2007). Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*, 164(3), 415-427. doi:10.1176/ajp.2007.164.3.415

BÖLÜM 3

POLİFENOLLERİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ VE

COVID-19

Dr. Fadime TONBAK¹

¹ Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, ftonbak80@gmail.com ORCID: 0000-0001-7308-512X

GİRİŞ

COVID-19 hastalığı, ilk olarak Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinden çıkan haberle duyuldu. Sonrasında yeni bir koronavirüs (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı ve şiddetli akut solunum sendromuyla seyrederek yüksek vaka ve ölü sayısıyla küresel bir salgın haline geldi. COVID-19 pandemisi, dünya çapında şimdiye kadar karşılaşılan en büyük sağlık krizlerinden biri olarak bildirildi (Ho ve ark., 2021). Şuana kadar etkili bir tedavi mevcut olmadığı için hastalık büyük sağlık ve ekonomik maliyetlerle devam etmektedir. COVID-19 hastalarının ve hayatta kalanların ruh sağlığı incelemeleri sırasında da, ruhsal bozukluk ve bağışıklık fonksiyon bozukluğu semptomlarının olduğu gözlemlendi. Ayrıca, depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğunun COVID-19'dan iyileştikten sonra özel dikkat gerektiren en yaygın ruhsal bozukluklar arasında olduğu öne sürülmüştür (Ma K 2020).

Virüsün istilası sırasında sitokin fırtınası olduğu ve bazı COVID-19 hastalarının sitokin fırtınasından kaynaklanan büyük inflamatuvar yanıtta sonra öldüğü varsayılmıştır (Hamida ve ark., 2021). Birçok hastalıkta sitokin seviyeleri ile depresyon riski arasındaki çapraz ilişkiyi destekleyen veriler mevcuttur (Lotrich FE., 2015). COVID-19'lu hastalar, normal insanlara göre zihinsel bozukluğa yatkın olabilir. Bağışıklık sistemi aktivasyonunun proinflamatuvar sitokinlerin psikiyatrik semptomlarla ilgili olduğunu gösteren veriler önceden beri bilinmektedir (Arisi G.M 2014). Bununla birlikte yaşanan depresyon, ilgili çalışmaların sonucuyla desteklenen bulaşıcı hastalıklarla ilişkili olabilir (Gale SD., 2019).

Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS), organizmanın metabolik işleyişi sırasında normal olarak üretilir. Stres koşulları altında vücut, enzimatik ve enzimatik olmayan, fazla miktarda reaktif oksijen ve nitrojen türü (ROS/RNS) üretir [Bessada ve ark., 2015]. ROS/RNS üretimi aşırı olduğunda, bütüncül olarak hücrelere ve organizmalara zarar verebilecek oksidatif strese yol açabilir. Mesela hidrojen peroksit mitokondriyal membrandan geçer ve ayrıca daha toksik hidroksil radikale yol açabilir (Moller IM., 2001). Mitokondride oluşan hidroksil radikalleri mitokondriyal proteinlere, lipidlere ve DNA'ya zarar verebilir. Böylece biyolojik sistemlerdeki ROS, hücresel proteinlere,

DNA'ya ve lipidlere zarar vermeye başlar (Slemmer ve ark., 2008).Covid-19 gibi hastalıklarda ve diğer organizmayı etkileyen iç ve dış etkenlerin verdiği stresle mücadele ederken doğal savunma mekanizmalarına aşırı yüklenme olabilir ve denge bozulur (Kelly ve ark., 2018).

Polifenollerin Sağlık Etkileri

Polifenollerin 2019 koronavirüs hastalığının (COVID-19) önlenmesindeki olası rolü ve bağışıklık güçlendirici özellikleri hakkında çok fazla veri elde edildi (Mehany ve ark., 2021). Günümüz hastalıklarının (kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet) tedavisinde ve önlenmesinde bu bitkilerin önemini ortaya koyan raporlar yayınlandı ve antibakteriyel, antioksidan gibi biyolojik etkilerine vurgular yapıldı (Fierascu ve ark., 2021). COVID-19'a oldukça benzeyen SARS ve MERS gibi çok sayıda insan patojeninin kontrolünde polifenollerin rolü kanıtlandı ve çoğu toplumlarda geleneksel olarak solunum problemlerini ve soğuk algınlığı enfeksiyonlarını tedavi amaçlı kullanıldığı uzun zamandır bilinmektedir (Khalil ve ark., 2020). Şifalı bitkilerde bulunan fenolik asitler, flavonoidler, stilben gibi polifenolik bileşiklerin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinden söz edilmektedir (Silva ve ark., 2020). İnsan beslenmesinde temel mikro besinler olan polifenoller, bitkilerde tanımlanan 8000'den fazla polifenolik bileşik ile her yerde ve çok sayıda bulunan gruptan birini oluşturur. insan sağlığına sayısız faydaları olan flavonoidler, fenolik asit, antosiyanin, kateşinler, flavonlar, flavonol, flavonon, isoflavonlar, lignanlar, proantosiyanidin, prosiyanidin, resveratrol, tanin gibi polifenoller (Spencer ve ark., 2008; Derviş E 2011) antiinflamatuvar, antiallerjik, , antiaging, antikarsinojen ve antioksidan etkilerinin yanında antiviral olduğu da bildirilmiştir (Derviş E., 2011).

Birçok epidemiyolojik çalışma anti-inflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve antiseptik gibi benzersiz özellikleri nedeniyle yüzyıllardır araştırıldıklarını (Lorenzo ve ark., 2019) ve kronik insan hastalıklarının riski ile polifenolik zengin gıda tüketimi arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (Pandey ve ark., 2009), Yine pek çok çalışmada polifenollerin, kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif bozukluklar gibi oksidatif stres ve inflamasyonla bağlantılı çeşitli hastalıklarda, hücre hasarının önlenmesi ve

tedavisinde potansiyel rolleri vurgulandı (Afshari ve ark., 2019; Poti ve ark., 2019).

Polifenollerin sağlık etkilerinin tüketilen miktara ve biyoyararlanımlarına bağlı olduğu bilinirken, aşırı tüketimleri de risk olabilir. Özellikle gıda takviyelerinin ticarileştirilmesi ve kullanımına ilişkin düzenleyici mevzuat esnekliği göz önüne alındığında, vücutta bu moleküllerin yüksek seviyelerinin birikmesi söz konusu olabilir (Silva ve ark., 2020). Bu nedenle gıda polifenollerinin yararlı etkileri değerlendirilirken aşırı tüketimle ilgili nöroproteksiyon ve güvenli doz konularına odaklanmak gerekmektedir. Aynı bitkideki polifenollerin miktarı mahsul ve atmosferik koşullara göre değiştiğinden sabit değildir (Lorenzo ve ark., 2019; Marranzano ve ark., 2018). Aynı bitki veya meyve gibi görünen polifenol içeriğindeki bu değişiklik, belirli bir kişi tarafından alınan miktarın değerlendirilmesini zorlaştırır. Bu nedenle polifenollerin potansiyel yararlı rolleri ile vücutta birikme olasılığı, güvenli tüketim ve toksik etkiler arasındaki denge de düşünülmelidir.

polifenoller, antioksidan özelliklere sahip botanik nutrasötikler olup nöroprotektif çalışmalar gündeme gelmiştir. Vücut yaşlandıkça yeni sinir dokusunu koruma ve üretme yeteneğini kaybeder ve bu zamanla birçok bilişsel ve motor bozukluğa yol açabilir. Artık dünya nüfusunun her zamankinden daha uzun yaşadığı düşünülürse, yaşa bağlı hastalıklar giderek daha yaygın hale gelmektedir. Sinir dejenerasyonu, nörodejeneratif bir hastalık olmadığında bile yaygındır. Bu aşamada polifenoller,, beyne giden kan akışının artmasıyla sonuçlanan kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesi gibi dolaylı periferik etkilere de sahiptir (Figueira ve ark., 2017). Polifenollerin COVID-19'un önlenmesi için umut verici biyolojik olarak aktif maddeler olarak kabul edilebileceği ortaya çıktı. Bu eylemin altında yatan potansiyel mekanizma, çoğunlukla antiviral aktivitelere ve polifenollerin COVID-19 enfeksiyonlarına karşı bağışıklık düzenleme işlevlerinden kaynaklanmaktadır. SARS-CoV-2, özellikle bağışıklık sistemleri zayıf olan tüm insanları etkilemektedir (Mehany ve ark., 2021). Muhtemel COVID-19 solunum semptomlarını (nefes darlığı ve öksürük) tedavi etmek veya önlemek için kekik ve nane gibi bitki çayları kullanılmıştır (Pieroni ve ark., 2020). Doğuştan gelen bağışıklık sistemini modüle ederek COVID-19'un önlenmesi ve destekleyici tedavisinde etkili olabilir (Jalali ve ark., 2021).

Polifenollerin Antioksidan etkileri

Polifenollerin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antiproliferatif gibi biyolojik aktiviteleri arasında antioksidan özelliği de dikkat çekmektedir (Forni ve ark., 2019). Tamamlayıcı tedaviler olarak fito-biyoaktif bileşenlerin kullanılmasıyla endojen savunma sistemlerinin yetersizliği telafi edilmekte, böylece genel antioksidan tepkinin artırılmasındaki aktivitelerinden kaynaklanan oksidatif stres durumunu iyileşmektedir (Berger ve ark., 2012). Polifenoller, antioksidan etkileriyle hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi oksitlenebilecek yapılarda oluşacak hasarları sınırlandırır. Oksidatif stresle oluşan maddelerin temizlenmesi, ve hasarlanmış dokuların tamiri ve metal şelasyonu gibi farklı etki şekilleri biyolojik bütünlüğünün sürdürülmesi bir denge içindedir (Gutteridge ve rak., 2010).

Oksidatif stres ve inflamasyonla bağlantılı kanser, kardiyovasküler ve nörodejeneratif bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde polifenollerin, çeşitli hücre sinyal yollarını ve araçları modüle edebilme rolleri bulunmaktadır (Silva ve ark., 2020). Nörodejenerasyonun ana mekanizmalarından birinin oksidatif stresin artan ve uzun vadeli etkilerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Beyin, yüksek oksijen talebi nedeniyle oksidatif strese özellikle duyarlıdır. Nöronların yüksek hücre solunum hızı ve düşük antioksidan savunma sistemi nedeniyle, özellikle yaşlanmakta olan bir beyinde oksidatif strese karşı oldukça hassastırlar (Cirmi ve ark., 2016; Ataie ve ark., 2016).

Beyindeki nörodejenerasyon, glutamat aracılı eksitotoksisite ile de indüklenebilir. Glutamat, merkezi sinir sisteminde kimyasal mesajların gönderilmesi için gerekli olan önemli bir uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat aracılı eksitotoksisite, oksidatif strese yol açan glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla sinir hasarına ve ölüme neden olur. Polifenoller, glutamat reseptörünün aktivasyonunu sınırlayarak apoptozda bir azalmaya neden olabilir (Virmani ve ark., 2013; Vyas ve ark., 2013).

Polifenollerin Nöroprotektif Etkileri

Polifenol bileşikleri, beyin yaşlanması ve nörodejeneratif bozukluklar için faydalı olabilir. Nörotoksisitenin hücre modellerinde ve ayrıca nörodejeneratif hastalığın in vivo modellerinde çeşitli meyvelerin yararlı etkilerini gösteren çalışmalar vardır. Bu türlerden elde edilen ekstraktlar

ayrıca hayvan modellerinde takip edilen hücresele toksisite ve inflamasyon modellerinde nöroprotektif etkiler göstermiştir (Kelly ve ark., 2018). Kateşinler, Rutin, Kaempferol , Luteolin, Daidzein, Hesperetin, Vanillik asit, Eriodictyol, Siringik asit, polidatin gibi polifenolik bileşiklerin pek çok faydalı etkilerinin yanında nöroprotektif etkilerinden de bahsedilmektedir (Khalil ve ark., 2020). Özellikle yeşil çayda bulunanlar EGCG ve EGC başta olmak üzere kateşinler, insan sağlığında nöroprotektif olmanın yanında antikanser, anti-obezite, antidiyabetik, anti-inflamatuar, anti-kardiyovasküler, anti-enfeksiyöz, hepatoprotektif olduğu da doğrulanmıştır (Ohishi ve ark., 2019). Aynı şekilde polifenolik bir bileşik olan rutin, nöroprotektif, antioksidan, antiinflamatuvar, sitoprotektif, vazoprotektif, antikarsinojenik, kardiyoprotektif, antiastmatik, antimikobakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteler dahil olmak üzere bir dizi faydalı aktivite göstermiştir (Kay ve ark., 2004).

Güçlü polifenol içeren böğürtlenin ratlarda, reseptör duyarlılığının artması ve serbest radikal temizlemeyle bazı nöronal hasarın tersine çevrilmesinin yanı sıra motor koordinasyon ve hafızada genel bir iyileşme sağladığı bulunmuştur (Shukitt-Hale ve ark., 2009). Başka bir çalışma, yaban mersini ile zenginleştirilmiş bir diyetin ratlarda, yaşa bağlı hafıza kaybını tersine çevirebileceğini göstermiştir (Malin ve ark., 2011). Yaban mersini ayrıca nörodejeneratif diyabetle ilgili araştırmalarda, diyabetin neden olduğu beyin hasarlarının bir kısmını, özellikle doku kaybı ve bilişsel işlev ve hafızadaki azalmayı önlemek ve onarmak için etkili bulunmuştur. Yaban mersininin, nörotransmitter salınımını artırarak ve beyindeki ROS miktarını azaltarak diyabetik ratlarda nörodejenerasyonu modüle edebildiği görülmüştür (Matysek ve ark. 2017).

Yaban mersini takviyesinin, yaşlanmayla ilgili bazı nörodejeneratif etkileri önemli ölçüde tersine çevirebilen tek diyet olduğu bildirilmektedir. 2010 yılında yapılan bir klinik çalışmada, erken hafıza kaybı yaşayan yetişkinlerde 12 hafta boyunca günlük yaban mersini suyu tüketiminin etkileri araştırılmıştır. Liste hatırlama ve eşleştirilmiş ortak öğrenme ile ilgili olarak, meyve suyunu uygulayan grup, plasebo grubundan olağanüstü daha iyi performans göstermiştir. Bu ön sonuçlar cesaret verici olsa da, örneklem büyüklüğü açısından tartışmalı bulunmuştur (Krikorian ve ark., 2010). Yine bir çalışma, yaban mersini açısından zengin bir diyetin yaşlı

erişkinlerde bilişsel yetenekleri geliştirebileceğini göstermiştir (Miller ve ark., 2017). Ancak, hastalığı tedavi etmek ve semptomlarını azaltmak için kullanılan ilaçlar ile reçeteli psikiyatrik ilaçların, tıbbi ve aromatik bitkilerle birlikte kullanımının olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir (Alonso-Castro ve ark., 2021). Hastaların tıbbi ve aromatik bitkileri veya biyoaktif bileşenlerini kullanmadan önce psikiyatrik ilaçlar ve covid-19 enfeksiyonunda kullandıkları ilaçlarla advers etkilerinin olup olmadığını bilmeleri çok önemlidir.

Gıdalarda Polifenol kaynakları

Polifenollerin ana diyet kaynakları, çeşitli ülkelerde benimsenen geleneksel diyetlere bağlı olarak değişebilir, bu nedenle, Kuzey ve Doğu Avrupa ülkelerinde, polifenollerin ana diyet kaynakları çoğunlukla kahve ve çay gibi içecekler tarafından temsil edilir (Zamora-Ros ve ark., 2016; Grosso ve ark., 2014). Güney Avrupa ve Akdeniz ülkelerinde ise önemli diyet kaynakları fındık, zeytinyağı, meyve ve sebzeler olabilir (Godos ve ark., 2017). Bununla birlikte, fındık, çay, kahve, kiraz ve elme gibi pek çok meyveler, sebzeler, çikolata ve kırmızı şarapla elde edilen günde polifenol miktarı iyi bir seviyededir (Godos ve ark., 2017), Akdeniz diyeti bileşenleri arasında bulunan ve UNESCO tarafından İnsanlığın Soyut Kültürel Mirası listesine dahil edilen zeytinyağı bileşenlerinde farmakolojik moleküller olarak tanımlanmıştır (Scotece ve ark., 2016).

Son zamanlarda gıda endüstrisinde teknolojik gelişmelere dayalı olarak zengin polifenol içerikli fonksiyonel gıdalar veya gıda katkı bitki ve meyvelerden elde edilen yan ürünler üretilmeye başlanmıştır (Marranzano ve ark., 2018). Biyoaktif bileşiklerin biyoerişilebilirlik ve biyoyararlanım yönleri ile metabolik etkileri, yeni fonksiyonel gıdalar geliştirmek için çok önemlidir (Lorenzo ve ark., 2019). Bazı fenolik bileşikler, meyve ve bitkilere özgü olmasına rağmen günümüzde birçok polifenol çeşitli gıda kaynaklarında bulunur (D'Archivio ve ark., 2007). Polifenol grubu fenolik asitler, yeşil çay, üzüm ve soyada bol miktarda bulunmaktadır (Derviş E., 2011). Mavi yemiş (*Vaccinium angustifolium*) ve kekreyemiş (*Vaccinium vitis-idaea*) gibi çeşitli yaban mersini türleri, özellikle rapor edilen antioksidan ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle son yıllarda bilimsel olarak büyük ilgi görmüştür. Yaban mersini örneklerinde, çeşitli polifenoller tespit edilmiş ve yapraklarının,

meyvelerden çok daha yüksek bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur (Kelly ve ark., 2018). Yaban mersini, birçok çalışmada güçlü antioksidanlar olarak işlev gören flavonoid içerikli yüksek düzeyde polifenollere sahip olduğu ve en iyi sinir koruyucusu olduğu gösterilmiştir (Vyas ve ark., 2013).

Çeşitli çilek türleri yüksek antioksidan kapasiteye sahip fazla miktarda polifenol içerir ve bu vücuttaki antioksidanları artırabilir ve potansiyel olarak iltihaplanma, kardiyovasküler hastalık ve nörodejenerasyona karşı koruma sağlayabilir. Ayrıca meyvelerde bulunan polifenollerin biyoyararlanımı ve bu bileşiklerin potansiyel nöroprotektif etkileri hakkında detaylı bilgiler mevcuttur (Kelly ve ark., 2018). Polifenoller, diferuloilmetanlar, stilbenler, flavonoidler, fenolik asitler ve tanenler olmak üzere beş ana gruba ayrılabilir (Pandareesh ve ark., 2015). Kimyasal bir bakış açısından, flavonoidler, meyvelerin daha spesifik olarak antosiyaninler ve flavonollerin antioksidan aktivitesinden sorumlu ana bileşikleridir (Hossain ve ark., 2016). Antosiyaninler birçok beyin bölgesinde tanımlanmıştır ve nörorejenerasyon ve koruma ile ilişkilendirilmiştir (Talavera ve ark., 2005). Nöroproteksiyon söz konusu olduğunda birden fazla etki mekanizmasına sahip meyveler, merkezi sinir sisteminde sinerjik bir etkiye sahip olan bileşiklerin birkaç farklı türünü içerdikleri için polifenol ile ilgili nöroprotektif çalışmalar için en iyi seçeneklerden biri olabilir (Kelly ve ark., 2018).

Kateşinler (EC, ECG, EGC, GC, EGCG, GCG), elma, yaban mersini, beктаşi üzümü, üzüm çekirdeği, kivi, çilek, yeşil çay, kırmızı şarap, bira, çikolata, kakao gibi birçok üründe ve şifalı bitkilerde bulunur (Khalil ve ark., 2020). Rutin, diğer polifenolik bileşikler gibi elma kabuğu, siyah çay, kuşkonmaz, karabuğday, soğan, yeşil çay, çilek, incir, dişbudak ağacı meyveleri ve kızılçık gibi çeşitli meyve ve sebzelerde; greyfurt, limon, misket limonu gibi çoğu narenciyede bulunur (Armelle ve ark., 2014).

SONUÇ

Covid-19 karantinası sırasında anksiyete ve depresyonla ilişkili semptomları tedavi etmek için tıbbi bitkilerin kullanımının yaygınlığından bahsedilebilir. Polifenoller, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın önlenmesi ve muhtemelen tedavisi için umut verici bulunmaktadır. Ancak bu gibi hastalıklarda, tedavi etmek ve semptomlarını azaltmak için kullanılan ilaçlar ile tıbbi ve aromatik bitkilerle birlikte kullanımının olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Herhangi bir farmasötik ilaç gibi, özellikle organizmada yüksek seviyelerin birikmesi nedeniyle paralel yan etkiler ve toksisite gösterebilirler. Tüketimiyle faydalı olan güvenli plazma konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi ayırt etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle Covid-19 pandemisinde ve diğer gıbal durumlarda meyveler, sebzeler, çay ve kahve gibi polifenol bakımından zengin ürünler ve şifalı bitkiler aşırıya kaçmadan, daha doğal bir şekilde tüketilmesi en faydalı olanıdır. Polifenol bakımından zengin gıda takviyelerinin aşırı tüketimi, daha yüksek dolaşım seviyelerine ve daha yüksek olumsuz etkilere yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Afshari K, Haddadi NS, Haj-Mirzaian A, Farzaei MH, Rohani MM, Akramian F, Naseri R, Sureda A, Ghanaatian N, Abdolghaffari AH. (2019). Natural flavonoids for the prevention of colon cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *J. Cell. Physiol.* 234:21519–21546. doi: 10.1002/jcp.28777.
- Alonso-Castro AJ, Ruiz-Padilla AJ, Ortiz-Cortes M, Carranza E, Ramírez-Morales MA, Escutia-Gutiérrez R, Ruiz-Noa Y, Zapata-Morales JR. (2021). Self-treatment and adverse reactions with herbal products for treating symptoms associated with anxiety and depression in adults from the central-western region of Mexico during the Covid-19 pandemic. *J Ethnopharmacol.* 23;272:113952. doi: 10.1016/j.jep.2021.113952.
- Arisi GM. (2014). Nervous and immune systems signals and connections: cytokines in hippocampus physiology and pathology. *Epilepsy Behav.: E&B.* 38:43–47.
- Armelle TM, Zhao Q, Kuete V. (2014). Toxicological Survey of African Medicinal Plants (Chap. 20) Amsterdam: Elsevier Pp. 577–609.
- Ataie A, Shadifar M, Ataee R. (2016). Polyphenolic Antioxidants and Neuronal Regeneration. *Basic Clin. Neurosci.* 7:81–90. doi: 10.15412/J.BCN.03070201.
- Berger RG, Lunkenbein S, Ströhle A, Hahn A. (2012). Antioxidants in food: Mere myth or magic medicine? *Crit. Rev. Food Sci.* 52:162–171.
- Bessada SMF, Barreira JCM, Oliveira MBPP. (2015). Asteraceae species with most prominent bioactivity and their potential applications: A review. *Ind. Crops Prod.* 76:604–615. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.07.073.
- Cirmi S, Ferlazzo N, Lombardo GE, Ventura-Spagnolo E, Gangemi S, Calapai G, Navarra M. (2016). Neurodegenerative Diseases: Might Citrus Flavonoids Play a Protective Role? *Molecules.* 21:1312. doi: 10.3390/molecules21101312.
- D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 43:348–361.
- Derviş E. (2011). Oral Antioksidanlar. *Dermatoz.* 2: 263-267.
- Fierascu I, Georgiev MI, Ortan A, Fierascu RC, Avramescu SM, Ionescu D, Sutan A, Brinzan A, Ditu LM. (2017). Phyto-mediated metallic nano-architectures via *Melissa officinalis* L.: synthesis, characterization and biological properties. *Sci Rep.* 29; 7(1):12428.

- Figueira I, Garcia G, Pimpao RC, Terrasso AP, Costa I, Almeida AF, Tavares L, Pais TF, Pinto P, Ventura MR. (2017). Polyphenols Journey through Blood-Brain Barrier towards Neuronal Protection. *Sci.* 7:11456–11512.
- Forni C, Facchiano F, Bartoli M, Pieretti S, Facchiano A, D'Arcangelo D. (2019). Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *BioMed Research International.* 8748253.
- Gale SD, Berrett AN, Erickson LD, Brown BL, Hedges DW. (2018). Association between virus exposure and depression in US adults. *Psychiatry Res.* 261:73–79.
- Godos J, Marventano S, Mistretta A, Galvano F, Grosso G. (2017). Dietary sources of polyphenols in the Mediterranean healthy Eating, Aging and Lifestyle (MEAL) study cohort. *Int. J. Food Sci. Nutr.*68:750–756. doi: 10.1080/09637486.2017.1285870.
- Grosso G, Stepaniak U, Topor-Madry R, Szafraniec K, Pajak A. (2014). Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in the Polish arm of the HAPIEE study. *Nutrition.*30:1398–1403. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.012.
- Gutteridge JM, Halliwell B. (2010). Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun;* 393: 561-564.
- Hamida RS, Shami A, Ali MA, Almohawes ZN, Mohammed AE, Bin-Meferij MM. (2021). Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomed Pharmacother.*133:110974.
- Ho P, Zheng JQ, Wu CC, Hou YC, Liu WC, Lu CL, Zheng CM, Lu KC, Chao YC. (2021). Perspective Adjunctive Therapies for COVID-19: Beyond Antiviral Therapy. *Int J Med Sci.* 1;18(2):314-324.
- Hossain MZ, Shea E, Daneshtalab M, Weber JT. (2016). Chemical Analysis of Extracts from Newfoundland Berries and Potential Neuroprotective Effects. *Antioxidants.* 5:36. doi: 10.3390/antiox5040036.
- Jalali A, Dabaghian F, Akbriabadi H, Foroughinia F, Zarshenas MM. (2021). A pharmacology-based comprehensive review on medicinal plants and phytoactive constituents possibly effective in the management of COVID-19. *Phytother Res.* 35(4):1925-1938. doi: 10.1002/ptr.6936.
- Kay CD, Mazza G, Holub BJ, Wang J. (2004). Anthocyanin Metabolites in Human Urine and Serum. *Br. J. Nutr.*91:933–942. doi: 10.1079/BJN20041126.
- Kelly E, Vyas P, Weber JT. (2018). Biochemical Properties and Neuroprotective Effects of Compounds in Various Species of Berries. *Molecules.* 23(1): 26. Published online 2017 Dec 22. doi: 10.3390/molecules23010026.

- Khalil A, Tazeddinova D. (2020). The upshot of Polyphenolic compounds on immunity amid COVID-19 pandemic and other emerging communicable diseases: An appraisal. *Nat Prod Bioprospect.* 10(6):411-429.
- Krikorian R, Shidler MD, Nash TA, Kalt W, Vinqvist-Tymchuk MR, Shukitt-Hale B, Joseph JA. (2010). Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *J. Agric. Food Chem.*58:3996–4000. doi: 10.1021/jf9029332.
- Lorenzo JM, Mousavi Khaneghah A, Gavahian M, Marszalek K, Es I, Munekata PES, Ferreira I, Barba FJ. (2019). Understanding the potential benefits of thyme and its derived products for food industry and consumer health: From extraction of value-added compounds to the evaluation of bioaccessibility, bioavailability, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*59:2879–2895. doi: 10.1080/10408398.2018.1477730.
- Lotrich FE. (2015). Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res.*1617:113–125.
- Ma K, Wang X, Feng S, Xia X, Zhang H, Rahaman A, Dong Z, Lu Y, Li X, Zhou X, Zhao H, Wang Y, Wang S, Baloch Z. (2020). From the perspective of Traditional Chinese Medicine: Treatment of mental disorders in COVID-19 survivors. *Biomed Pharmacother.* 132:110810.
- Malin D.H., Lee DR, Goyarzu P, Chang YH, Ennis LJ, Beckett E, Shukitt-Hale B, Joseph JA. (2011). Short-Term Blueberry-Enriched Diet Prevents and Reverses Object Recognition Memory Loss in Aging Rats. *Nutrition.*27:338–342. doi: 10.1016/j.nut.2010.05.001.
- Marranzano M., Rosa R.L., Malaguarnera M., Palmeri R., Tessitori M., Barbera A.C. (2018). Polyphenols: Plant Sources and Food Industry Applications. *Curr. Pharm.* 24:4125–4130. doi: 10.2174/1381612824666181106091303.
- Matysek M, Mozel S, Szalak R, Zacharko-Siembida A, Obszanska K, Arciszewski MB. (2017). Effect of Feeding with Bilberry Fruit on the Expression Pattern of α CaMKII in Hippocampal Neurons in Normal and Diabetic Rats. *Pol. J. Vet. Sci.*20:313–319. doi: 10.1515/pjvs-2017-0038.
- Mehany T, Khalifa I, Barakat H, Althwab SA, Alharbi YM, El-Sohaimy S. (2021). Polyphenols as promising biologically active substances for preventing SARS-CoV-2: A review with research evidence and underlying mechanisms. *Food Biosci.* 40:100891.
- Miller M.G., Hamilton D.A., Joseph J.A., Shukitt-Hale B. (2017). Dietary Blueberry Improves Cognition among Older Adults in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur. J. Nutr.* doi: 10.1007/s00394-017-1400-8.

- Moller IM. (2001). Plant Mitochondria And Oxidative Stress: Electron Transport, NADPH Turnover, and Metabolism of Reactive Oxygen Species. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol.* 52:561-591.
- Ohishi T, Fukutomi R, Shoji Y, Goto S, Isemura M. (2021). The Beneficial Effects of Principal Polyphenols from Green Tea, Coffee, Wine, and Curry on Obesity. *Molecules.* 26(2): 453. doi: 10.3390/molecules26020453.
- Pandareesh M.D, Mythri RB, Srinivas Bharath MM. (2015). Bioavailability of Dietary Polyphenols: Factors Contributing to their Clinical Application in CNS Diseases. *Neurochem. Int.*89:198–208. doi: 10.1016/j.neuint.2015.07.003.
- Pandey KB, Rizvi SI. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2(5):270-8.
- Pieroni A, Vandebroek I, Prakofjewa J, Bussmann RW, Paniagua-Zambrana NY, Maroyi A, Torri L, Zocchi DM, Dam ATK, Khan SM, Ahmad H, Yeşil Y, Huish R, Pardo-de-Santayana M, Mocan A, Hu X, Boscolo O, Söukand R. (2020). Taming the pandemic? The importance of homemade plant-based foods and beverages as community responses to COVID-19. *J Ethnobiol Ethnomed.* 9;16(1):75. doi: 10.1186/s13002-020-00426-9.
- Poti F, Santi D, Spaggiari G, Zimetti F, Zanotti I. (2019). Polyphenol Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders: A Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.*20:351. doi: 10.3390/ijms20020351.
- Scotece M, Conde J, Abella V, Lopez V, Pino J, Lago F, Smith AB, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. (2015). New drugs from ancient natural foods. Oleocanthal, the natural occurring spicy compound of olive oil: a brief history. *Drug Discov Today.* 20(4):406-10.
- Shukitt-Hale B, Cheng V, Joseph JA. (2009). Effects of Blackberries on Motor and Cognitive Function in Aged Rats. *Nutr. Neurosci.*12:135–140. doi: 10.1179/147683009X423292.
- Silva RFM, Pogačnik L. (2020). Review Polyphenols from Food and Natural Products: Neuroprotection and Safety. *Antioxidants (Basel).* 10;9(1):61. doi: 10.3390/antiox9010061.
- Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney MI, Weber JT. (2008). Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr Med Chem.*15(4):404-14.
- Spencer JP, Abd El Mohsen MM, Minihane AM, Mathers JC. (2008). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr.* 99(1):12-22.

- Talavera S, Felgines C, Texier O, Besson C, Gil-Izquierdo A, Lamaison JL, Remesy C. (2005). Anthocyanin Metabolism in Rats and their Distribution to Digestive Area, Kidney, and Brain. *J. Agric. Food Chem.* 53:3902–3908. doi: 10.1021/jf050145v.
- Virmani A, Pinto L, Binienda Z, Ali S. (2013). Food, Nutrigenomics, and Neurodegeneration—Neuroprotection by what You Eat! *Mol. Neurobiol.* 48:353–362. doi: 10.1007/s12035-013-8498-3.
- Vyas P, Kalidindi S, Chibrikova L, Igamberdiev AU, Weber JT (2013). Chemical Analysis and Effect of Blueberry and Lingonberry Fruits and Leaves against Glutamate-Mediated Excitotoxicity. *J. Agric. Food Chem.* 61:7769–7776. doi: 10.1021/jf401158a.
- Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, Hemon B, Moskal A, Overvad K, Tjønneland A, Kyro C, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC. (2016). Dietary polyphenol intake in Europe: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur. J. Nutr.* 55:1359–1375. doi: 10.1007/s00394-015-0950-x.

BÖLÜM 4

SARS-CoV-2 ve BAKIR (Cu⁺²) NANOPARTİKÜL

Nuran BAZANCİR¹ & İsmet MEYDAN²

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, 65800, Tuşba. VAN
nuranbazencir@hotmail.com

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, 65800, Tuşba. VAN
nuranbazencir@hotmail.com

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı; ilk olarak 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentin de Akut Solunum Yetmezliği belirtileri ile ortaya çıkmıştır. Çin'in Wuhan kentinde bulunan Huanan Deniz Ürünleri pazarında çalışan ve bu pazara gelen kişilerde tam olarak sebebi bilinmeyen pnömöni belirtileriyle (yüksek ateş, öksürük, nefes alıp vermede güçlük gb.) başlamıştır. Virüsün gerçek kaynağı araştırılırken 31 Aralık 2019 da Çin hükümeti bir grup insanda yeni tip corona virüs hastalığını doğruladı. Kısa bir süre de virüs tüm birçok ülkeye yayılırken, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 31 Ocak'ta "Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu" ve 11 Mart'ta pandemi olarak kabul etti. WHO bu yeni tip korona virüsü SARS-CoV-2 olarak adlandırdı. Son yirmi yılda, şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV-2) ile ilişkili koronavirüsler ve dünyanın farklı bölgelerinde ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) dahil olmak üzere ikinci yüksek derecede patojenik insan koronavirüsü tanımlandı.

Viral enfeksiyonlar; dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmakla beraber önemli ekonomik kayıpların ana nedenlerindedir.

Viral enfeksiyonların yayılımını kontrol etmek, teşhis, tedavi ve korunma için bilimin her alanında kullanılan ve yenilikler getiren nanoteknolojiden yararlanılmaya başlanmıştır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da virüsü etkisiz hale getirmek ve yayılımını önlemek amacıyla viral yapılmaya dirençli, yine virüsü etkisiz hale getirebilen yeni yüzey kaplamalarında nanopartiküllerden yararlanılmıştır. Bu çalışma; COVID-19 hastalıkları için bulaşma ve yayılımını önleme açısından nanoteknoloji mekanizmaları hakkında mevcut bilgi ve araştırma durumuna kapsamlı bir genel bakış sunmayı amaçlamaktadır.

SARS-CoV-2

Virüsler kendi kendine çoğalabilen basit organizmalardır. Genetik yapılarını taşıyan DNA ve RNA'larını saran protein tabakasına sahiptirler. Virüsler hücre içi parazitler olduğu için canlılıklarını sadece hücre içinde gerçekleştirir ve bundan dolayı dış ortamda uzun süre canlı kalamazlar (Cai,J.ve Sun W.2020).

Koronavirüsler, görünüş olarak elektron mikroskopuyla incelendiğinde, yuvarlak ve üzerinde taca benzer çıkıntıları olduğu için, Latince’de taç manasına gelen korona kelimesiyle isimlendirilmişlerdir. Bu virüsler hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalık yapabilen, tek sarmallı yapıya sahip RNA virüsleridir. Son yüzyıl da koronavirüs familyasından çeşitli bazı virüslerin, MERS virüsü (Orta Doğu Solunum Sendromu) ile SARS virüsü (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) şeklinde ciddi solunum hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir (Abd. E.ve S.Hamid 2020).

Yeni korona virüs ilk kez 2019 yılı aralık ayında, Çin’in Wuhan şehrinde bulunan deniz ürünlerinin satıldığı bir pazarda ortaya çıkmıştır. Bu pazarda çalışan ve bu pazarda alış-veriş yapan bir grup insanda pnömoni belirtileriyle kendini göstermiştir. Bu vakalar hızla yayılmış ve Çin hükümeti yeni bir tip korona virüs hastalığını resmen açıkladıktan birkaç ay sonra büyük bir hızla 120’den fazla ülkeye yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Mart’ın 11 inde Pandemi olarak ilan edildi ve bu yeni tip korona virüse SARS-CoV-2 adı verildi (Abd.E.2020). Coronaviridae familyasından olan, SARS-CoV-2 75 nm ve 160 nm çapı arasında olan pozitif yüklü RNA virüsleridir. Korona virüs ailesi; kediler, sığırlar, develer gibi memelilerde hastalık yapmakla beraber, kuşlarda da hastalıklara sebep olan zarflı, helikal simetrik, pozitif polariteli bir RNA virüslerdir (Wang W.ve Zhao X.2019). Hücre dışında lipopolisakkarit yapıda zarf olduğundan dolayı yağları çözebilen eter, etil alkol ve kloroform gibi solventlerde ve dezenfektanlara karşı oldukça duyarlı ve dayanıksızlardır. RNA yapısında olduklarından dolayı bu virüslerde değişim (mutasyon) olma olasılığı yüksektir (Kirby T.2020).

COVID-19’un ana semptomları ateş (%85.6), öksürük (%68.7) ve yorgunluktur (%39.4). Diğer daha az yaygın semptomlar arasında nefes darlığı, baş ağrısı, iştahsızlık, soluksuz kalma, boğaz ağrısı, kusma, ishal, burun akıntısı ve karın ağrısı bulunur. Hastalarda hastalığın şiddeti esas olarak hipertansiyon, diyabet ve koroner kalp hastalığı gibi yan hastalıkların varlığına bağlıdır (Lavato A.2020). Kuluçka süresinin, hastalığın başlangıcından 5 ila 14 gün önce olduğu bildirilmektedir(Huang C.ve Wang Y.2019.). Son raporlar bazı hastalarda covid-19, kalp, böbrek, göz (konjunktivit) ve beyin (ensefalit) gibi diğer organlarda hasar gösterdiğini göstermektedir (Bansal M.ve Wu Y.2020).

SARS-CoV-2 virüsün hastalık yapabileceği ve çoğalabileceği hücreler açısından birçok varsayımlar öne sürülmüştür. Bu varsayımlardan ilki çeşitli kronik hastalıklara sahip insanlarda ACE 2 reseptörlerden daha yoğun bulunduğu bu enfeksiyonu sağlıklı bireylere oranla daha şiddetli semptomlara geçirmektedirler. Diğer bir varsayım ise sağlıklı bireylerde farklı dokularda daha az bulunan ACE 2 reseptörlerin hastalığı daha hafif semptomlar la geçirmesine yol açtığı düşünülmektedir. Korona virüsler; buldukları ortamlarda, havada ve çeşitli türde eşyaların üzerinde farklı sürelerde canlı kalma özelliklerine sahiptirler. Ancak UV ışınlar, dezenfektanlar ve özellikle bazı solventlere karşı duyarlı olduklarından bunların kullanıldığı dış ortamlarda uzun süre yaşamaları zor olmaktadır(Mausavizadeh L.2020).

Viral hastalıkların bulaşma yolları yüzyıllar öncesinden bilinmektedir. Viral enfeksiyonlar; enfekte olan hastaların, nefes alıp verdiklerinde, konuştuklarında ağızlarından çıkan damlacıklar veya hapsirme ile yoğun bir bulut halinde havaya itilen damlacıklar yoluyla gerçekleşir. Bu durum SARS-CoV-2 için de geçerlidir. SARS-CoV-2 virüsü havada dağılıbilir ya da kaldığı yüzeye yerleşir. Virüsün bir yüzeydeki canlı kalma süresi odanın sıcaklığı, nemi, havalandırılması, ve yüzey tipi gibi faktörlere bağlıdır (Chain K.ve Peiris J.2011). Bu da insanların bir nesneye dokunarak enfekte olabileceğini gösterir. Yapılan son araştırmalar SARS-CoV-2 virüsünün cam, metal ve plastik gibi yüzeylerde saatlerce ve hatta günlerce kalabildiğini göstermiştir. (Kampf G.ve Todt D.2020). Van Doremelen ve ark. (Duan SM.ve Zhao XS.2003), SARS-CoV-2 virüsü ile bir aerosol simüle etmiş küçük damlacıklarda oluşan bir sis oluşturarak virüsün havada canlı kalıp kalamayacağını ve canlı kalırsa canlılık süresini tespit etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmaya göre SARS-CoV-2 virüsü plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde 2-3 gün, kartonda 24 saat ve Bakır üzerinde 4 saat canlı kaldığını bildirmişlerdir.

Covid-19 un kapalı ortamlarda bulaşma riski daha fazla olmaktadır. Yüzeylerin antiviral malzemelerle kaplanmaması ve kapalı ortamdaki havalandırma mekanizmalarının %100 e yakın bir ölçüde yapılamaması gibi durumlarda enfeksiyon riski artmaktadır. Yapılan araştırmalarda covid-19 hastalığına yakalanmak için belli bir miktarda virüs almak gereklidir. Havalandırma sistemlerinin kalitesi ve uygulama şekli virüsün yayılımını

azaltacak şekilde ise enfeksiyon oluşturması için gerekli olan virüs sayısını azaltacağından hastalık oluşturma riski de azalacaktır(Van Doreleman T.2020). Covid-19 virüsünün bulaşma yolu damlacık yolu ve bulaşlı yerlere temas ile olmaktadır. Virüslerin çok küçük yapıda olması nedeniyle ağız maskesi takılması ve kapalı alanlarda yapılan havalandırma işlemlerinin yeterli olmasını sağlamak hastalığın bulaşmasının ve yayılmasını önlemek için önemli tedbirlerdendir. Bu tedbirleri ile beraber kapalı ortamlarda fazla bulunmama, sosyal mesafeye uyma, hijyen tedbirlerini tam olarak uygulama enfeksiyondan korunmak için önemli basamakların en önünde gelmektedir(Nicas M.2008).

NANOTEKNOLOJİ

Sağlık alanında pek çok soruna çözüm bulan nanoteknoloji; özellikle hastalıkların teşhis, tedavi ve korunma yöntemlerinde başvuru olan önemli bir alternatiftir. Nanoteknolojinin büyük bir hızla ilerleyişi bilimsel araştırmalar için yeni bir alan oluşturmaktadır (Meydan i.ve Seçkin H.2011). Nanotıp virüslerle savaşmak için konakçı dışında ve konakçı içinde bir çok çözüm yolları sunar. Daha önce de HIV, insan Papiloma virüsü, herpes simpleks ve solunum yolları virüslerinin klinik çalışmalarında başarılı olmuştur (Yadavalli T.ve Shukla D.2017). Bu da nanateknolojinin özünü oluşturan nanopartiküllere dikkati çevirmektedir. Nanopartiküller; bir maddenin boyutlarının 100 nanometre ve altında kalan toz parçacıklarına verilen addır. Hacimsel yapılı maddelerden daha üstün özellikler taşımaktadır. Nanopartiküller, nanotıpta; biyoalgılama, ilaç dağıtımı, antibakteriyel, antiviral tedavi gibi birçok tedavi uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Rai M.ve Desmuckh DH.2016).

BAKIR NANOPARTİKÜL

Bakır kolay bulunur olması, ucuz olması ve elektiriği iletmede gümüşten sonra ikinci metal olması nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bakırın bakteri ve mantarlara karşı etkinliği antik çağlardan beri bilinmektedir. İnsanlar Yüzyıllar boyunca, mikroplar veya virüsler hakkında bilgi sahibi olmadan çok önce bakırın dezenfekte edici gücünün farkındaydı. Eski zamanlarda, Mısır ve Babil askerleri, enfeksiyonu azaltmak için bronz kılıçlarının (bakır ve kalaydan yapılmış) metal talaşlarını açık

yaralara koymuşlardır. Yunanlılar, Romalılar ve Aztekler baş ağrılarını ve kulak enfeksiyonlarını tedavi etmek için bakır kullanmışlardır. Hindistan'da ise binlerce yıldır su taşımacılığında su dezenfeksiyonunu sağlamak için bakır kaplar kullanılmaktadır (Wade K.1957).

COVID-19 ile mücadelede uygulamalar için nanopartiküller (NP'ler) düşünülmelidir. Küçük boyutları ve benzersiz özellikleri, tıbbi uygulamalarda fayda sağlar ve aynı maddenin daha büyük parçacıkları tarafından elde edilemeyen özelliklerini ortaya çıkarır (Muralidharan M.2015).

Son zamanlarda metal nanopartiküllere olan ilgi çok fazladır. Bunda nanaopartiküllerin iyi bir katalizör, elektronik ve manyetik kaydediciler gibi birçok farklı kullanım alanlarının olmasının rolü büyüktür. Bir dizi nanopartikül birçok ölümcül virüse karşı antiviral etki göstermiştir. Gümüş (Ag) nanopartikülleri uygun maliyetli hava filtrasyonunda antibakteriyel ve antiviral etki sağlamakla birlikte İnsan İmmün Yetmezlik virüsü (HIV) ve Herpes Simpleks virüsü (HSV) ye karşı antiviral etki göstermiştir (Milanoviç A.2017). Çeşitli demiroksit formları birçok virüse karşı (HCV, HSV) antiviral etki gösterirken, altın NP'ler HIV, HSV, HCV ve influenza virüslerini azaltmak için etkili bir şekilde kullanılmıştır (T.Yadavallı ve Shukla D.2019). Bakır nanopartiküllerinin daha fazla antiviral etki gösterdiği ve SARS-CoV-2 için yapılan son çalışmalarda bakırın bu virüsün canlılığını azaltmada plastik ve paslanmaz çelikten de daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından en iyi antimikrobiyal metal olarak kabul edilmiştir. EPA, üreticilerin tescilli alaşımlardan yapılan ürünlerin halk sağlığına yararları konusunda yasal taleplerde bulunmalarına olanak tanıyan "halk sağlığı yararları olan antimikrobiyal malzemeler" olarak bakır nanopartiküllerinin kayıtlarını bile onaylayarak, karyolalar, korkuluklar, yatak üstü masalar, lavabolar, musluklar, kapı kolları, tuvalet donanımı, bilgisayar klavyeleri, sağlık kulübü ekipmanları ve alışveriş sepeti kulpları gibi alaşımlardan yapılmış uzun bir antimikrobiyal ve antiviral bakır nanopartikülleri ürünleri listesini onaylamıştır. (Van Doreleman ve Bushmaker D.2020)

Yüzey kaplı bakır nanopartiküller virüs enfeksiyonunu etkili bir şekilde bloke edebilir. Polimer bazlı bakır nanoparçacıklar ve diğer metal nanoparçacıklar yüzeylere uygulanabilen veya püskürtülen antiviral kaplama olarak kullanılabilir. Bu nanopartiküllerin kaplanmış yüzey üzerindeki metal

iyonlarının salınmasında çok etkili olduğu bulunmuştur(Parati C.ve Pelliccioni G.2020). Bu iyonların, çeşitli yüzeylere yapışmış virüsleri öldürebilen bir antiviral gibi davranabileceği gösterildi. Antiviral kaplama, koronavirüsün yayılmasını en aza indirmek için de kullanılabilir (Warnes S.L. ve Summersgill E.2015).

Bakır nanopartiküllerinin ve bakır alaşımlarının sert zeminlerde antimikrobiyal ve antiviral etki gösterdiği EPA tarafından onaylandıktan sonra ABD de birçok hastanede bakır nanopartikülleri ve bakır alaşımları kullanılmaya başlanmıştır(Sifri C.D. ve Burke G.H.2016). Bakır nanopartiküllerle kaplı materyaller, patojenik mikroorganizmalarla savaşmak için farmasötik, biyomedikal ve tıbbi alanlarda muhtemelen etkili antimikrobiyal sistemler olarak kullanılabilir (Sanchez G. ve Fuantez D.2016).

Hastanelerde, diş hekimliğinde implant yüzey tedavisinde, toplu yaşanan yerlerde kapı kulpları, trabzanlar (merdiven korkulukları) için kaplama olarak bakır kullanımı önerilmiştir. Ayrıca, NP'ler, tıbbi cihazların sterilize edilmesinde ve ayrıca kimyasal dezenfektanların, yüzey kaplamaların hazırlanmasında kullanılmaya uygundur (Grass G.ve Rensing C.2021).

SONUÇ

Aralık 2019 'da ortaya çıkan ve küresel bir pandemiye dönen covid-19 için tedavi ve korunma çalışmaları halen devam etmektedir. Mart 2021 de ilan edilen pandemiden dolayı üç milyona yakın ölüm vakası kaydedilmiştir. Yapılan tedaviler ve aşılama devam ederken yine çok sayıda ölüm vakaları görülmektedir. Covid-19 toplumsal bağışıklama elde edilene kadar insanlar için büyük bir tehdit olmayı sürdürecektir. Bu nedenle bilim insanları tarafından covid-19 tedavisi ve korunma yöntemleri için arayışlar devam etmektedir. Bu anlamda sağlık alanında pek çok soruna çözüm bulan Nanoteknoloji iyi bir alternatif olmaktadır. Nanoteknoloji viral hastalıklarda da teşhis tedavi ve korunma yöntemlerinde birçok fayda sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda covid-19 tedavi ve korunmada nanoteknoloji alanında nanopartiküllerden özellikle de metal nanopartiküllerden yararlanılmaktadır. Bu metaller arasında antiviral özelliği en fazla olan bakır nanopartikülüdür.

Yapılan literatür çalışmaları ışığında elde edilen sonuçlar, bakır nanopartiküllerin yüzeye tutunan enfeksiyonlara karşı antiviral etki gösterebileceğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak bakır nanopartikül Covid-19 enfeksiyonunda virüsün giriş yollarını engelleyerek yayılımın azaltılmasında alternatif olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Cai J., Sun W., Huang J., Gamber M., Wu J., He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, Çin.2020. Emerg. Contag.. Dis. 2020; 12 :26. doi: 10.3201/eid2606.200412.
- Abd.E.Aziz., Stockand,J.D , Infect. Genet. Evrim. 2020 , 83
- S.Hamid , MY.Mir , GK.Rohela , New Microbes New Infect. 2020 , 35 , 100679
- S.Hamid, MY.Mir, GK.Rohela, NewMicrobes NewInfect.202035,100679Ji W, Wang W , Zhao X ,et.al.Interspecies transmission of newly identified coronavirus 2019-nCoV . J Med Virol. 2020 ;92(4): 433 – 440 .
- Kirby T. Evidence is based on disproportionate impact of COVID19 onethnminorities. LancetRespirMed. 2020 ;8(6): 547548 .
- Lovato A.; de Filippis C. The Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms . Ear Nose Throat patient J. 2020
- Huang C.; Wang Y.; Li X.; Ren L.; Zhao J.; Hu Y.; Zhang L.; Fan G.; Xu J.; Gu X.; Cheng Z.; Yu T.; Xia J.; Wei Y.; Wu W.; Xie X.; Yin W.; Li H.; Liu M.; Xiao Y.; et al. Clinical Characteristics of Patients Infected with 2019 Novel
- Bansal M. Kardiyovasküler Hastalık ve COVID-19 . Diyabet Metab. Syndr. 2020, 14 , 247–250. 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
- Wu Y.; Xu X.; Chen Z.; Duan J.; Haşimato K.; Yang L.; Liu C.; Yang C. Nervous System Eclipse After Infection with COVID-19 and Other Coronaviruses. Brain, Behavior, Immunity . 2020, 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis.J Microbiol Immunol Infect 2020; doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022. (Epub ahead of print)
- Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH Effects of Temperature and Relative Humidity on Viability of SARS Coronavirus. Virol. 2011; 2011 :734690. doi: 10.1155/2011/734690.
- . Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. . Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and inactivation with biocidal agents.J. Hosp. contagion. . 2020; 104 :246–251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
- Duan SM, Zhao XS, Wen RF, Huang JJ, Pi GH, Zhang SX, Han J., Bi SL, Ruan L., Dong XP, et al. Stability of SARS coronavirus in human samples and in the environment and sensitivity to heating and UV rays . biomedical. Environment. science 2003; 16 :246–255.

- Van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. de Wit, V. J. Munster, N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1564
- Nicas, M.; Best, D. A study quantifying the hand-to-face contact rate and its potential application to predicting respiratory tract infection. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2008, 5, 347–352
- Meydan, İ. & Seçkin, H. (2021). Helichrysum arenarium özü kullanılarak çinko oksit nanopartiküllerin yeşil sentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri. *Uluslararası Tarım Çevre ve Gıda Bilimleri Dergisi* , 5 (1) , 33-41 . DOI: 10.31015/jaefs.2021.1.5
- Yadavalli T.; Shukla D Role of Metal and Metal Oxide Nanoparticles as Diagnostic and Therapeutic Tools for Very Common Viral Infections. *Nanotıp* 2017, 13 , 219–230. 10.1016/j.nano.2016.08.016
- Adana SK., HIV Tedavisi için Eksojen RNA'nın Teslimine Yönelik AkalaEO Nanoteknoloji Yaklaşımları . *Mol. Eczacılık* 2015, 12 (12),41754187. 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00335
- Rai, M.; Deshmukh, S.D.; Ingle, A.P.; Gupta, I.R.; Galdiero, M.; Galdiero, S. Metal nanoparticles: The protective nanoshield against virus infection. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016, 42, 46–56
- Wade, K. The sword and the knife: A comparison of Ancient Egyptian treatment of sword injuries and present day knife trauma. *Res Med. J. R. Med. Soc.* 1957, 24, 47–56.
- Muralidharan, M., Malapi , E. Mallory , D. Hayes Jr , HM Mansour , *Nanomed. Nanoteknoloji. Biol. Med.* 2015, 11, 1189
- Milovanovic, A. Arsenijevic, J. Milovanovic, T. Kanjevac, N. Arsenijevic, in *Antimicrobial Nanoarchitectonics* (Eds: A. Grumezescu), Elsevier, Amsterdam, the Netherlands 2017, Ch.14
- T.Yadavalli, D.Shukla, *Nanomed. Nanoteknoloji. Biol. Med.* 2017, 13, 219
- U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs. Availableonline: https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/084542-00007-20120911.pdf (accessed on 11 September 2012).
- Prati, C.; Pelliccioni, G.A.; Sambri, V.; Chersoni, S.; Gandolfi, M.G. COVID-19: Its impact on dental schools in Italy, clinical problems in endodontic therapy and general considerations. *Int. Endod. J.* 2020, 53, 723–725
- Warnes, S.L.; Summersgill, E.N.; Keevil, C.W. Inactivation of murine norovirus on a range of copper alloy surfaces is accompanied by loss of capsid integrity. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015, 81, 1085–1091

- Sifri, C.D.; Burke, G.H.; Enfield, K.B. Reduced health care-associated infections in an acute care community hospital using a combination of self-disinfecting copper-impregnated composite hard surfaces and linens. *Am. J. Infect. Control* 2016, 44, 1565–1571
- Sanchez-Sanhueza, G.; Fuentes-Rodriguez, D.; Bello-Toledo, H. Copper nanoparticles as potential antimicrobial agent in disinfecting root canals. A systematic review. *Int. J. Odontostomatol.* 2016, 10, 547–554.
- Hameed, H.A.; Ariffin, A.; Luddin, N.; Husein, A. Evaluation of antibacterial properties of copper nanoparticles surface coating on titanium dental implant. *J. Pharm. Sci. Res.* 2018, 10, 1157–1160
- Grass, G., Rensing, C.; Solioz, M. Metallic copper as an antimicrobial surface. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011, 77, 1541–1547.

BÖLÜM 5

FERROPTOZİS ve NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Arş. Gör. Göktuğ ŞENTÜRK¹ & Arş. Gör. Dr. Durmuş HATİPOĞLU²

¹Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Aksaray, Türkiye, goktugsenturk@aksaray.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-2093-1510

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji AD, Konya, Türkiye, drhatip@selcuk.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3790-7821

ÖNSÖZ

Ferroptozis, bir hücre ölüm türüdür. Lipid peroksiyasyonuna yol açan demirin hücre içi birikmesinden kaynaklanır. Çeşitli fizyolojik süreçlerde redoks metali olarak gerekli olan demir, beyin için de oldukça gerekli bir elementtir. Merkezi sinir sistemindeki artan demir konsantrasyonu, oksidatif stres, proteinlerin ve lipidlerin oksidasyonuna yol açarak hücre ölümüne sebebiyet verir. Bu bölümde, lipid metabolizması-peroksidasyonu ve demir hemeostazisinin ferroptozis ile ilişkisinden bahsedilmiştir. Ayrıca, ferroptozisin inhibitör ve indüklenme mekanizmaları açıklanmıştır. Bunun yanı sıra önemli sinir sistemi hastalıklarının (Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi) ferroptozis ile ilişkisine de değinilmiştir.

GİRİŞ

Hücreler, canlının en temel düzenleyici birimidir. Hücre proliferasyonu, farklılaşması ve nihayetinde hücre ölümü, yaşamın her noktasında büyük önem arz eden fizyolojik bir süreçtir. Çoğu canlı organizma indirgeyici/oksidatif (redoks) temelli metabolik süreçlerde nihai elektron alıcısı olarak oksijene güvendiğinden, hücre kaderinin belirlenmesinde oksidatif stresle nasıl başa çıktıkları çok önemlidir. Hücrelerde oksidatif strese neden olan faktörler arasında, membran çift katmanlarındaki lipidlerin oksidatif modifikasyonu - özellikle lipid peroksidasyonu - hücre kaderinin önemli bir düzenleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Lipid peroksidasyonu, hücreleri ferroptozis olarak adlandırılan ayrı bir hücre ölümü paradigması yoluyla ölüme mahkum eder.

Ferroptozisi açıklamadan önce hücre ölümünü ve çeşitlerinin açıklanması önemlidir. Hücre ölümü çeşitleri programlı ve programsız olarak iki ana başlık altında toplanmıştır. The Nomenclature Committee on Cell Death (NCCD) programsız hücre ölümünü, geri dönüşü olmayan zararlı kimyasallar, fiziksel ve mekanik etkilerden kaynaklanan ölüm olarak tanımlarken programlı hücre ölümünü ise spesifik içsel hücrel mekanizmalar tarafından kontrol edilen ve farmakolojik ve genetik olarak modüle edilebilen hücre ölümü olarak tanımlamıştır (Park ve Lucchesi 1999, Galluzzi ve ark 2015). Geçmişte hücre ölümü mekanizmalarının aydınlatılmaya başlanmasıyla birlikte üç önemli morfolojik üzerinde durulmuştur (Galluzzi ve ark 2018). Tip I, sitoplazmik büzülme, kromatin

yoğunlaşması (piknoz), nükleer parçalanma (karyoreksis) ve plazma membran taşması sergileyen apoptozistir, TipII, yaygın sitoplazmik vakuolizasyon ile kendini gösteren ve benzer şekilde fagositik alım ve bunun sonucunda lizozomal bozulma ile sonuçlanan otofajidir. Tip III ise Tip I veya II hücre ölümünün ayırt edici özelliklerini göstermeyen ve bariz fagositik ve lizozomal tutulum yokluğunda ölü hücrelerin atılmasıyla sona eren nekrozistir (Schweichel ve Merker 1973, Galluzzi ve ark 2007).

Ferroptozis, programlı hücre ölümünün çeşitlerinden biri olmakla birlikte morfolojik, biyokimyasal ve genetik olarak apoptozis, nekroptozis ve otofajiden farklı bir hücre ölümü çeşidi olarak tanımlanmıştır (Dixon ve ark 2012). Ferroptozis, latince düşme anlamına gelen ‘pitoz’ ve ‘ferrum’ olarak bilinen demir kelimelerinden türetilmiştir (Dixon ve ark 2012, Doll ve Conrad 2017). İsminden de anlaşıldığı gibi demir metabolizması ferroptoziste önemli bir rol oynamaktadır. Demir metabolizması sonucunda ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROS) ile lipid peroksidasyon ürünleri birikerek, hücre membranında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) lipid peroksidasyonuna neden olarak hücreyi ferroptozise sürükler ve ölümüne neden olurlar (Tarangelo ve Dixon 2019). Morfolojik olarak ferroptozis esnasında hücrelerde mitokondriyal volüm azalır, çift katlı membranın dansitesi artar ve mitokondriyal kristada azalma veya ortadan kaybolma şekillenir (Xie ve ark 2016).

1. LİPID METABOLİZMASI VE FERROPTOSİS

Lipidler, suda çözünmeyen veya az çözünen fakat organik çözücülerden çözünen moleküllerdir (Cammack ve diğerleri 2006). Lipidler memelilerde, yağ asitleri, sfingolipidler, sterol lipidler, prenol lipidler, gliserolipidler, gliserofosfolipidler olmak üzere altı sınıfa ayrılır. (Fahy ve ark. 2011). Hücre zarının ana bileşenidirler. Başta gliserofosfolipidler olmak üzere fosfolipidler, sfingolipidler ve steroller bu ana bileşeni oluştururlar. Fosfolipidler, değişen uzunluklarda doymuş veya doymamış yağ asil zincirleri içeren bir hidrofobik diasilgliserol bölgesi ve fosfatidilkolin (PC), , fosfatidilserin (PS), fosfatidilinositol (PI), fosfatidiletanolamin (PE) veya fosfatidik asitten (PA) oluşan hidrofilik gruplardan oluşur. (van Meer ve diğerleri 2008). Sfingolipidler, yapısal lipidlerin ayrı bir sınıfıdır. Fosfolipidler gibi, sfingolipidler de kapsamlı yapısal çeşitlilik gösterir.

Zarların temel bileşenleri ve sinyal molekülleri olarak fizyolojik süreçlerde görev alırlar. (Hannun ve Obeid 2018).

Lipid çift tabakası, hücre altı bölmeler arasında ve hücre ile çevresi arasında fonksiyonel bir bariyer sağlamakla görevlidir (Harayama ve Riezman 2018). Bu çift katmanı oluşturan ve hidrofobik bir molekül olan lipitler, yaşam için vazgeçilmez olan olağanüstü yapısal çeşitliliğe sahiptir (Tarangelo ve Dixon 2019). Memeli hücrelerinde bulunan lipitlerin, hücre zarı yapısı ve işlevine katıldığı (Van Meer ve ark 2008), sinyalizasyonda rol aldığı (Shimizu 2009), biyo-enerjetik olduğu (Nakamura ve ark 2014), çoğalma ve strese yanıtta (Okazaki ve Saito 2014) görev aldığı bilinmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROS) biyolojik membranlarda bulunan linoleik, araşidonik ve dokosaheksaenoik asitler gibi en az iki karbon-karbon çift bağı içeren uzun zincirli yağ asitleri sınıfı olan PUFA'ların lipit peroksidasyonuna yol açarlar (Gupta ve ark 2014) (Şekil 1).

ROS (reaktif oksijen türleri), süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve benzer serbest oksijen radikallerini ayrıca radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve singlet oksijen (1O_2) gibi oksidanları kapsamaktadır. Fenton ve Haber Weiss reaksiyonu ile oluşan hidroksil radikali ($OH\cdot$), ROS içerisinde en güçlü reaktif özelliğe sahip radikaldır (Harris ve DeNicola 2020).

Yüksek reaktif özelliğe sahip radikallerin PUFA'lara saldırarak bir hidrojen (H) atomunu metilen grubundan ($-CH_2-$) koparması, karbon atomu ($\cdot CH$) üzerinde eşleşmemiş bir elektronun oluşması ile sonuçlanır. Hidrojen kaybeden yağ asidi moleküler olarak tekrar düzenlenir ve konjuge dien yapısı oluşur. Oluşan bu yapı oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikallerine ($LOO\cdot$) dönüştür (Gaschler ve Stockwell 2017). Bu radikaller daha fazla H atomlarının ayrılmasıyla diğer lipit molekülleri ile reaksiyona girerek lipit hidroperoksitleri ($LOOH$) meydana getirirler (Sarma ve ark 2010, Gaschler ve Stockwell 2017) (Şekil 1). PUFA içeren membran fosfolipitlerinde meydana gelen peroksidasyon, lipitin çift katmanlı yapısının yanı sıra geometrisini de değiştirerek hücre zarlarının yapısını ve nihayetinde dinamiğini bozarak hücreleri ferroptozise sürüklemektedir (Tarangelo ve Dixon 2019) (Şekil 1).

Biyolojik sistemleri serbest radikal toksisitesinden korumak için, enzimatik ve enzimatik olmayan yollar dahil olmak üzere çeşitli hücrel antioksidan savunma mekanizmaları ROS üretimini kontrol altında tutar (Nordberg ve Arnér 2001). Süperoksit radikallerine karşı birincil antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX) bulunur (Reddy ve Yao 1996). Bunun yanı sıra hem sitozolde hem de organellerde bulunan ve konsantrasyonu 0,5 ile 10 mM arasında değişen GSH, hücreleri toksik ve zararlı maddelerden koruyamaya yardımcı olan antioksidan bir maddedir (Fujii ve ark 2019, Harris ve DeNicola 2020). GSH sentetaz ve γ -glutamilsistein sentetaz enzimleriyle iki aşamada sentezlenen GSH, glutamin, glisin ve sisteinden oluşur (Ursini ve Maiorino 2020). Sistein, GSH biyosentezi için sistem x_c^- tarafından sistin alımı ve ardından sistein üretimiyle oluşur (Chen ve ark 2020). Sistem x_c^- sayesinde hücreye alımı yapılan sistein, membran bileşiklerini koruyarak hücre zarını oksidatif hasara karşı koruyacak olan aynı zamanda serbest radikallerle reaksiyona giren GPX4 ve Glutatyon-S-Transferaz (GST) için ön madde görevi görmektedir (Ursini ve Maiorino 2020). GPX4'in fizyolojik koşullar altında membranları oksidatif hasardan koruyarak bu sürecin başlamasını engellediği ve (Conrad ve Friedmann Angeli 2015), LOOH türlerini GSH molekülünü kullanarak toksik olmayan lipid alkol türlerine (L-OH) indirgediği bilinmektedir (Yang ve ark 2014). GSH'nin tükenmesi veya GPX4'ün doğrudan inaktivasyonu sonucu LOOH'ların birikmesi ferroptozis ile sonuçlanır. (Yang ve ark 2014)

Biriken LOOH'lar, membran geçirgenliğini artırarak, lipidlerin yanıl difüzyonunu yavaşlatarak ve membran akışkanlığını azaltarak lipid çift katmanlarının fizyolojik durumunu değiştirebilir (Wong-Ekkabut ve ark 2007, Catalá ve Díaz 2016, Feng ve Stockwell 2018). Her ne kadar lipid bazlı gözeneklerin ferroptozis sırasında lokal oluşumu, zar kalınlığı yada yapısındaki azalmanın geçirgenleşme ile sonuçlandığı belirsizliğini korusa da, biriken LOOH'ların alfatokoferol ilavesiyle membran gözeneklerinin oluşumuna yol açtığı bildirilmektedir (Van der Paal ve ark 2016, Boonnoy ve ark 2017) Ayrıca moleküler dinamik simülasyonlar kullanılarak, LOOH'lerin açıl kuyruklarının su fazına doğru ilerleyerek çift katmanlı yapıyı bozduğunu ve artan geçirgenleşmeye yol açtığını gösterilmiştir (Boonnoy ve ark 2017). HT-1080 hücrelerinin in vivo, yüksek çözünürlüklü faz kontrastlı

görüntülenmesi sayesinde, erastin uygulamasının plazma zarı üzerinde "kabarcık" benzeri deformasyonlara yol açtığı belirtilmiştir (Magtanong ve ark 2019). Bunun yanı sıra LOOH'lar, zarla ilişkili proteinlerin lokalizasyonunda ve işlevinde bozulmaya yol açarak, besin taşıyıcıları veya hücre sinyalizasyon mekanizmalarının fizyolojisini etkileyebilirler (Killian ve de Kruijff 2004).

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan reaktif bileşikler, birçok dejeneratif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynamaktadır (Zielinski ve Pratt 2017). Bu bileşiklerden en önemlileri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenol (4-HNE)'dir (Liang ve ark 2006). Bu reaktif bileşikler, bazıları, proteinleri ve diğer nükleofilik moleküller ile reaksiyona girme kabiliyetlerinden ötürü oldukça mutajenik ve toksiktirler (Ishikawa ve ark 1986, Marnett 1999, Ayala ve ark 2014). Ferroptosis geçiren hücrelerde in vivo ve in vitro olarak MDA ve 4-HNE birikimi gösterilmiştir (Gaschler ve ark 2018, Zhang ve ark 2019).

2. DEMİR METABOLİZMASI VE FERROPTOSİS

Demir, birçok fizyolojik fonksiyon için temel bir kofaktördür (Zoroddu ve ark 2019). Kolayca elektron kazanma veya kaybetme yeteneği, onu küçük moleküllerin taşınması, aktivasyonu ve elektron transferi gibi metabolik süreçler için çok uygun hale getirir (Mezzaroba ve ark 2019, Zoroddu ve ark 2019). Vücuttaki yaklaşık 5 g demirin büyük çoğunluğu hemoglobin ve miyogloblin ile depolama proteinleri olan ferritin ve hemosiderin'le birlikte bulunur. Ferroz (Fe^{2+}) ve Ferrik (Fe^{3+}) biyolojik sistemlerde en yaygın olan formlarıdır. (Zoroddu ve ark 2019). Ek olarak, ökaryotik hücreler, "kararsız demir havuzu" (LIP; 'labile iron pool') olarak adlandırılan küçük miktarlarda koordine edilmemiş ve aktif Fe^{2+} içerir (Kakhlon ve Cabantchik 2002).

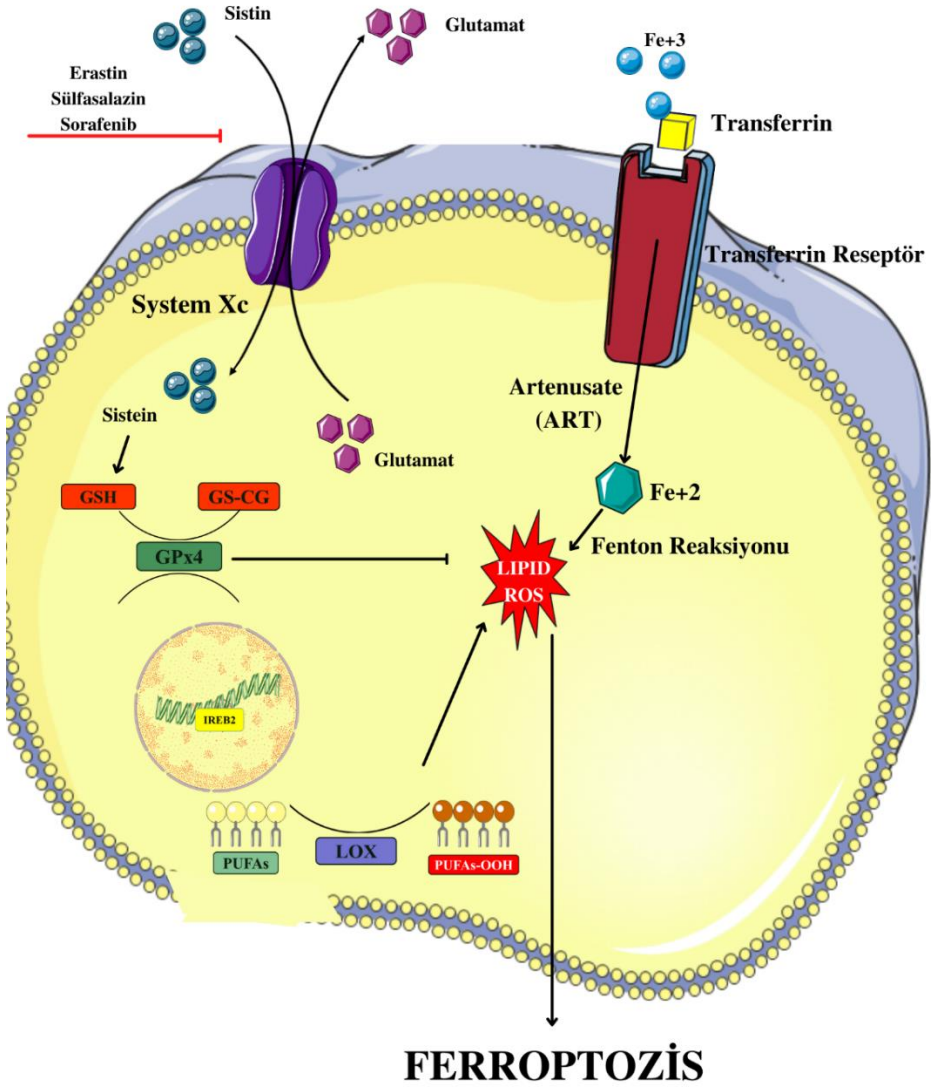
Demir vücutta önemli bir iz element olmakla birlikte vücutta anormal dağılımı ve içeriği normal fizyolojik süreçleri etkileyebilmektedir. Bağırsaktan emilen veya eritrositlerin yıkımı ile oluşan Fe^{2+} , seruloplazmin tarafından Fe^{3+} haline okside edildikten sonra hücre zarındaki transferrin (TF) tarafından TF- Fe^{3+} formunda bağlanır ve bu kompleksin endositozu için hücre zarı yoluyla protein TF reseptör 1 (TFR1) kompleksi oluşturulur (Frazer ve Anderson 2014). Fe^{3+} , STEAP3 (Six-Transmembrane Epithelial Antigen of

Prostate 3) enzimiyle Fe^{2+} haline indirgendikten sonra divalent metal transporter 1 (DMT1) vasıtasıyla kararsız demir havuzunda depo edilir. Fazla Fe^{2+} , ferroportin (FPN) tarafından Fe^{3+} formuna okside edilir (Bogdan ve ark 2016). Fe^{3+} oksidasyonu esnasında hidroksil radikali oluşur ve bu reaksiyon ‘fenton’ reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (Winterbourn 1995). Açığa çıkan H_2O_2 , ferroptozisin indüklenmesine neden olan ROS birikiminin bir parçasıdır (Xie ve ark 2016) (Şekil 1).

IREB2 geni tarafından kodlanan demir düzenleyici protein 2 (IRP2), transferrin reseptörü-1 ve ferritin gibi demir metabolizması ile ilgili proteinlerin transkripsiyon sonrası düzenlenmesi yoluyla hücrel demir homeostazını düzenler (Jiang ve ark 2021). Normalde, hücrel demir seviyeleri düşük olduğunda IRP2 aktive olarak demir alımını, depolanmasını ve hücre dışına çıkışını modüle ederek mevcut demir havuzunu artıran bir demir açlığı tepkisini başlatır. IRP2'nin aktivasyonu ile hücrel demir birikiminin ferroptozisi teşvik ettiği bildirilmiştir (Jiang ve ark 2021). Demir iyonu seviyeleri ayrıca fosforilaz kinaz katalitik alt birim gama 2 (PHKG2) tarafından düzenlenir ve bu genin susturulmasının benzer şekilde ferroptozisi oluşumunu azalttığı bulunmuştur (Lu ve ark 2018, Mou ve ark 2019). Ferroptozisi etkileyen diğer bazı hücrel proteinler arasında ısı şoku proteini beta 1 (HSPB1) ve CDGSH demir sülfür alanı 1 (CISD1) sayılabilir (Sun ve ark 2015, Yuan ve ark 2016). HSPB1, TFR1'in dolaşım metabolizmasını inhibe ederek, hücrelerdeki demir içeriğini azaltır ve sonuç olarak hücrenin ferroptozise karşı duyarlılığını azaltabilir (Sun ve ark 2015). Öte yandan CISD1, mitokondride demir alımını ve lipid oksidasyonunu artırabilir, böylece HSPB1'in tersi etki göstererek hücrenin ferroptozise karşı duyarlılığını arttırabilir (Yuan ve ark 2016)(Şekil 1).

Fenton reaksiyonu için hız sabitinin, H_2O_2 etkileşimi üzerine CAT aktivitesinininkinden oldukça düşük olduğu rapor edilmiştir (Chance ve ark 1952). Ayrıca, hücreleri oksidatif stresin neden olduğu hasardan korunması amacıyla güçlü bir glutatyon, SOD, CAT ve peroksiredoksin karışımı kullanılır (Day ve ark 2012). Bununla birlikte, hemokromatoz ve talasemi, orak hücre hastalığı, hemoliz ve miyelodisplazi gibi demir yüklü anemilerin oluşturduğu demir yüklenme bozuklukları koşulları altında, fazla transferrine bağlı olmayan demir (NTBI), lizozomlarda ferritin olarak sekestre edilebilir. Ferritin sonradan bozunur veya şelatlanabilir demir miktarının $15 \mu M$

olabileceği lizozomların asidik pH'ında indirgenir. Az miktardaki lokalize olmuş antioksidan enzimlerle GSH birleşmesi sonucunda oksidatif stres ve parçalanmış halde bulunan lizozomlardan sitozole redoks-aktif demir salınımını uyarır(Persson ve ark 2003, Yu ve ark 2003). Otoimmün hastalıklarda ferritin demir miktarı serumda düşük miktarlarda olmasına rağmen enflamasyon esnasında kan dolaşımına salınır ve lokal olarak demir seviyesinde bir artışa neden olarak apoptoza veya muhtemelen ferroptozise neden olabilir (Bresgen ve ark 2006, Bresgen ve ark 2010). Hücre dışı NTBI seviyeleri, hücre içi LIP içeriğini artırabilir, oksidatif strese bağlı hasara neden olabilir (Pietrangelo 2000). Bu durum aşırı demir yüklenmesi bozukluklarının özellikleri olan ROS üretimine neden olabilir. Uzun süreli aşırı demir yüklenmesi, lizozomlarda Fe'nin ferritin olarak sekestrasyonuna yol açar ve bu, serumdaki düşük demir içeriği ile bağlantılı doku demir sekestrasyonu için muhtemelen bir adaptasyon veya hayatta kalma mekanizması olan hemosiderin oluşturur.



Şekil 1. Lipit peroksidasyon ve ferroptosis arasındaki ilişkinin şematik olarak gösterimi (Lu ve ark 2018, Ursini ve Maiorino 2020).

3. FERROPTOZİSİN DÜZENLEMESİ

3.1 Ferroptozis indükleyiciler

Ferroptozis, oksidatif stres ve antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması nedeniyle ortaya çıkan bir hücre ölümü çeşidi olarak tanımlanmaktadır (Tang ve ark 2019). Ferroptozis, iki ana yoldan meydana gelebilir, taşıyıcıya bağlı ekstrinsik yol (örneğin, sistem x_c^- 'nin inhibisyonu yoluyla) ve enzimle düzenlenen intrinsik yoldur (örneğin, GPX4'ün doğrudan inhibisyonu, lipid peroksidasyonunun indüklenmesi yada mitokondriyal disfonksiyon yoluyla) (Tang ve ark 2021).

3.1.1 Sistem x_c^- inhibisyonu

Sistem x_c^- , fosfolipid çift katmanlarında yaygın olarak bulunan bir amino asit anti-porterdir. Hücrelerdeki antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır. SLC7A11 ve SLC3A2'nin bulunduğu iki tane alt birimi vardır (Lewerenz ve ark 2013). Aynı zamanda bir heterodimerdir. X_c^- bir birim sistini hücre içine alırken bir birim glutamati dışarı verir. Alınan sistin, hücrenin antioksidan sisteminde önemli bir rol oynayan GSH'ın üretiminde kullanılır (Dixon ve ark 2012). GSH, GPX'lerin etkisi altında ROS'u ve reaktif nitrojeni azaltır. X_c^- sisteminin aktivitesinin inhibe edilmesi, sistin emilimini inhibe ederek GSH sentezini azaltır sonuç olarak GPX aktivitesinde ve hücre antioksidan kapasitesinde bir azalmaya, ROS birikimine ve nihayetinde oksidatif hasar ve ferroptozis oluşumuna yol açar (Yang ve ark 2014). Ek olarak, P53 ayrıca SLC7A11 ekspresyonunu aşağı regüle ederek sistem x_c^- sistin alımını da inhibe edebilir, böylece GPX4'ün aktivitesini etkileyerek ROS birikiminin artmasına dolayısıyla ferroptozise yol açar (Jiang ve ark 2015). En çok bilinen sistem x_c^- inhibitörleri erastin, sulfazaline ve sorafenibtir.

3.1.1.1. Erastin

2003 yılında Dolma ve diğerleri, çeşitli bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki öldürücü etkilerini araştırmak için büyük ölçekli tarama deneyleri yaptılar. Kombinatoriyal kütüphanelerden Small T onkoproteini (ST) ve onkojenik RAS'ı aşırı eksprese eden, mühendislik ürünü kanser hücrelerini seçici olarak öldürebilen yeni bir küçük molekül bileşiği buldular. Bu yeni bileşiğe RAS ve ST yok edici anlamına gelen erastin adını verdiler (Dolma ve

ark 2003) Daha sonra, aynı grup erastin'in, xc⁻ sisteminin güçlü ve seçici bir inhibitörü olduğunu keşfetti (Dixon ve ark 2012). Erastinin doğrudan moleküler hedeflerinden biri mitokondriyal voltaja bağlı anyon kanalıdır (VDAC) (Yagoda ve ark 2007). VDAC2 ve VDAC3'ün Knockdown edildiği, ancak VDAC1'in Knockdown edilmediği durumda, erastin direnci olduğu görülmüştür (Yagoda ve ark 2007). Ayrıca, erastin ER stres yanıtının aktivasyonu ile sistin/glutamat antiporter sistem xc⁻ aktivitesini doğrudan inhibe ederek GSH seviyesini azaltma yeteneğine sahiptir (Dixon ve ark 2014). Bu sürecin, ferroptoz sırasında ROS birikimini hızlandırdığı düşünülmektedir (Dixon ve ark 2014).

3.1.1.2. Sulfasalazin (SAS)

Sulfasalazin, bir anti-inflamatuar ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Romatoid artrit için birinci basamak tedavi olarak tıbbi kullanım için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Chande ve ark 2013). SAS, sistem xc⁻ 'yi erastinlere benzer şekilde inhibe ederek ferroptozu tetikler. Bununla birlikte, SAS, erastinlerle karşılaştırıldığında, çok daha düşük etkili bir bileşiktir (bazı erastin türleri, SAS'tan yaklaşık 1000 kat daha etkilidir). SAS'ın bir dizi kanser hücre hattında (HT-1080, Calu-1, 143B, BJeLR, BJeHLT) ferroptozu indükleyebildiği gösterilmiştir (Dixon ve ark 2014). SAS, gliomaya karşı diğer hemoterapötiklerin terapötik etkinliğini güçlendirmek için kombine bir terapi olarak da kullanılmıştır (Sehm ve ark 2016).

3.1.1.3. Sorafenib

Bir multi-kinaz inhibitörü olan sorafenib, şu anda gelişmiş hepatoselüler karsinom (HCC) formları için genel sağkalım açısından kanıtlanmış etkinliği olan tek sistemik tedavidir (Llovet ve ark 2008). Sorafenib sistem xc⁻ üzerinde erastin benzeri inhibitör etki göstermektedir (Dixon ve ark 2014). Sorafenib analogu üzerinde yapılan letal aktivite analizilerine göre sorafenib'in sistem xc⁻ üzerindeki inhibitör etkisinden iki temel mekanizmanın sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan ilki sistem xc⁻ aktivitesi için gerekli kinazları etkisiz hale getirerek etkinlik göstermesi iken, ikincisi sorafenib'e duyarlı kinazlara benzer bir bağlanma bölgesi ile kinaz olmayan hedefle etkileşime girmesidir. (Dixon ve ark 2014).

3.1.2. GPX4 inhibisyonu

Ökaryotlarda en önemli antioksidan savunma eksenini ribozomal olmayan tripeptit GSH'ya bağlıdır. Bu ekseninde önemli bir rol oynayan GSH ve oksitlenmiş şekli olan glutatyon disülfid (GSSG) geçiş yapabilmekte ve bu özelliği GSH'ın redoks biyokimyasal reaksiyonlarına katılmasını sağlamaktadır. GPX'ler, peroksitleri (örn., R-OOH) karşılık gelen alkollerine (R-OH) indirmek için bir kofaktör olarak GSH'yi kullanan, böylece geçiş metaline bağlı toksik radikal oluşumunu sınırlayan ve evrimsel olarak yüksek oranda korunmuş enzimlerdir (örn. RO•)(Margis ve ark 2008). GPX4 ferroptotik hücre ölümünü engellemede merkezi bir düzenleyici olarak, baskın bir rol oynar. GPX4, lipid peroksitleri, lipid alkollere indirgenmesini katalizlemek için bir yardımcı substrat olarak GSH'yi kullanır, böylece ferroptozis sürecinde sitozolik ROS'tan daha kritik olduğu düşünülen lipid peroksit birikimini sınırlar (Angeli ve ark 2014). Hücresel sistein ve GSH seviyeleri normal olsa bile GPX4 inaktive edilerek ferroptozis indüklenebilir (Gao ve ark 2016).

3.1.2.1.RSL3

RSL3(stereokimyasal konfigürasyonu belirtmek için [1S,3R]-RSL3 olarak da bilinir) ve bildirilen diğer bir dizi bileşik GPX4'ün doğrudan inhibisyonu yoluyla hareket eder (Yang ve ark 2014). RSL3, GPX4'ün nükleofilik aktif bölge selenositini ile kovalent olarak etkileşime girer ve enzimatik aktivitesini inhibe ederek, lipid onarım işlevinin kaybına neden olur. Sonuç olarak lipid peroksitler birikir ve hücre ferroptozise sürüklenir (Yang ve ark 2016).

Caspasein-dependent lethal 56 (CIL56) ve ferroptozis inducing 56 (FIN56), apoptotik olmayan hücre ölüm mekanizmalarının sistematik bir araştırmasından keşfedilen küçük moleküllerdir (Shimada ve ark 2016). CIL56 ve FIN56 ile indüklenecek hücre ölümüne lipid ROS üretimi eşlik eder; E vitamini ve demir şelatörleri, bu bileşiklerin neden olduğu hücre ölümünü baskıladığı grülmüştür (Shimada ve ark 2016), bu da onların ferroptozis indükleyicileri olduklarını doğrular niteliktedir. FIN56 ile tedavi edilen hücreler GSH seviyelerini korumuştur, bu da, erasti'nin mekanizmasından farklı olarak FIN56'nın bir sistem x_c^- inhibitörü olmadığını gösterir. Bunun yerine, FIN56 tedavisi, translyasyon sonrası bozunma yoluyla GPX4

proteininin kaybına neden olduğu ve koenzim Q10 gibi mevalonattan türetilen lipofilik antioksidanların üretimini bloke ettiği görülmüştür. FIN56 yalnızca bir ferroptoz indükleyicisi olarak hareket ederken, CIL56 ayrıca daha yüksek konsantrasyonlarda ferroptotik olmayan ve ACC1'e (asetil-CoA karboksilaz alfa) bağımlı bir mekanizmayı aktive eder (Dixon ve ark 2015).

3.1.3. Diğer inhibitörler

3.1.3.1. VDAC

Membran porin proteini olarak da bilinen voltaja bağlı anyon kanalları (VDAC'ler), ökaryotik hücrelerde iyon ve metabolitlerin taşınması için kullanılan transmembran kanallardır (Baker ve ark 2004, Graham ve Craigen 2004). Mitokondriyal membranın dış yüzeyinde büyük miktarlarda VDAC dağıtılmış vaziyette bulunmaktadır. Erastin, membran geçirgenliğini değiştirmek ve NADH'nin oksidasyonunu yavaşlatmak için mitokondriyal dış zar üzerinde VDAC2 ve VDAC3 ile bağlanabilir (Yagoda ve ark 2007, DeHart ve ark 2018). Ayrıca erastin, kanalların iyon seçiciliğini değiştirerek yalnızca katyonların mitokondriye girmesine neden olur (Yagoda ve ark 2007). Bu olayları takiben mitokondriyal işlev bozukluğuna ve sonuçta oksidasyona bağlı apoptotik olmayan hücre ölümüne, yani ferroptozise yol açan oksidan salınımına neden olur (Yagoda ve ark 2007).

3.1.3.2. P53

Yapılan çalışmalar P53'ün P53-SLC7A11P53 eksenini üzerinden SLC7A11 ekspresyonunu baskılayabileceğini, böylece sistin alımını engelleyerek ferroptozis oluşumunu teşvik edebileceğini göstermiştir. P53'ün etkisi, apoptozis, nekrozis ve otofajiye özgü inhibitörler yerine ferroptozis inhibitörleri tarafından bloke edilebilir. Ek olarak, P53 hücre içi ROS seviyesini artırır ve ROS kaynaklı stres tepkisini tetikler, sonuçta tümör hücrelerinin ferroptozise duyarlılığını artırır (Jiang ve ark 2015, Jiang ve ark 2015).

3.1.3.3. Artemisinin(ART)

Bir antimalaryal olarak bilinen ART'nin demir ile arasındaki etkileşim, ROS üretiminin artmasına ve dolayısıyla sıtma parazitlerinin ölümüne yol açtığı bildirilmektedir (Pandey ve ark 1999). Güncel çalışmalar, ART'nin, ferröz demir veya transferrin, lizozomlar ve otofagozomlar

tarafından ferritinin bozulmasını hızlandırdığını bildirmektedir. Bunun sonucu olarak hücre içi demir metabolizmasının dengesizliğine yol açarak, lipid peroksidlerin ve oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (Chen ve ark 2020).

3.2. Ferroptosis inhibitörleri

Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar da dahil olmak üzere antioksidan sistem, serbest radikalleri stabilize ederek veya devre dışı bırakarak hücrelerdeki oksidatif stresi azaltabilir. GSH, CoQ10, BH4 gibi antioksidan ve membran onarım sistemleri kombinasyonu, hücrelerin ferroptoz dahil hücre ölümü çeşitlerine karşı bir savunma mekanizması olarak çalışır ve bu hücre ölümü çeşitlerini inhibe edebilirler. Ayrıca ferroptozisin ferrostatin-1 ve liproxstatin-1 gibi güçlü ve seçici küçük molekülü inhibitörleri bulunmaktadır.

3.2.1. Ferrostatin-1

Ferrostatin-1 ferroptozisin güçlü ve seçici küçük molekülü bir inhibitörüdür (Dixon ve ark 2012, Skouta ve ark 2014) Ferrostatin-1 ve analogları (ferrostatinler) çeşitli nörodejenerasyon modellerinde (Dixon ve ark 2012, Skouta ve ark 2014, Kabiraj ve ark 2015), akut böbrek hasarında (Linkermann ve ark 2014, Martin-Sanchez ve ark 2017), intraserebral kanamada (Li ve ark 2017), ve diğer dejeneratif durumlarda ferroptozisi önlediği gözlemlenmiştir (Skouta ve ark 2014). Son zamanlarda yapılan bir çalışma Fer-1'in GPX4 gibi fenton reaksiyonu sonucu oluşan radikalleri inhibe ettiğini ve bu şekilde oksidatif stresi azaltarak ferroptozisi engellediğini ileri sürmüştür (Miotto ve ark 2020).

3.2.2. Liproxstatin-1

Liproxstatin-1, GPX4^{-/-} hücrelerinde ROS birikimini ve hücre ölümünü önlediği bildirilmektedir (Angeli ve ark 2014). Liproxstatin-'in, ip uygulanması farelerde iskemi/reperfüzyonun neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Angeli ve ark 2014). Yapılan güncel bir çalışmada Lip-1'in subaraknoid hemoraji sonucu oluşan sinirsel dejenerasyonları, doza ve tekrara (10mg/kg) bağlı olarak engellediği gözlemlenmiştir (Cao ve ark 2021).

3.2.3. GSH

Glutasyon (γ -L-glutamil-L-sisteinilglisin, GSH) hücreleri oksidatif strese karşı savunan non-protein tiyol olarak bilinir. Tüm memeli dokularında 1-10 mM konsantrasyonlarda (karaciğerdeki en yüksek konsantrasyon) bulunan bir tripeptittir (Ookhtens ve Kaplowitz 1998). GSH ve oksitlenmiş glutasyon (GSSG), hücrelerde oksidasyon seviyesini kontrol etmek için hücre içinde çoğunlukla sitozolde bulunurken, geri kalan kısmı mitokondri gibi bazı organelerde bulunmaktadır. Aynı zamanda GSH, ROS'u ortadan kaldırmak gibi birçok biyolojik sürece katılır (Sies 1999, Wu ve ark 2004). Ferroptozis'in inhibasyonu için normal biyolojik süreçte ROS'un temizlenmesi hayati önem taşıdığından, GSH'nin varlığı oldukça önemlidir. GSH, ROS'u azaltmak amacıyla bir tripeptit antioksidan ve GPX4'ün bir kofaktörü olarak çalışabilir. GSH'nin tükenmesi sonucunda hücreler, açığa çıkan ROS'u azaltamaz ve ferroptozise karşı daha duyarlı hale gelirler (Yant ve ark 2003, Lu 2009).

3.2.4. CoQ10

Koenzim Q10 (CoQ10), insan vücudunda doğal olarak bulunan vitamin benzeri endojen olarak üretilen bir izoprenil benzokinon bileşiğidir, en yüksek seviyede bulunduğu yerler kalp, karaciğer, böbrek ve pankreasır (Hernández-Camacho ve ark 2018). CoQ10 oksitlenmiş (ubikinon) ve indirgenmiş (ubiquinol) olarak iki formda bulunur. Mitokondrinin etkili işlevi, L-karnitin, a-lipoik asit ve CoQ10 gibi çeşitli kofaktörlere bağlıdır (Pagano ve ark 2014). CoQ10, sadece mitokondriyal solunum zincirini desteklemekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli membran yapılarındaki serbest radikalleri nötralize ederek güçlü bir antioksidan görevi görür (Teran ve ark 2018). Güçlü bir antioksidan görevi görmesi nedeniyle CoQ10 sadece apoptozisi (Chen ve ark 2011) değil, aynı zamanda ferroptozisi de inhibe edebilir. (Shimada ve ark 2016).

3.3.5. BH4

Tetrahidrobiopterin (BH4), triptofan hidroksilaz, fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz, nitrik oksit (NO) sentaz ve gliseril eter mono-oksijenaz gibi çeşitli enzimler için kofaktör olarak kullanılabilen doğal bir besindir (Werner ve ark 2011). Fonksiyonel olarak BH4, 5-hidroksitriptamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin ve melatonin gibi bazı nörotransmitterlerin

biyosentezinde yer alır (Werner ve ark 2011). Eksojen dopamin veya melatoninin çeşitli hücrelerde erastin veya demir kaynaklı ferroptozisi baskıladığı gösterilmiştir (NaveenKumar ve ark 2019).

4. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE FERROPTOZİS

Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bazı kan (hemokromatoz), beyin (inme ve intraserebral kanama) ve nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı) belirli bölgelerde dokularda lokal demir birikimi ile karakterizedir (Ayton ve Lei 2014, Wang ve ark 2017, Bao ve ark 2021). Demir uzaklaştırma yeteneğinin olmaması veya kontrolsüz demir birikimi, demir dishomeostazisine, hücrelerde Fenton reaksiyonları ile bol miktarda ROS oluşumuna ve nihayetinde hücreleri ferroptozise sürükleyecek olan katastrofik oksidatif strese yol açmaktadır (Lane ve ark 2018). Demirin kontrolsüz birikmesi, ROS miktarının artması ve ferroptozis ile sonuçlanan bu zincirin kırılabilmesi amacıyla ferroptoz inhibitörlerinin bu hastalıklar üzerinde terapötik etkileri umut vaatmektedir.

2012'de ferroptozis kavramı ortaya atılmadan önce, nörodejeneratif hastalıkların apoptozis adı verilen programlı hücre ölümü kaynaklı olduğu düşünölmekteydi. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar Alzheimer hastalığı (AD) ve Parkinson hastalığı (PD) gibi nörodejeneratif hastalıkların, beyindeki demir homeostazının düzensizliği ve aşırı ROS ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Lewerenz ve ark 2018).

4.1. Alzheimer

Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan AD için en önemli neden yaşlılıktır. Yaşlanma sürecinde beyindeki demir hemoastazisi bozulmaya başlar ve demir birikim artar. Oksidatif stres ve nöron ölümü ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda normal yaşlılık sürecine göre beyin de demir birikimi daha ciddidir (Hare ve ark 2013, Ward ve ark 2014). Gerçekten de, GPX dahil olmak üzere azaltılmış endojen antioksidan sistemler ile beyin demir miktarındaki düzensizlik, AD patolojisi ile yakından bağlantılıdır (Derry ve Kent 2017). AD'nin ilerlemesi ve bunun sonucunda oluşan bilişsel gerileme ile beyindeki demir seviyesindeki artış arasında pozitif bir koralasyon bulunmuştur (Ayton ve ark 2017). Ap peptidinin β -kırıklı gruplarının hücre dışı birikmesi, yaşlılık plakları oluşturması, hiperfosforile

tau proteininin, hücre içi kümeleri ve nörofibriler yumaklar oluşturması AD'nin nöropatolojik ayırt edici özellikleri arasında yer alır (Morris ve Nagy 2004). Yüksek A β plak yüküne eşlik eden hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda, AD riskini artıran kortikal demir miktarlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(Hare ve ark 2013, Van Bergen ve ark 2016, Lupton ve ark 2017).

Beynin enerji ihtiyacı diğer organlara kıyasla daha fazla olduğundan enerji metabolizması daha yüksek seviyelerde çalışmakta ve yüksek seviyelerde ROS üretmektedir. Bu sebeple beyin oksidatif strese daha duyarlıdır(Dringen 2000). Ayrıca nöronlar, düşük antioksidan savunma sistemleri nedeniyle oksidatif strese karşı daha hassastırlar (Dringen 2000). Oksidatif stres, AD'nin önemli bir patolojik mekanizmasıdır (Thapa ve Carroll 2017, Copley ve ark 2018). Demir, metabolik reaksiyonlar için temel bir kofaktördür, ancak demir aynı zamanda ROS üretebilir ve aynı mikro çevrede oksidatif strese neden olabilir (Pilo ve Angelucci 2018). Gerçekten de, demir kaynaklı oksidatif stres doğrudan yıkıcı DNA, lipid ve protein hasarına neden olarak hücre ölümüne yol açar (Liu ve ark 2018). Son yıllarda yapılan araştırmalar nonapoptotik bir hücre ölümü olan ferroptozisde demirin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. AD görülen hastaların beyinlerinde lipid peroksidasyonu ile demir dishomeostazisi ve birikimi olduğu gözlemlenmiştir (Smith ve ark 2010, Choi ve ark 2021). Bu bilgiler ışığında Ferroptozun AD'nin nöronal kaybına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Masaldan ve ark 2019). Hücre içi aşırı demir birikmesi ile karakterize edilen ferroptozis, AD'nin patolojik mekanizmasını anlamak ve bize yeni terapötik bakış açısı sağlamasından dolayı önemlidir (Nikseresht ve ark 2019, Weiland ve ark 2019).

4.2. Parkinson

En yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olan parkinson, substantia nigra'da dopaminerjik nöronların kaybı ve sitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimciklerinin, yani Lewy cisimciklerinin oluşumu ile karakterizedir(Hornykiwicz 2008). Günümüzde, substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların lipid peroksidasyonunun, PD patogenezinde önemli bir role sahip olduğuna inanılmaktadır (Burbulla ve ark 2017). Substantia nigra nöronlarında yüksek serbest demir seviyeleri, lipid

peroksit üretimi ve ROS birikimi, PD hastalarında önemli patolojik bulgular olarak tespit edilmiştir (Medeiros ve ark 2016, Weng ve ark 2018). Memeli modellerinde, çeşitli çalışmalar demir şelatörlerinin PD'de nöronal hasara karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir (Kaur ve ark 2003, Ayton ve ark 2013, Lei ve ark 2015). 2014 yılında, bir demir şelatörü olan deferipron (DFP) ile ilgili klinik çalışmalar, demir giderici tedavinin hastalardaki demir seviyelerini azaltarak erken PD hastalarının motor semptomlarını hafifletebileceğini göstermiştir (Devos ve ark 2014). Kan-beyin bariyerini geçebilen demir şelatörü VK28 veya türevi M30, PD fare modellerinde önemli nöroprotektif etkiler sağladığı bildirilmektedir (Avramovich-Tirosh ve ark 2010). Bunun yanısıra, PD ile ilgili genetik çalışmalar, SNCA geni tarafından kodlanan PD işaretleyici a-sinükleinin, demir ve demir iyonları ile güçlü bir şekilde bağlandığını göstermiştir (Peng ve ark 2010, Febbraro ve ark 2012). Demir iyonlarının bu iki formunun in vitro olarak a-sinüklein agregasyonunu hızlandırdığı ve demir şelatörlerinin bu fenomeni önemli ölçüde engelleyebildiği gösterilmiştir (Hashimoto ve ark 1999, Davies ve ark 2011). Örneğin, deferoksamin (DFO), HEK293 hücrelerini tedavi etmek için kullanılabilir, bu da demir eksikliğinin a-sinüklein ekspresyonunu engelleyebileceğini ve hücrelerde PD benzeri değişiklikleri önleyebileceğini kanıtlar niteliktedir (Febbraro ve ark 2012).

4.3. Huntington

Son zamanlarda, kalıtsal bir nörodejeneratif bozukluk olan Huntington hastalığının (HD) da ayrılmaz bir şekilde ferroptoz ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Alzheimer ve Parkinson hastalıklarına benzer şekilde Huntington hastalığı da lipid peroksidasyonu, GSH metabolizması ve demir birikiminde anormal demir birikimiyle ilişkilidir (Paul ve ark 2014). mN90Q73 HD fare modelinin kortikal striatal beyin bölümlerinde (Skouta ve ark 2014) ve beyin omurilik sıvısında (Reddy ve Shirendeb 2012) artan lipid peroksidasyonu tespit edilmiş ve 3-nitropropionik asit (3-NP) ile indüklenen HD fareler, striatum, korteks ve hipokampusta GSH ve GSH-S-transferazda bir azalma göstermiştir (Kumar ve ark 2010). Ayrıca artan demir seviyesi, striatum hacmini azaltır ve nörodejenerasyona katkıda bulunur (Van Bergen ve ark 2016). Buna karşılık, deferoksaminin (DFO) intraserebroventriküler

uygulanması, R6/2HD farelerde striatal patolojiyi ve motor fenotipi iyileştirir (Chen ve ark 2013).

4.4. İskemik reperfüzyon

İskemi/reperfüzyon (I/R), çok sayıda hastalık durumunda ortaya çıkan patolojik bir olaydır. I/R sonuçları zararlı hücrel hasara neden olabilen iki önemli olaydan oluşur. İlk önemli olay olan iskemi, genellikle bir emboli tarafından arteriyel kan akımı içinde tıkanmanın bir sonucu olarak bir organa kan akımının kısıtlanması anlamına gelir. İskemik olaylar hemen hemen her zaman hücrel metabolik dengesizlikler ve zararlı hipoksi ile ilişkilidir (Carden ve Granger 2000). İkinci önemli olay, etkilenen iskemik bölgeye kan akışının ve reoksijenasyonun reperfüzyonu veya restorasyonudur, bu da aşırı doku bozulmasına neden olabilir ve yıkıcı inflamatuvar yanıtları başlatabilir (Yellon ve Hausenloy 2007, Eltzschig ve Eckle 2011). İskemi/reperfüzyon hasarı (IRI), özellikle kalp travması sonrası olmak üzere çok sayıda hastalık durumunun patolojisine önemli bir katkıda bulunur. Ayrıca IRI, organ naklinin iyileşmesini geciktirebilir ve tedavi gören hastanın iyileşmesini engelleyebilir. IRI'nin rolü birçok organda araştırılmıştır. Bununla birlikte, çoğu araştırma kalbe (Yellon ve Hausenloy 2007), beyine (Hanson ve ark 2009) ve böbreklere (Angeli ve ark 2014) odaklanmıştır.

4.4.1. Beyin

İnme sonrası beynin fizyolojik işlevleri, oksidatif strese karşı artan hassasiyete neden olur. Beyin, metabolik aktiviteyi ve nöronal homeostazi sürdürmek için sürekli yüksek seviyelerde ATP üretimine ihtiyaç duyulmasına rağmen (Bélanger ve ark 2011) I/R'de ATP üretimi engellenir. Ek olarak, beyin diğer organlara kıyasla iskemik koşullar altında mitokondriyal metabolizmanın daha zararlı yan ürünlerini de biriktirir (Cardoso ve ark 2017). Ayrıca nöronal membranlar, kolayca oksitlenen PUFA'lar açısından zengindir (Conrad ve Pratt 2019). Buna göre, beyindeki antioksidan üretimi sıkı bir şekilde düzenlenir ve dengelenir. I/R koşulları altında, hem hastalarda hem de deneysel serebral iskemi hayvan modellerinde etkilenen beyin bölgelerinde demir birikimi gözlemlenmiş (Dietrich ve Bradley Jr 1988, Ding ve ark 2011, Park ve ark 2011, Fang ve ark 2013), nöronal hasar ve ölümünde önemli rol oynadığı ifade edilmektedir (Kondo ve ark 1995, Kondo ve ark 1997, Castellanos ve ark 2002). Tutarlı bir şekilde, demir şelasyon tedavisinin

deneysel IRI kemirgen hayvan modellerinin beyinlerinde gözlemlenen hücresel hasarı azalttığı gösterilmiştir (Patt ve ark 1990, Hanson ve ark 2009).

4.4.2. Kalp

Kardiyovasküler hastalık, tüm hastalıklar arasında dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilir (Stamenkovic ve ark., 2019). Ölümcül reperfüzyon hasarı olarak da bilinen miyokardiyal reperfüzyon hasarı, reperfüzyondan hemen önce canlı olan kardiyak miyositlerin ölümüyle sonuçlanır (Park ve Lucchesi 1999). Canlı kardiyak miyositlerin reperfüzyon üzerine yok edilmesi, optimal olarak kontrol edilen miyokardiyal reperfüzyonda bile ölüm veya kalp yetmezliği oranının hala yüksek olmasını sağlar (Yellon & Hausenloy, 2007). Klinik çalışmalar, rezidüel miyokardiyal demirin, reperfüzyondan sonra yetersiz sol ventrikül yeniden şekillenmesi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (Bulluck ve ark., 2016). Artan kanıtlar, mitokondride GPx4'ün mitokondriye özgü aşırı ekspresyonunun, I/R'yi takiben kardiyak disfonksiyonu hafiflettiğini göstermektedir (Dabkowski ve diğerleri, 2008). GSH üretim yolunun bir bileşeni olan glutaminolizin inhibisyonu, ferroptozu bloke ederek I/R ile ilişkili kalp hasarını da azaltabilir (Gao ve diğerleri, 2015). Rapamisinin kardiyak mekanik hedefi (mTOR), kalbi IRI'ye karşı korur (Aoyagi ve diğerleri, 2012), aşırı demir ve ferroptozu karşı koruyucu etkiler gösterdiği bulunmuştur (Baba ve diğerleri, 2018). Ferrostatin-1 ve demir şelasyonu, hem akut hem de kronik I/R tarafından indüklenen kalp yetmezliğini iyileştirebileceği düşünülmektedir (Fang ve diğerleri, 2019).

4.4.3. Böbrek

Patofizyolojik renal I/R yaralanmaları arasında renal tübüler hasar, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon bulunur. Akut böbrek hasarının (AKI) başlangıcındaki olaylar, renal tübüler epitel hücre hasarı ve hasarı takiben hücre ölümüdür (Linkermann ve ark 2014). Son yıllarda, renal I/R hasarında hücrede oksidatif stres ve aşırı demir birikimi nedeniyle ferroptozisin rolü araştırılmıştır. AKI'de ferroptozun patofizyolojik önemi olduğu öne sürülmüştür (Dixon ve ark 2012, Linkermann ve ark 2014, Xie ve ark 2016, Yang ve Stockwell 2016). Renal I/R hasarı olan farelerde, iskemiden 15 dakika önce ferostatın 1 veya üçüncü kuşak ferostatın 16-86 uygulaması, böbrek hasarı, serum kreatinin ve üre miktarının iskemiden 48 saat sonra

azaldığı gözlemlenmiş, sonuç olarak ferroptozisin patogeneizde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür (Linkermann ve ark 2014). I/R hasarı ile indüklenen AKI fare modellerinde, ferroptoz, renal tübüllerin senkron nekrozu ile doğrudan ilişkilidir (Xie ve ark 2016). Ding et al. I/R'nin miR-182-5p ve miR-378a-3p'nin yukarı regülasyonunu indüklediğini ve GPX4 ve SLC7A11'i aşağı regüle ederek renal hasarda ferroptozu indüklediğini bildirmiştir (Ding ve ark 2020). Son çalışmalar, ferroptozun renal I/R hasarında önemli bir rol oynadığını ileri sürmüştür; bununla birlikte, ferroptozun kesin mekanizmasının daha fazla araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Angeli JPF, Schneider M, Proneth B, Tyurina YY, Tyurin VA, Hammond VJ, Herbach N, Aichler M, Walch A, Eggenhofer E, 2014. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature cell biology*, 16, 12, 1180-91.
- Avramovich-Tirosh Y, Bar-Am O, Amit T, Youdim M, Weinreb O, 2010. Up-regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-target genes in cortical neurons by the novel multifunctional iron chelator anti-Alzheimer drug, M30. *Current Alzheimer Research*, 7, 4, 300-6.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S, 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Ayton S, Fazlollahi A, Bourgeat P, Raniga P, Ng A, Lim YY, Diouf I, Farquharson S, Fripp J, Ames D, 2017. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain*, 140, 8, 2112-9.
- Ayton S, Lei P, 2014. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *BioMed research international*, 2014.
- Ayton S, Lei P, Duce JA, Wong BX, Sedjahtera A, Adlard PA, Bush AI, Finkelstein DI, 2013. Ceruloplasmin dysfunction and therapeutic potential for Parkinson disease. *Annals of neurology*, 73, 4, 554-9.
- Baker MA, Lane DJ, Ly JD, De Pinto V, Lawen A, 2004. VDAC1 is a transplasma membrane NADH-ferricyanide reductase. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 6, 4811-9.
- Bao W-D, Pang P, Zhou X-T, Hu F, Xiong W, Chen K, Wang J, Wang F, Xie D, Hu Y-Z, 2021. Loss of ferroportin induces memory impairment by promoting ferroptosis in Alzheimer's disease. *Cell Death & Differentiation*, 28, 5, 1548-62.
- Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ, 2011. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab.*, 14, 6, 724-38.
- Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y, 2016. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends in biochemical sciences*, 41, 3, 274-86.
- Boonnoy P, Karttunen M, Wong-Ekkabut J, 2017. Alpha-tocopherol inhibits pore formation in oxidized bilayers. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 19, 8, 5699-704.
- Bresgen N, Jaksch H, Bauer HC, Eckl P, Krizbai I, Tempfer H, 2006. Astrocytes are more resistant than cerebral endothelial cells toward geno-and cytotoxicity

- mediated by short-term oxidative stress. *Journal of neuroscience research*, 84, 8, 1821-8.
- Bresgen N, Jaksch H, Lacher H, Ohlenschläger I, Uchida K, Eckl PM, 2010. Iron-mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin-induced cell death. *Free Radical Biology and Medicine*, 48, 10, 1347-57.
- Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, Santos DP, Blanz J, Obermaier CD, Strojny C, 2017. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science*, 357, 6357, 1255-61.
- Cao Y, Li Y, He C, Yan F, Li J-R, Xu H-Z, Zhuang J-F, Zhou H, Peng Y-C, Fu X-J, 2021. Selective ferroptosis inhibitor Liproxstatin-1 attenuates neurological deficits and neuroinflammation after Subarachnoid Hemorrhage. *Neuroscience Bulletin*, 37, 4, 535-49.
- Carden DL, Granger DN, 2000. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology*, 190, 3, 255-66.
- Cardoso BR, Hare DJ, Bush AI, Roberts BR, 2017. Glutathione peroxidase 4: a new player in neurodegeneration? *Mol. Psychiatry*, 22, 3, 328-35.
- Castellanos M, Puig N, Carbonell T, Castillo J, Martinez JM, Rama R, Dávalos A, 2002. Iron intake increases infarct volume after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain research*, 952, 1, 1-6.
- Catalá A, Díaz M, 2016. Impact of lipid peroxidation on the physiology and pathophysiology of cell membranes. *Frontiers in physiology*, 7, 423.
- Chance B, Greenstein DS, Higgins J, Yang C, 1952. The mechanism of catalase action. II. Electric analog computer studies. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 37, 2, 322-39.
- Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK, 2013. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews*, 4.
- Chen C-C, Liou S-W, Chen C-C, Chen W-C, Hu F-R, Wang I-J, Lin S-J, 2011. Coenzyme Q10 reduces ethanol-induced apoptosis in corneal fibroblasts. *PLoS One*, 6, 4, e19111.
- Chen G-Q, Benthani FA, Wu J, Liang D, Bian Z-X, Jiang X, 2020. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis. *Cell Death & Differentiation*, 27, 1, 242-54.
- Chen J, Marks E, Lai B, Zhang Z, Duce JA, Lam LQ, Volitakis I, Bush AI, Hersch S, Fox JH, 2013. Iron accumulates in Huntington's disease neurons: protection by deferoxamine. *PloS one*, 8, 10, e77023.

- Chen X, Yu C, Kang R, Tang D, 2020. Iron Metabolism in Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1089.
- Choi D-H, Kwon K-C, Hwang D-J, Koo J-H, Um H-S, Song H-S, Kim J-S, Jang Y, Cho J-Y, 2021. Treadmill Exercise Alleviates Brain Iron Dyshomeostasis Accelerating Neuronal Amyloid- β Production, Neuronal Cell Death, and Cognitive Impairment in Transgenic Mice Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 58, 7, 3208-23.
- Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM, 2018. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox biology*, 15, 490-503.
- Conrad M, Friedmann Angeli JP, 2015. Glutathione peroxidase 4 (Gpx4) and ferroptosis: what's so special about it? *Molecular & Cellular Oncology*, 2, 3, e995047.
- Conrad M, Pratt DA, 2019. The chemical basis of ferroptosis. *Nature chemical biology*, 15, 12, 1137-47.
- Davies P, Moualla D, Brown DR, 2011. Alpha-synuclein is a cellular ferrireductase. *PloS one*, 6, 1, e15814.
- Day AM, Brown JD, Taylor SR, Rand JD, Morgan BA, Veal EA, 2012. Inactivation of a peroxiredoxin by hydrogen peroxide is critical for thioredoxin-mediated repair of oxidized proteins and cell survival. *Mol. Cell*, 45, 3, 398-408.
- DeHart DN, Fang D, Heslop K, Li L, Lemasters JJ, Maldonado EN, 2018. Opening of voltage dependent anion channels promotes reactive oxygen species generation, mitochondrial dysfunction and cell death in cancer cells. *Biochemical pharmacology*, 148, 155-62.
- Derry PJ, Kent TA, 2017. Correlating quantitative susceptibility mapping with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Brain*, 140, 8, 2069-72.
- Devos D, Moreau C, Devedjian JC, Kluza J, Petrault M, Laloux C, Jonneaux A, Ryckewaert G, Garçon G, Rouaix N, 2014. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxidants & redox signaling*, 21, 2, 195-210.
- Dietrich R, Bradley Jr W, 1988. Iron accumulation in the basal ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children. *Radiology*, 168, 1, 203-6.
- Ding C, Ding X, Zheng J, Wang B, Li Y, Xiang H, Dou M, Qiao Y, Tian P, Xue W, 2020. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury. *Cell death & disease*, 11, 10, 1-14.
- Ding H, Yan C-Z, Shi H, Zhao Y-S, Chang S-Y, Yu P, Wu W-S, Zhao C-Y, Chang Y-Z, Duan X-L, 2011. Hepcidin is involved in iron regulation in the ischemic brain. *PLoS One*, 6, 9, e25324.

- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, 2012. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149, 5, 1060-72.
- Dixon SJ, Patel DN, Welsch M, Skouta R, Lee ED, Hayano M, Thomas AG, Gleason CE, Tatonetti NP, Slusher BS, 2014. Pharmacological inhibition of cystine–glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis. *elife*, 3, e02523.
- Dixon SJ, Winter GE, Musavi LS, Lee ED, Snijder B, Rebsamen M, Superti-Furga G, Stockwell BR, 2015. Human haploid cell genetics reveals roles for lipid metabolism genes in nonapoptotic cell death. *ACS chemical biology*, 10, 7, 1604-9.
- Doll S, Conrad M, 2017. Iron and ferroptosis: A still ill-defined liaison. *IUBMB life*, 69, 6, 423-34.
- Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR, 2003. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer cell*, 3, 3, 285-96.
- Dringen R, 2000. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in neurobiology*, 62, 6, 649-71.
- Eltzschig HK, Eckle T, 2011. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature medicine*, 17, 11, 1391-401.
- Fang K-M, Cheng F-C, Huang Y-L, Chung S-Y, Jian Z-Y, Lin M-C, 2013. Trace element, antioxidant activity, and lipid peroxidation levels in brain cortex of gerbils after cerebral ischemic injury. *Biological trace element research*, 152, 1, 66-74.
- Febbraro F, Giorgi M, Caldarola S, Loreni F, Romero-Ramos M, 2012. α -Synuclein expression is modulated at the translational level by iron. *Neuroreport*, 23, 9, 576-80.
- Feng H, Stockwell BR, 2018. Unsolved mysteries: How does lipid peroxidation cause ferroptosis? *PLoS Biol.*, 16, 5, e2006203.
- Frazer DM, Anderson GJ, 2014. The regulation of iron transport. *Biofactors*, 40, 2, 206-14.
- Fujii J, Kobayashi S, Homma T, 2019. Regulation of Ferroptosis Through the Cysteine-Glutathione Redox Axis. In: *Ferroptosis in Health and Disease*. Eds: Springer, p. 197-213.
- Galluzzi L, Bravo-San Pedro J, Vitale I, Aaronson S, Abrams J, Adam D, Alnemri E, Altucci L, Andrews D, Annicchiarico-Petruzzelli M, 2015. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death & Differentiation*, 22, 1, 58-73.

- Galluzzi L, Maiuri M, Vitale I, Zischka H, Castedo M, Zitvogel L, Kroemer G, 2007. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell death and differentiation*, 14, 7, 1237.
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, Alnemri ES, Altucci L, Amelio I, Andrews DW, 2018. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, 25, 3, 486-541.
- Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X, 2016. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell research*, 26, 9, 1021-32.
- Gaschler MM, Andia AA, Liu H, Csuka JM, Hurlocker B, Vaiana CA, Heindel DW, Zuckerman DS, Bos PH, Reznik E, 2018. FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation. *Nature chemical biology*, 14, 5, 507-15.
- Gaschler MM, Stockwell BR, 2017. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 482, 3, 419-25.
- Graham BH, Craigen WJ, 2004. Genetic approaches to analyzing mitochondrial outer membrane permeability. *Current topics in developmental biology*, 59, 87-118.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U, 2014. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 15, 11, 4405-9.
- Hanson LR, Roeytenberg A, Martinez PM, Coppes VG, Sweet DC, Rao RJ, Marti DL, Hoekman JD, Matthews RB, Frey WH, 2009. Intranasal deferoxamine provides increased brain exposure and significant protection in rat ischemic stroke. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 330, 3, 679-86.
- Harayama T, Riezman H, 2018. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nature reviews Molecular cell biology*, 19, 5, 281-96.
- Hare DJ, Ayton S, Bush AI, Lei P, 2013. A delicate balance: iron metabolism and diseases of the brain. *Front. Aging Neurosci.*, 5, 34.
- Harris IS, DeNicola GM, 2020. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol.*, 30, 6, 440-51.
- Hashimoto M, Hsu LJ, Xia Y, Takeda A, Sisk A, Sundsmo M, Masliah E, 1999. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of NACP/ α -synuclein in vitro. *Neuroreport*, 10, 4, 717-21.
- Hernández-Camacho JD, Bernier M, López-Lluch G, Navas P, 2018. Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. *Front. Physiol.*, 9, 44.

- Hornykiewicz O, 2008. Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegenerative Diseases*, 5, 3-4, 114-7.
- Ishikawa T, Esterbauer H, Sies H, 1986. Role of cardiac glutathione transferase and of the glutathione S-conjugate export system in biotransformation of 4-hydroxynonenal in the heart. *Journal of Biological Chemistry*, 261, 4, 1576-81.
- Jiang L, Hickman JH, Wang S-J, Gu W, 2015. Dynamic roles of p53-mediated metabolic activities in ROS-induced stress responses. *Cell cycle*, 14, 18, 2881-5.
- Jiang L, Kon N, Li T, Wang S-J, Su T, Hibshoosh H, Baer R, Gu W, 2015. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 520, 7545, 57-62.
- Jiang X, Stockwell BR, Conrad M, 2021. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22, 4, 266-82.
- Kabiraj P, Valenzuela CA, Marin JE, Ramirez DA, Mendez L, Hwang MS, Varela-Ramirez A, Fenelon K, Narayan M, Skouta R, 2015. The neuroprotective role of ferrostatin-1 under rotenone-induced oxidative stress in dopaminergic neuroblastoma cells. *The protein journal*, 34, 5, 349-58.
- Kakhlon O, Cabantchik ZI, 2002. The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes. *Free Radical Biology and Medicine*, 33, 8, 1037-46.
- Kaur D, Yantiri F, Rajagopalan S, Kumar J, Mo JQ, Boonplueang R, Viswanath V, Jacobs R, Yang L, Beal MF, 2003. Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease. *Neuron*, 37, 6, 899-909.
- Killian JA, de Kruijff B, 2004. Nonbilayer lipids affect peripheral and integral membrane proteins via changes in the lateral pressure profile. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1666, 1-2, 275-88.
- Kondo Y, Asanuma M, Nishibayashi S, Iwata E, Ogawa N, 1997. Late-onset lipid peroxidation and neuronal cell death following transient forebrain ischemia in rat brain. *Brain research*, 772, 1-2, 37-44.
- Kondo Y, Ogawa N, Asanuma M, Ota Z, Mori A, 1995. Regional differences in late-onset iron deposition, ferritin, transferrin, astrocyte proliferation, and microglial activation after transient forebrain ischemia in rat brain. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 15, 2, 216-26.
- Kumar P, Kalonia H, Kumar A, 2010. Nitric oxide mechanism in the protective effect of antidepressants against 3-nitropropionic acid-induced cognitive deficit,

- glutathione and mitochondrial alterations in animal model of Huntington's disease. *Behavioural pharmacology*, 21, 3, 217-30.
- Lane DJ, Ayton S, Bush AI, 2018. Iron and Alzheimer's disease: an update on emerging mechanisms. *J. Alzheimers Dis.*, 64, s1, S379-S95.
- Lei P, Ayton S, Appukuttan AT, Volitakis I, Adlard PA, Finkelstein DI, Bush AI, 2015. Clioquinol rescues Parkinsonism and dementia phenotypes of the tau knockout mouse. *Neurobiology of disease*, 81, 168-75.
- Lewerenz J, Ates G, Methner A, Conrad M, Maher P, 2018. Oxytosis/ferroptosis—(Re-) emerging roles for oxidative stress-dependent non-apoptotic cell death in diseases of the central nervous system. *Frontiers in neuroscience*, 12, 214.
- Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, 2013. The cystine/glutamate antiporter system xc⁻ in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 18, 5, 522-55.
- Li Q, Han X, Lan X, Gao Y, Wan J, Durham F, Cheng T, Yang J, Wang Z, Jiang C, 2017. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI insight*, 2, 7.
- Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh B-H, Jung JU, 2006. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nature cell biology*, 8, 7, 688-98.
- Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, Prokai A, Zuchtriegel G, Krombach F, Welz P-S, 2014. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, 47, 16836-41.
- Linkermann A, Stockwell BR, Krautwald S, Anders H-J, 2014. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nature Reviews Immunology*, 14, 11, 759-67.
- Liu J-L, Fan Y-G, Yang Z-S, Wang Z-Y, Guo C, 2018. Iron and Alzheimer's disease: from pathogenesis to therapeutic implications. *Frontiers in neuroscience*, 12, 632.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, De Oliveira AC, Santoro A, Raoul J-L, Forner A, 2008. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 359, 4, 378-90.
- Lu B, Chen XB, Ying MD, He QJ, Cao J, Yang B, 2018. The role of ferroptosis in cancer development and treatment response. *Frontiers in pharmacology*, 8, 992.
- Lu SC, 2009. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30, 1-2, 42-59.

- Lupton MK, Benyamin B, Proitsi P, Nyholt DR, Ferreira MA, Montgomery GW, Heath AC, Madden PA, Medland SE, Gordon SD, 2017. No genetic overlap between circulating Iron levels and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59, 1, 85-99.
- Magtanong L, Ko P-J, To M, Cao JY, Forcina GC, Tarangelo A, Ward CC, Cho K, Patti GJ, Nomura DK, 2019. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state. *Cell chemical biology*, 26, 3, 420-32. e9.
- Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M, 2008. Glutathione peroxidase family—an evolutionary overview. *The FEBS journal*, 275, 15, 3959-70.
- Marnett LJ, 1999. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424, 1-2, 83-95.
- Martin-Sanchez D, Ruiz-Andres O, Poveda J, Carrasco S, Cannata-Ortiz P, Sanchez-Niño MD, Ortega MR, Egido J, Linkermann A, Ortiz A, 2017. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28, 1, 218-29.
- Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C, 2019. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 221-33.
- Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, Bochi GV, Baldissarelli J, Kegler A, Santana D, Chaves CMMBS, Schetinger MRC, Moresco RN, 2016. Iron and oxidative stress in Parkinson's disease: an observational study of injury biomarkers. *PLoS One*, 11, 1, e0146129.
- Mezzaroba L, Alfieri DF, Simão ANC, Reiche EMV, 2019. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, 74, 230-41.
- Miotto G, Rossetto M, Di Paolo ML, Orian L, Venerando R, Roveri A, Vučković A-M, Travain VB, Zaccarin M, Zennaro L, 2020. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1. *Redox biology*, 28, 101328.
- Morris G, Nagy Z, (2004). Alzheimer's disease In: Esiri MM, Lee VM-Y, Trojanowsky JQ, editors, *The Neuropathology of Dementia*. 2nd ed. UK: Cambridge University Press.
- Mou Y, Wang J, Wu J, He D, Zhang C, Duan C, Li B, 2019. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. *Journal of hematology & oncology*, 12, 1, 1-16.
- Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ, 2014. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.*, 53, 124-44.

- NaveenKumar SK, Hemshekhar M, Kemparaju K, Girish KS, 2019. Hemin-induced platelet activation and ferroptosis is mediated through ROS-driven proteasomal activity and inflammasome activation: Protection by Melatonin. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865, 9, 2303-16.
- Nikseresht S, Bush AI, Ayton S, 2019. Treating Alzheimer's disease by targeting iron. *British journal of pharmacology*, 176, 18, 3622-35.
- Nordberg J, Arnér ES, 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 31, 11, 1287-312.
- Okazaki Y, Saito K, 2014. Roles of lipids as signaling molecules and mitigators during stress response in plants. *The Plant Journal*, 79, 4, 584-96.
- Ookhtens M, Kaplowitz N. Role of the liver in interorgan homeostasis of glutathione and cyst (e) ine. *Seminars in liver disease*, 313-29.
- Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, Cordero MD, d'Ischia M, Gadaleta MN, Pallardó FV, Petrović S, Tiano L, Zatterale A, 2014. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *International journal of molecular sciences*, 15, 11, 20169-208.
- Pandey AV, Tekwani BL, Singh RL, Chauhan VS, 1999. Artemisinin, an endoperoxide antimalarial, disrupts the hemoglobin catabolism and heme detoxification systems in malarial parasite. *Journal of biological chemistry*, 274, 27, 19383-8.
- Park JL, Lucchesi BR, 1999. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *The Annals of thoracic surgery*, 68, 5, 1905-12.
- Park UJ, Lee Y, Won SM, Lee JH, Kang S-H, Springer JE, Lee YB, Gwag BJ, 2011. Blood-derived iron mediates free radical production and neuronal death in the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia in rat. *Acta neuropathologica*, 121, 4, 459-73.
- Patt A, Horesh IR, Berger EM, Harken AH, Repine JE, 1990. Iron depletion or chelation reduces ischemia/reperfusion-induced edema in gerbil brains. *Journal of pediatric surgery*, 25, 2, 224-8.
- Paul BD, Sbodio JI, Xu R, Vandiver MS, Cha JY, Snowman AM, Snyder SH, 2014. Cystathionine γ -lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*, 509, 7498, 96-100.
- Peng Y, Wang C, Xu HH, Liu Y-N, Zhou F, 2010. Binding of α -synuclein with Fe (III) and with Fe (II) and biological implications of the resultant complexes. *Journal of inorganic biochemistry*, 104, 4, 365-70.

- Persson HL, Yu Z, Tirosch O, Eaton JW, Brunk UT, 2003. Prevention of oxidant-induced cell death by lysosomotropic iron chelators. *Free Radical Biology and Medicine*, 34, 10, 1295-305.
- Pietrangelo A, 2000. Iron, friend or foe? "Freedom" makes the difference. *Journal of Hepatology*, 32, 5, 862-4.
- Pilo F, Angelucci E, 2018. A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Reviews*, 32, 1, 29-35.
- Reddy PH, Shirendeb UP, 2012. Mutant huntingtin, abnormal mitochondrial dynamics, defective axonal transport of mitochondria, and selective synaptic degeneration in Huntington's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822, 2, 101-10.
- Reddy RD, Yao JK, 1996. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 55, 1-2, 33-43.
- Sarma AD, Mallick AR, Ghosh A, 2010. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 1, 3, 185-92.
- Schweichel JU, Merker HJ, 1973. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*, 7, 3, 253-66.
- Sehm T, Fan Z, Ghoochani A, Rauh M, Engelhorn T, Minakaki G, Dörfler A, Klucken J, Buchfelder M, Eyüpoglu IY, 2016. Sulfasalazine impacts on ferroptotic cell death and alleviates the tumor microenvironment and glioma-induced brain edema. *Oncotarget*, 7, 24, 36021.
- Shimada K, Skouta R, Kaplan A, Yang WS, Hayano M, Dixon SJ, Brown LM, Valenzuela CA, Wolpaw AJ, Stockwell BR, 2016. Global survey of cell death mechanisms reveals metabolic regulation of ferroptosis. *Nature chemical biology*, 12, 7, 497-503.
- Shimizu T, 2009. Lipid Mediators in Health and Disease: Enzymes and Receptors as Therapeutic Targets for the Regulation of Immunity and Inflammation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 49, 1, 123-50.
- Sies H, 1999. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Biology and Medicine*, 27, 9-10, 916-21.
- Skouta R, Dixon SJ, Wang J, Dunn DE, Orman M, Shimada K, Rosenberg PA, Lo DC, Weinberg JM, Linkermann A, 2014. Ferrostatis inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models. *Journal of the American Chemical Society*, 136, 12, 4551-6.
- Smith MA, Zhu X, Tabaton M, Liu G, McKeel Jr DW, Cohen ML, Wang X, Siedlak SL, Dwyer BE, Hayashi T, 2010. Increased iron and free radical generation in

- preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19, 1, 363-72.
- Sun X, Ou Z, Xie M, Kang R, Fan Y, Niu X, Wang H, Cao L, Tang D, 2015. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death. *Oncogene*, 34, 45, 5617-25.
- Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G, 2021. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell research*, 31, 2, 107-25.
- Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G, 2019. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research*, 29, 5, 347-64.
- Tarangelo A, Dixon SJ, 2019. Lipid Metabolism and Ferroptosis. In: *Ferroptosis in Health and Disease*. Eds: Springer, p. 1-26.
- Teran E, Hernández I, Tana L, Teran S, Galaviz-Hernandez C, Sosa-Macías M, Molina G, Calle A, 2018. Mitochondria and Coenzyme Q10 in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Frontiers in physiology*, 9, 1561.
- Thapa A, Carroll NJ, 2017. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 18, 7, 1583.
- Ursini F, Maiorino M, 2020. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4. *Free Radic. Biol. Med.*, 152, 175-85.
- Van Bergen J, Li X, Hua J, Schreiner S, Steininger S, Quevenco F, Wyss M, Gietl A, Treyer V, Leh S, 2016. Colocalization of cerebral iron with amyloid beta in mild cognitive impairment. *Scientific reports*, 6, 1, 1-9.
- Van Bergen JM, Hua J, Unschuld PG, Lim IAL, Jones CK, Margolis RL, Ross CA, Van Zijl PC, Li X, 2016. Quantitative susceptibility mapping suggests altered brain iron in premanifest Huntington disease. *American journal of neuroradiology*, 37, 5, 789-96.
- Van der Paal J, Neyts EC, Verlact CC, Bogaerts A, 2016. Effect of lipid peroxidation on membrane permeability of cancer and normal cells subjected to oxidative stress. *Chemical science*, 7, 1, 489-98.
- Van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW, 2008. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9, 2, 112-24.
- Wang H, An P, Xie E, Wu Q, Fang X, Gao H, Zhang Z, Li Y, Wang X, Zhang J, 2017. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis. *Hepatology*, 66, 2, 449-65.
- Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L, 2014. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *The Lancet Neurology*, 13, 10, 1045-60.
- Weiland A, Wang Y, Wu W, Lan X, Han X, Li Q, Wang J, 2019. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases. *Molecular neurobiology*, 56, 7, 4880-93.

- Weng M, Xie X, Liu C, Lim K-L, Zhang C-w, Li L, 2018. The sources of reactive oxygen species and its possible role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2018.
- Werner ER, Blau N, Thöny B, 2011. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochemical journal*, 438, 3, 397-414.
- Winterbourn CC, 1995. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicology letters*, 82, 969-74.
- Wong-Ekkabut J, Xu Z, Triampo W, Tang I-M, Tieleman DP, Monticelli L, 2007. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: a molecular dynamics study. *Biophysical journal*, 93, 12, 4225-36.
- Wu G, Fang Y-Z, Yang S, Lupton JR, Turner ND, 2004. Glutathione metabolism and its implications for health. *The Journal of nutrition*, 134, 3, 489-92.
- Xie Y, Hou W, Song X, Yu Y, Huang J, Sun X, Kang R, Tang D, 2016. Ferroptosis: process and function. *Cell Death & Differentiation*, 23, 3, 369-79.
- Yagoda N, von Rechenberg M, Zaganjor E, Bauer AJ, Yang WS, Fridman DJ, Wolpaw AJ, Smukste I, Peltier JM, Boniface JJ, 2007. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*, 447, 7146, 865-9.
- Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR, 2016. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113, 34, E4966-E75.
- Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, Cheah JH, Clemons PA, Shamji AF, Clish CB, 2014. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*, 156, 1-2, 317-31.
- Yang Wan S, SriRamaratnam R, Welsch Matthew E, Shimada K, Skouta R, Viswanathan Vasanthi S, Cheah Jaime H, Clemons Paul A, Shamji Alykhan F, Clish Clary B, Brown Lewis M, Girotti Albert W, Cornish Virginia W, Schreiber Stuart L, Stockwell Brent R, 2014. Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, 156, 1, 317-31.
- Yang WS, Stockwell BR, 2016. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends in cell biology*, 26, 3, 165-76.
- Yant LJ, Ran Q, Rao L, Van Remmen H, Shibata T, Belter JG, Motta L, Richardson A, Prolla TA, 2003. The selenoprotein GPX4 is essential for mouse development and protects from radiation and oxidative damage insults. *Free Radical Biology and Medicine*, 34, 4, 496-502.
- Yellon DM, Hausenloy DJ, 2007. Myocardial reperfusion injury. *New England Journal of Medicine*, 357, 11, 1121-35.

- Yu Z, Persson HL, Eaton JW, Brunk UT, 2003. Intralysosomal iron: a major determinant of oxidant-induced cell death. *Free Radical Biology and Medicine*, 34, 10, 1243-52.
- Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D, 2016. CISD1 inhibits ferroptosis by protection against mitochondrial lipid peroxidation. *Biochemical and biophysical research communications*, 478, 2, 838-44.
- Zhang Y, Tan H, Daniels JD, Zandkarimi F, Liu H, Brown LM, Uchida K, O'Connor OA, Stockwell BR, 2019. Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model. *Cell chemical biology*, 26, 5, 623-33. e9.
- Zielinski ZA, Pratt DA, 2017. Lipid peroxidation: Kinetics, mechanisms, and products. *The Journal of organic chemistry*, 82, 6, 2817-25.
- Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM, 2019. The essential metals for humans: a brief overview. *Journal of inorganic biochemistry*, 195, 120-9.

BÖLÜM 6

MANYETİK ALANIN KANSER HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİ BİYOKİMYASAL VE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN İNCELEME

Prof. Dr. Recep AKKAYA¹ & Prof. Dr. Birnur AKKAYA²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler, Biyofizik Anabilim Dalı,
recepakkaya5835@gmail.com – rakkaya@cumhuriyet.edu.tr; 0000- Orcid: 0002-3477-7198

² Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
pergamonchem@gmail.com – bakkaya@cumhuriyet.edu.tr; Orcid: 0000-0003-1879-8965

GİRİŞ

Kanser kontrolsüz gelişen ve bu anormal hücrelerin yayılması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Anormal hücrelerin kontrolsüz yayılması engellenemez ise hastalık ölüm ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde kimyasal ilaç, tıbbi bitkiler, radyoterapi, kemoterapi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemler hücre bölünmesi ve yayılmasını kontrol edebilirken, yan etkileri nedeni ile çok iyi sonuç vermemektedir. Manyetiklik astım, diyabet, göz problemleri, baş ağrısı, yaralanma, kilo alma, migren, karaciğer hastalıkları, hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmış olmasına rağmen kanser hücreleri üzerine etkisi hala araştırmaya değer görülmektedir.

Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü zerelerin, güç etkisinde kaldığı boşluk olup atomların içindeki elektronların kendi etraflarında ve çekirdek etrafında dönmeleri sonucu oluşur. Manyetik alan doğrudan gözle görülemeyen veya kolayca hissedilemeyen fakat sonuçları görülebilen veya hissedilebilen bir alandır. Bu manyetik alan teknoloji ile birlikte cihazlar yolu ile ölçülebilmektedir. Dünyadaki hemen hemen tüm maddelerin (canlı veya cansız) zayıf veya güçlü manyetik alanları vardır. Aynı şekilde insanında, bir manyetik alanı vardır. İnsanlar kendi manyetik alanları ile birlikte doğal olarak yaşadıkları çevrenin de manyetik alanları etkisinde bulunurlar. Bu manyetik alanın faydaları olmakla beraber aynı şekilde manyetik alanın dengesinin bozulmasına da sebep olmaktadırlar. Dünya atmosferini koruyan tabakalardan biri de dünyayı saran manyetik alandır.

Dünyanın manyetik alanı yeryüzünün çekirdeğinin sahip olduğu özellikler nedeniyle oluşmaktadır. Yerküre küre şeklinde bir mıknatıs gibidir. Haliyle etrafında bir manyetik alanı bulunmaktadır. Dünya'nın manyetik alanı, dünyanın dönme eksenine 11 derecelik bir açı yapar, bu 11 °'lik açı nedeniyle coğrafik kuzey ve güney kutupları ile manyetik kuzey ve güney kutupları farklıdır.

Yeryüzü çekirdeği, demir ve nikel gibi manyetik özelliği olan ağır elementler içerir. Dünya çekirdeği iç çekirdek (katı) ve dış çekirdek (sıvı) olarak ikiye ayrılmaktadır. İç çekirdeğin etrafında dolaşan dış çekirdeğin hareketi mıknatıslanma etkisi yapar. Bu hareket manyetik alan oluşturur (Widgery, 2002; Whitehouse, 2001; Britt, 2001). İnsanların kendi ürettikleri elektronik cihazlar üzerinden de (cep telefonları, elektrikli ev cihazları ve

yüksek gerilim hatları gibi) manyetik alan kirliliği etkisine maruz kalmaktadırlar. Manyetik alan kirliliği gözle görülememesi ve etkisinin hissedilmemesi sonucu yeterince önemsizdir. Günümüzde manyetik kirlilik dikkate alınmalı ve toplumun duyarlılığı artırılmalıdır. Bu chapter ile Manyetik alan konusunda Türkçe kaynak eksikliği bir nebze giderilmeye çalışılmış ve toplumun bilinçlenmesinde katkı sağlayacağı beklenmektedir.

Manyetik alanın sağlığa etkileri

Uzay kapsüllerinde çalışan astronotlarda tespit edilen birtakım rahatsızlıklar (yorgunluk, adale ağrısı, baş ağrısı ve dönmesi) ilk yıllarda anlaşılmasına rağmen daha sonraki yıllarda sürdürülen araştırmalar sonucu bu belirtilerin dünyanın manyetik alanının eksikliğinden kaynaklandığı tespit edilmiştir (Lindner, 2002). Biyomanyetoloji ilkelerine göre, doğadaki tüm maddeler (canlı ve cansız) zayıf ya da güçlü birer manyetik alan özelliği taşırlar. Tüm canlıların içindeki ve dışındaki tüm boşluklarda yüksek ya da düşük birer manyetik alan vardır. İnsan vücudu, her hücrenin kendine özgü elektrik devresi olduğu bir elektromanyetik cihazdır (Paulines, 2002). İnsan vücudundaki manyetik alan, biyoelektrik yüklerinin hareketinden meydana gelir. Biot – Savar teorisi, hareketli elektrik yükleri manyetik alan oluşturur, diye açıklar. Dolayısıyla, biyoelektrik yüklerin yoğun olduğu (kalp, adale, sinir ve beyin gibi) organlar belli bir manyetik alana sahiptir. İnsanı oluşturan maddeler birbiriyle haberleşmek için manyetik alanın sinyallerini kullanırlar. Bu sinyaller aynı zamanda dünyanın manyetik alanı ile uyumludur (Widgery, 2002). İnsanın kendi iç manyetik alanı ile dünyanın oluşturduğu manyetik alan arasındaki uyum belli nedenlerle bozulabilmektedir. Bu nedenlerden biri de insanın yaşadığı yerin manyetik alanının büyüklüğüdür.

Bütün manyetik alanlar üç değişken içerir; frekans, spinin yönü, spinin büyüklüğü veya gücüdür. Bu değişkenler insan vücuduna uyduğunda vücut kendi enerjisini desteklemektedir. Bu manyetik etkileşim hücre zarlarında madde alışverişlerinden kalp atım hızlarına kadar hepsinde

mümkün kılar. Hücrelerdeki madde alışverişi; hücrenin, atık maddeleri ve toksinleri bünyesinden uzaklaştırarak su, besin maddeleri, oksijen ve gerekli mineralleri alarak işlevinin uygun bir seyirde ve canlılık içinde sürdürmesini sağlar.

Sara hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada dışarıdan, deneklerin manyetik alanının değiştirilmesi durumunda, beyindeki biyoelektrik faaliyetin, haliyle snapsların kirlenmesi sağlanarak hastalık durumundaki etkileri aynen oluşturulmuştur. Geceleri dünya manyetik alanı hücrel oksijeni artırır, uykuyu destekler, biyolojik iyileşmeyi destekler nitelikte iken iltihaplanmayı azaltan, acıyı dindiren katkıyı sağlar. Tam tersi aşamasında ise; güneş doğduğunda beraberinde getirdiği pozitif manyetik alanı hücrel oksijeni azaltır, uyanıklığı destekler, biyolojik iyileşmeye engel olup, acıyı artırma özelliği vardır. Başımızın merkezinde bulunan pineal bezi (hormonları, enzimleri ve bağışıklık fonksiyonları yönetir) manyetik kristallerden oluşan manyetik bir organdır. Melatonin hormonu, manyetik enerjiye çok duyarlı olan, geceleyin dünya manyetik alanı etkin olduğu zaman ortaya çıkan bir hormondur. Melatonin seviyesinin yüksek olması için iyi bir uyku olması gerekmektedir. Büyüme hormonu melatonin seviyesi ile ilişkilidir. İnsan yaşlandıkça bu asıl hormonları daha az üretmeye başlar.

Multiple Sclerosis (MS) hastalığını başlatan sebeplerden biri de dünya manyetik alanıdır. Yapılan çalışmalarda, dünya manyetik alanının haritası incelenmiş ve manyetik alanın yapısı ile MS hasta sayısı arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Manyetik alanın düşey bileşeni biyolojik maddeleri etkilemektedir. Yapılan çalışmada MS hastalığına yakalananların sayısı 60 (°E) boylam civarında en yüksek değere ulaşırken, ekvatora yakın yerlerde (Orta Asya, Hindistan, Çin, Japon, Afrika ülkeleri, Orta Amerika gibi) vaka sayısı yok denecek kadar azdır. Aynı şekilde düşey manyetik alanı bileşeni, kutuplara yakın yerde ise hemen hemen yoktur. Buralarda ise MS hastalığına, düşey bileşenin zayıf olduğu bölgelerde çok sık rastlanır.

Bir diğer çalışmada ise, çocukların büyümesinin dünya manyetik alanın güneş aktivitesine göre değişmesine bağlı olduğu görülmüştür (Borodiouk ve ark., 2002). İnsan vücudunun, manyetik alanla olan dengesini bozan birçok etkenlerden birkaçı ise kimyasal kirleticiler, haberleşme frekansları, elektrik güç taşımalarından gelen sinyallerle çevrenin manyetik alanının kirlenmesidir. Ayrıca toksik madde, radyasyon gibi kirleticilerden gelen sinyaller de canlının elektromanyetik dengesini bozduğu görülmüştür (Widgery, 2002).

Yapılan araştırmalar, insan kaynaklı elektromanyetik kirlilik veya smog olarak bilinen elektromanyetik alanın birikimli olduğunu ve bunun sonucunda genel keyifsizlik, boyunda sertlik, göğüs acısı, hafıza kaybı, baş ağrısı, kalp atışında ve kan kimyasında değişim, sindirim ve dolaşım sorunları ortaya koymuştur. Elektro-smog adı verilen teknolojinin beraberinde getirdiği elektromanyetik kirlenme, insan sağlığını tehdit etmektedir. Yüksek gerilim hatlarından cep telefonu dalgalarına, radyo ve TV dalgalarından ev ve iş yerlerindeki bilgisayar ve elektrikli diğer eşyaların yaydığı elektromanyetik dalgalara kadar maruz kalınan elektromanyetik kirlilik hemen hemen her yerde sağlıksız bir atmosfer oluşturmakta ve dñyanın manyetik alanını etkilemektedir. Yapılan çalışmada elektromanyetik-smog beyinden hücrelere gönderilen sinyalleri engellemekte ve vñcudun bağışıklık sistemini zedelemektedir (Paulines, 2002). Son alışımlarda ise insan yapımı kuvvetli manyetik alan kaynağından kaynaklı birçok doğan hastalıklar tespit edilmiştir. Üretilen bu kuvvetli manyetler, Hall etkisinden dolayı, anestezi oluşturmaktadır (Pawluk, 1999; Komor, 2002). Bir diğer çalışmada ise yüksek gerilim hatlarının çocuklarda lösemi ya da beyin kanseri yaptığı gerçeğidir. ABD, İsveç, Meksika ve Danimarka'da yapılan araştırmalarda çocuklarda görñlen kanserlerle ve özellikle de lösemiyle iletişim hatlarına yakın yaşama arasında bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur (Tutev, 2002). Cep telefonu beyin hasarı olan (alzheimer, parkinson ve MS) sinir hastalıklarının oluşma riskini arttırdığı araştırmalarla ortaya koyulmuştur. Tüm bu çalışmalar sonucunda, ortalamadan yüksek manyetik alanı olan bölgede yaşayan çocukların kanser olma olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan birkaç araştırmada ise ortalama değerden yüksek manyetik alanın bulunduğu bölgede uzun süre kalan hamile kadınlarda zor doğum yaptıkları gözlenmiş ve yüksek manyetik alanın, anne adaylarının düşük yapma olasılıklarını 3 kat arttırdığı görñlmüřtür (Bold ve ark., 2003). ABD ve Finlandiya'da yapılan alzheimer hastalığı çalışmalarında; elektromanyetik alanların çok sık etkisinde kalan çalışanların (radyo operatörleri, endüstriyel donanım işçileri, veri işleme aygıtı tamircileri, telefon hattı işçileri, elektrik santralleri ve trafo merkezlerinde çalışan) normal insanlara göre erkeklerde 4-9 kat kadınlarda 3-4 kat daha çok görñlmüřtür. Enerji iletim hatlarına 40 metre 'den daha yakın yaşayan çocukların, diğer çocuklara göre 2-3 kat daha fazla kansere yakalandığı tespit edilmiştir. Yine benzer bir diğer araştırma,

erkek çocukların merkezi sinir sisteminde oluşan tümörlerle iletim hatları arasındaki ilişkinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan bir çalışmada (Bold ve ark., 2003) 1228 kişi üzerinde yapılan deneylerde kozmik ışınların kalp krizine neden olduğu görülmüştür (Harris, 2002). EMF ile ilgili çalışma sağlık raporunda (1995) mevsimsel stres maksimumları ile güneş rüzgârının maksimumu arasında ilişki görülmüştür. Gök cisimlerinin manyetik alanı ile ruh hastalığı üzerine Nikolaev ve ark yaptığı bir diğer çalışmada ise (Bold ve ark., 2003) 85 tane ruh hastası insan üzerine yapılmış ve gök cisimleri arasındaki manyetik alanın pozitif olduğu zaman hastaların sayısının arttığı görülmüştür (Parkinson,1983).

Zayıf manyetik alanın etkisi hala net değildir ancak yapılan bazı deneysel çalışmalar, hayvan hücresi üzerinde yapılan deneylerde, zayıf manyetik alanın hormon ve enzim seviyesini değiştirmek, dokulardaki kimyasalların hareketini engelleme gibi biyolojik etkenlere sebep olduğu tespit edilmiştir (Bold ve ark., 2003). Bu çalışmaya göre, Kalp krizi yaşlarının 20'li yaşlara düşmesi, bağışıklık sistemlerinin çöküşü, sık hastalıklara maruz kalma, beyin kanamaları sıklıklarında artışlar ve de kanser olgularında görülen tırmanışlarda manyetik alanların etkisi olduğu görülmüştür. Bu tip hastalıklarda tedavi yöntemi olarak akupunktur ve manyetik terapi son yıllarda uygulanmaktadır.

Kazuo Shimodaira yaptığı çalışmaya göre enerji eksikliği, genel ağrı, baş ağrısı, yorgunluk manyetik alanı eksikliği sendromun belirtileri olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavisi olarak da dışarıdan manyetik alan verilince hasta düzeldiği görülmüştür. Neurobiolojistlerin yaptığı çalışmada ise manyetler depresyonda olan insanlarda ağır işlediği sol beyini uyardığı görülmüştür (Chandrasekaran, 1998). Japonya'daki bir üniversite de 11.648 kişi üzerine yapılan manyetik tedavinin %92 başarı gösterdiği görülmüştür (Blackman ve Friedman, 2002). Çünkü manyetik alan vücuda uygulanınca manyetik dalgalar dokudan geçer ve ikinci bir akım oluşturur. Oluşan bu akımlar ise manyetik alan ile birleşince hücrelerdeki elektronlara ısı vermekte ve bu ısı ise adale ağrısı, kaslardaki şişmelere iyi gelmektedir. Bunun sonucu da kandaki kalsiyum ve kolesterol miktarı azalınca hemoglobin daha hızlı hareket etmektedir. Aynı şekilde yüksek tansiyona sebep olan diğer maddelerde de azalma görülür ve böylece kan temizlenmiş olur ve akışı hızlanır. Bunun sonucunda kalp rahatlar ve acı azalır veya yok olur. Akabinde

ise yönetici sınırlar normale döner ve onların yönettiği organlar normal çalışır. Sonuçta manyetik dalgalar cilt, yağlı dokular ve kemikleri iyileştirip canlandırır.

Tüm bu çalışmalar sonucunda manyetik alan hastalığa karşı direnci artırır. Netice de manyetik alan düzensizliği azaltarak enerji aktararak sağlığa katkı sağlar ve hücrelerin büyümesini destekler. Manyetler tüm ağrılardan olduğu gibi diş ağrısı, omuzlar ve diğer birleşimlerdeki uyuşukluk, ağrıya faydası vardır. Vücudun kendini iyileştirme özelliğine katkı sunar (Shimodaira ,2002). Hayatımızı etkileyen biyomanyetik alanın uzay cisimleri (ay, güneş, diğer yıldız veya gezegenler) ve içinde bulunduğumuz çevre ile kullandığımız cihazların etkisi anlaşılması tedbir ve tedavi için önem taşımaktadır. Bu manyetik alan çalışması; biyomanyetik alan konusunda yeterince çalışmanın olmamasından kaynaklı hem bilgilendirici hem de bundan sonraki çalışmalara kaynak olacaktır.

Manyetik alanın biyolojik etkisi

Manyetik alan dokulardaki kan dolaşımını arttırdığı ve vücut metabolizmasını artırdığı bilinmektedir. Kan dolaşımının düzgün seyretmesi farklı organ, kas ve dokulara oksijen sağlanması ve böylece bu organların fonksiyonlarını sağlıklı yerine getirmeleri açısından önemlidir. Genellikle yara ve ağrılı bölgeler oksijensizlik ve zayıf kan akımından kaynaklanmaktadır. Düşük frekanslı manyetik terapi metabolizmayı kuvvetlendirir ve detoksifikasyon etkisi yapar. Manyetik terapi dokulara zayıf elektriksel akım sağlar, bu akım hücrelerin yüzey potansiyelini kuvvetlendirir, bu kan akımını hızlandırır, böylece dokular oksijenlenir besin sağlanır, atıklar uzaklaştırılır. Manyetik alan aynı zamanda doğal ağrı kesici olarak da kullanılmaktadır (Ross, C.L. ve ark. 2015). Moleküler seviyede statik manyetik alan bazı sitokin ve interlökinleri değiştirir. SMF kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Alternating magnetic fields (AMF) ve pulsed magnetic fields (PFM) küçük elektirik akım meydana getirir, dokulara iletildiğinde alan frekansı ile doğrudan orantıdır. Yüksek frekans ve elektrik akımında, akım artırıldığında dokularda yüksek ısıya neden olur ve termal zarar verir. AMF den elde edilen ısı fizyoterapi ve diğer tedavilerde kullanılır (Zwolińska, J. ve ark. 2016). Diyabetli hastalarda glikoliz ve glukoz oksidasyonu azalır. Bununla birlikte insülin arttığında, AMF ye maruz bırakılan ratlarda glukoz

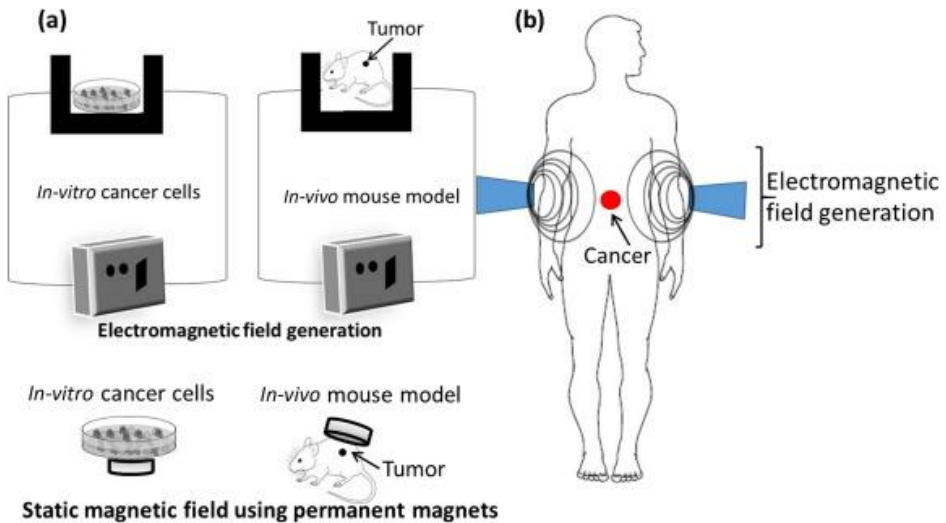
seviyesinde azalma görülür. Kolesterol, glukoz ve trigliserid seviyelerinin de azaldığı bulunan sonuçlardandır (Gordon, R.T. ve Gordon, D., 1981).

Manyetik alan ve kanser tedavisi

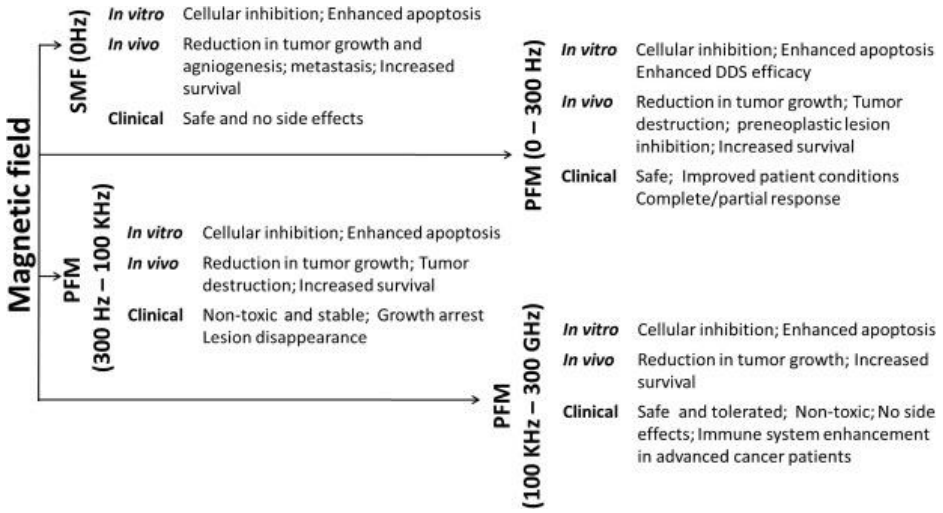
Manyetik alanın kanser hücreleri üzerine etkisi üç ana mekanizmaya dayanır:1)Termik etki, 2) kavitasyon etkisi, 3)termik ve kavitasyon olmayan etki (Suslick, K.S. 1990). PFM tedavisi birkaç organın azalan fonksiyonundan dolayı kemoterapiye intoleransı nedeniyle kanserin 3 ve 4. aşamalarında kullanılır (Evangelou A. ve ark., 2011). Çok düşük frekanslarda PMF tümör büyümesi için gerekli neoanjyogenezin durdurulmasıyla mürin malignan tümör büyümesini durdurur (Zhang, X. , 2002). Bununla birlikte PMF nin tekrar kullanımı ile hücrelerin termo-direnç kazandığı saptanmıştır, bunun sonucunda tedavi etkisi azalır. Tersine, SMF kullanımı oksidatif stresi indükler ve bu da kanser hücre membranının iyon kanallarına zarar verir ve apoptosis meydana gelir. Dahası, SMF ve polar, iyonik moleküller arasındaki etkileşim kanserli hücre içerisinde pro-inflamatuvar nedeni ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olur (Montalibet A. ve ark. , 2001). Şimdiye kadar kanser hücrelerine karşı manyetik alanın kullanılması hayvanlarda ümit verici sonuçlara neden oldu, ve yardımcı terapi olarak kullanılmaktadır. Dahası manyetik alan Joule ısını indüleyebilir ve kanser tümör kan damarlarını genişletir. Bu genişleyen kan damarları fazla oksijenin tümörlü hücreye ulaşabilir ve bol oksijenli ortamda kanserli hücrenin yaşamasına engel olur. Genişleyen kan damarları daha çok katil hücrelerin tümöre ulaşmasına neden olur ve kanser hücre aktivitesi ile girişimde bulunmasına neden olur (Knorr, D. ve ark. 2014). Öte yandan, vücuttaki kanser hücresi nihai dağılımı, kandaki Vasküler Endotel Büyüme Faktörüne (VEGF) bağlı yeni kan damarlarının oluşumunu gerektirir. Manyetik alan uygulaması VEGF seviyesini düşürür ve böylece kanserli hücrelerin çoğalmasını ve diğer dokulara dağılmasını azaltır (Kut, C. ve ark. 2007). SMF'nin biyolojik sistemdeki yüklü moleküller (iyon, protein vs.) ile birkaç fiziksel mekanizma ile etkileşir ve oksidatif strese, genetik mutasyona ve kanser hücrelerinin apoptozuna neden olan ROS, RNS (paramanyetik serbest radikallerin) aktivitelerini, derişimlerini ve yaşam sürelerini değiştirdiği gözlenir (Ghodbane, S., 2013). ROS ve RNS vücudun kansere karşı hücre içi sinyal yolağı aracılığı ile doğal immünolojik savunmada önemli yere sahiptir

(Nathan, C. 1992). Bununla birlikte serbest radikal oluşumu kanserli hücrelerin iyon kanallarına zarar verir ve kanserli hücrelerin morfolojileri değişir ve apoptoz meydana gelir.

Modern manyetik alan destekli kanser tedavisi EMF (elektromanyetik alan), manyetik nanoparikül eşliğinde çok yüksek ateşe neden olur. Bu tedavide, EMF seçici olarak tümör alanını ısıtacak frekansta kullanılır. Bu hipertermiyaya dayalı kanser tedavisi, düşük radyasyon seçiciliği, uzun tedavi süreleri ve çevredeki sağlıklı hücrelerle potansiyel nekroz nedeninden muzdariptir. Isı ve tümörlü hücreler arasındaki moleküler etkileşim anjiyogenesis ve vaskulatör sistemde önemlidir, bu önem kanser tedavisinde manyetik alanın kullanımını cazip hale getirmektedir (Van den Tempel, N. ve ark. 2016). Yüksek ateş esnasında ortaya çıkan yüksek sıcaklık hücre membran akışkanlığını ve geçirgenliğini artırır ve şaperonları deaktif eder kanserli hücrenin DNA sına zarar veren immün sistemi aktive eder. Manyetik alanını kanser tedavisini özetleyici genel deneysel gösterimi Şekil 1 olarak, farklı manyetik alanların kanser üzerine In vitro, in vivo, and klinik etkileri Şekil 2 olarak gösterilmektedir.



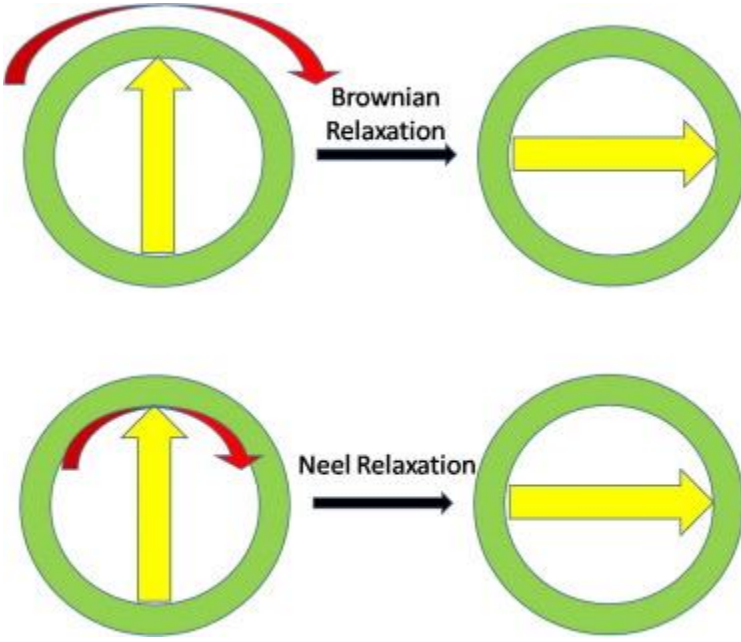
Şekil 1. Deneysel gösterim (a) In vitro ve in vivo tedavi (b) Klinik deney (Sengupta ve Balla, 2018).



Şekil 2. Manyetik alanının kanser üzerine etkisi (Verginadis ve ark., 2012).

Kanserde SMF (statik manyetik alan) etkisi kanser tedavisinde EMF (elektromanyetik alan) ve alternatif manyetik alan (amf)

Hipertermi bazlı kanser tedavileri, yüksek frekanslı alternatif veya darbeli manyetik alanlarla veya bunlar olmadan elektromanyetik alanlar (EMF, SMF durumunda olduğu gibi kalıcı mıknatıslar yerine elektromıknatıs kullanılarak üretilen) kullanır. Bu tedavide, Brownian ve Néel gevşemesine bağlı olarak manyetik NP'lerin (tipik olarak demir oksit) varlığında yüksek ısıya sahip hipertermi oluşur (Nedelcu, 2008). Isı üretiminin orijini öncelikle eddy akımı, histeresiz kaybı, relaksasyon kaybı ve friksiyonal kayıptan dolaydır. Bu kanser tedavisinde ısı üretiminden Brownian relaksasyonu (tam partikül osilasyonu veya rotasyonu neden olur) ve Néel relaksasyonu (iç manyetik alan rotasyonu nedeniyle) (Fig. 3) sorumludur. Brownian relaksasyonu ile sağlanan hipertermi yüksek ısı üretmesi nedeni ile Neel relaksasyonuna göre tümör büyümesini daha etkin inhibe eder.



Şekil 3. Brownian and Néel relaksasyonları (Sengupta ve Balla, 2018).

Daha önce yapılan çalışmalar gösterdi ki manyetik NP varlığında AMF/PMF terapileri bazı tümör dokuları ve kanser hücreleri (osteosarcoma, breast cancer, gastric cancer, colon cancer, and melanoma) üzerinde apoptozisi indükler (Miao ve ark. 2015; Yao. C, ve ark., 2008; Crocetti, S. 2013). Bu tedaviler daha çok *in vitro* insan kanser hücre hatlarında kullanıldı (pheochromocytoma-derived (PC12), breast cancer (MCF7, MDA-MB-231 and T47D), and colon cancer (SW-480 and HCT-116)) (Morabito ve ark. 2011; Chen ve ark. 2010). Crocetti ve ark. (2013) tarafından yapılan *in vitro* çalışmada insan göğüs naser adenokarsinoma hücrelerini (MCF7) seçici olarak hedefleyen çok düşük şiddetlerde PMF çalışması kaydedildi. MCF7 hücreleri ve normal göğüs epitel hücreleri (MCF10) 20 Hz PMF varlığında 3 mT şiddetinde 30, 60, and 90 min/günde 3 gün süresince etkileştirildi. *In vitro* çalışma apoptozis ve hücre elektriksel özellikleri açısından analiz edildiğinde MCF7 hücreleri 3 mT akış yoğunluğunda yüksek aktiviteye sahipken, normal hücrelerin (MCF10) etkilenmediği görüldü. Bu çalışma frekans, şiddet büyüklüğü ve etkileşim zamanı gibi bazı parametrelerin

sağlıklı hücelere zarar vermeden direk seçici olarak kanser hücelerini hedef almalarını etkilediğini gösterdi.

Antikanser ilaç ve ilaç salınım sistemleriyle birlikte manyetik alan kullanımı

PMF ile yapılan çalışmalarda da antikanser ilaç etkisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Mesela, Dunn osteosarcoma hüceleri PFM (0.3–0.4 mT, 10 Hz with 25 µs pulses) 0.01 mg/mL Adriamycin varlığında tedavi etkisini araştırdı ve membran fonksiyonlarının değişmesinden dolayı ADR dirençli osteosarcoma hücelerinde P-glikoprotein aşırı ifadelendiğini gösterdi (Miyagi ve ark. 2000). Öte yandan PMF maruziyeti, ADR içermeyen bir ortamda dirençli olmayan hücelerin büyümesini desteklerken, aynı zamanda daha farklı dirençli hücelerin büyümesini bastırır (Miyagi ve ark. 2000). PMF (200 Hz, 4 mT) kullanılarak yapılan *in vivo* çalışmalardan birisinde 90 gün Mitomycin C ilacı kullanıldığında ratın yaşam süresinin %17.6 arttığı kaydedilmiştir (Omote ve ark. 1990). Kanser tedavisinde manyetik alan uygulamalarından diğeri ise biomoleküllerin kimyasal olarak bağlı olduğu manyetik akışkanların kullanılmasıdır. Bu akışkanlar yüksek enerjili manyetik alanda tümör ile etkileştirilir (Lübbe ve ark., 1996). Yukarıda bahsedilen bilgiler doğrultusunda SMF ve PMF nin ilaç etkisini artırdığı ortada olmasına rağmen manyetik alanın ilaç üzerine etkisi hala açık ve net değildir.

KAYNAKLAR

- Bold, A., Toros, H., ve Şen, O., (2003). Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19-21 Mart, İTÜ, İstanbul. ISBN.975-561-236-X.
- Borodiouk, O.O., Smerdov, A.A., and Tatarin, V.Ya., (2002). Correlation Analysis between Earth manyetic field and Multiple Sclerosis prevalence, <http://www.link.lviv.ua/~vasya/MSfactor.html>
- Britt, R.R., (1999). Tracking Earth's Mysterious Manyetic Field.
- Blackman, C., and Friedman, H., (2002). <http://www.xtrememattresspads.com/articles.html>.
- Chen, Y.C., Chen, C.C., Tu, W., Cheng, Y.T., Tseng, F.G., (2010). Design and fabrication of a microplatform for the proximity effect study of localized ELF-EMF on the growth of in vitro HeLa and PC-12 cells. *J Micromech Microeng*, 20, (1) 25-28.
- Chandrasekaran, S., (1998). <http://www.chemnmr.colorado.edu/ammrl/archives/September-98/0025.html>, CNN, 2001. Sun flips manyetic field,
- Crocetti, S., Beyer, C., Schade, G., Egli, M., Fröhlich, J., Franco-Obregón, A., (2013). Low intensity and frequency pulsed electromagnetic fields selectively impair breast cancer cell viability. *PLoS One*, 8, (9), 72944, 10.1371/journal.pone.0072944.
- Evangelou, A.I., Toliopoulos, C., Giotis, A., Metsios, I., Verginadis, Y., Simos, et al. (2011). Functionality of natural killer cells from end-stage cancer patients exposed to coherent electromagnetic fields *Electromagn Biol Med*, 30, (1), 46-56.
- Gordon, R.T., Gordon, D., (1981). Selective resolution of plaques and treatment of atherosclerosis by biophysical alteration of “cellular” and “intracellular” properties *Med Hypotheses*, 7, (2), 217-229.
- Ghodbane, S., Lahbib, A., Sakly, M., Abdelmelek, H., (2013). Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. *Biomed Res Int*, 602-987, 0.1155/2013/602987.
- Harris, R., (2002). Goin' South, Part 3, <http://www.qi-whiz.com/sou3-1.html>
- Komor, C.R., (2002). Megnetic Field Therapy, Direct current-Nonionizing, Nonthermal,
- Knorr, D., Bachanova, V., Verneris, M.R., Miller, J.S., (2014). Clinical utility of natural killer cells in cancer therapy and transplantation. *Semin Immunol*, 26, (2), 161-172.
- Kut, C., Mac Gabhann, F., Popel, A.S., (2007). Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer*, 97, (7), 978-985.

- Lübbe, A.S., Bergemann, C., Huhnt, W., Fricke, T., Riess, H., Brock, J.W., et al. (1996). Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Res*, 56, (20), 4694-4701.
- Lindner, G.M., (2002). www.todaysr.com/health19.htm, Ph.D.
- Miao, X., Yin, S., Shao, Z., Zhang, Y., Chen, X., (2015). Nanosecond pulsed electric field inhibits proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma. *J Orthop Surg Res*, 10, 104- 121.
- Miyagi, N., Sato, K., Rong, Y., Yamamura, S., Katagiri, H., Kobayashi, K., et al. (2000) Effects of PEMF on a murine osteosarcoma cell line: drug-resistant (P-glycoprotein-positive) and non-resistant cells. *Bioelectromagnetics*, 21, (2), 112-121.
- Montalibet, A., Jossinet, J., Matias, A., Cathignol, D., (2001). Electric current generated by ultrasonically induced Lorentz force in biological media. *Med Biol Eng Comput*, 39, (1), 15-20.
- Morabito, C., Guarnieri, S., Fanò, G., Mariggìò, M.A.M.A., (2011). Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation. *Cell Physiol Biochem*, 26, (6), 947-958.
- Nathan, C., (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells *Faseb J*, 6, (12), 3051-3064.
- Nedelcu, G., (2008). Magnetic nanoparticles impact on tumoral cells in the treatment by magnetic fluid hyperthermia. *Dig J Nanomater Biostruct*, 3, (3), 103-107.
- Omote, Y., Hosokawa, M., Komatsumoto, M., Namieno, T., Nakajima, S., Kubo, Y., et al. (1990). Treatment of experimental tumors with a combination of a pulsing magnetic field and an antitumor drug. *Jpn J Cancer Res*, 81, (9), 956-961.
- Pawluk, W., (1999). Miracle of Manyetics , <http://www.all-natural.com/manyetic.html>
- Parkinson, W.D., (1983). Introduction to geomanyetism. Scottish Academic Press, Edinburgh and London.
- Ross, C.L. M., Siriwardane, G., Almeida-Porada, C.D., Porada, P., Brink, G.J., Christ, (2015). The effect of low-frequency electromagnetic field on human bone marrow stem/progenitor cell differentiation *Stem Cell Res*, 15, (1), 96-108.
- Suslick, K.S., (1990). *Sonochemistry Science*, 247, (4949), 439-1445.
- Shimodaira, (2002). *Clinical Test Results*, <http://www.nutriteam.com/articles.html>
- Sengupta, S., Balla, V.K., (2018). A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. *Journal of Advanced Research*. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.003.

- Van den Tempel, N., Horsman, M.R., Kanaar, R., (2016). Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms Int J Hyperth, 32, (4), 446-454.
- Verginadis, I., Velalopoulou, A., Karagounis, I., Simos, Y., Peschos, D., Karkabounas, S., (2012). Electromagnetic radiation S.O. Bashir (Ed.), Beneficial Effects of Electromagnetic Radiation in Cancer, University of Ioannina, Ioannina, 249-268.
- Yao, C., Mi, Y., Hu, X., Li, C., Sun, C., Tang, J., et al. (2008). Experiment and mechanism research of SKOV3 cancer cell apoptosis induced by nanosecond pulsed electric field. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 1044-1047.
www.tutev.org.tr/elektronik/teknoSorun.html
- Widery, A., (2002). Balance, <http://www.health-doc.com/healtharticles/bfbalance.html> Erişim Tarihi. 19.06.2012.
- Whitehouse, D., (2002). <http://www.news.bbc.co.uk/1/low/sci/tech/1196652.htm>
<http://www.paulines.net/manyet/v>
- Zwolińska J., M. Gąsior, E., Śniezek, A., Kwolek, (2016). The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature Reumatologia, 54, (4), 201-206.
- Zhang, X., (2002). Extremely low frequency (elf) pulsed-gradient magnetic fields inhibit malignant tumour growth at different biological levels Cell Biol Int, 26, (7), 599-603.

BÖLÜM 7

KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE NİTRİKOKSİTSİNYALİNİARTIRANMEKANİZMALAR

Dr. Vet. Fatih ERTEKİN¹

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bölümü Mezunu. Akşehir İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü. KONYA,
TÜRKİYE/.dr.fatihertekin@gmail.com/fatih.ertekin@tarimorman.gov.tr
ORCID ID:0000-0002-2528-7859

GİRİŞ

Nitrik oksit (NO), organizmada yaygın olarak bulunan ve birçok hücre ve dokuda doğal olarak sentezlenen bir moleküldür. Nitrik oksitin normal fizyolojik olayların düzenlenmesinde ve çeşitli patolojik süreçlerin gelişiminde önemli rol oynadığı sistemlerden birisi de kardiyovasküler sistemdir. Azalmış nitrik oksit sinyali, en yaygın kardiyovasküler hastalıklar için çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. Vasküler yapıda nitrik oksit üretiminin azalması, sonuçta trombosit-endothel etkileşimi ve vasküler düz kasın proliferasyonu üstünde nitrik oksit aracılı inhibitör etkinin azalmasına yol açarak aterosklerotik potansiyeli artırır. Hem kardiyovasküler hastalıkları hem de yaygın olarak kullanılan kardiyovasküler tedavileri önlemek için bilinen yaşam tarzı faktörleri, nitrik oksitin biyoyararlanımı ve sinyalleşmesindeki artışlarla ilişkilidir (Lundberg ve ark. 2015).

Nitrogliserin (gliseril trinitrat) gibi organik nitratlar klinik olarak kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde 150 yıldan beri kullanılmaktadır, ancak 1970'li yılların sonlarında yararlı etkilerinin nitrik oksit salınımından kaynaklandığı gösterilmiştir. NO'nun endojen olarak üretildiği ve kardiyovasküler fonksiyonda dahil olmak üzere birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu anlaşılmıştır (Palmer ve ark. 1989). Bu bulgular, NO sinyalini terapötik olarak modüle etmenin yollarını belirleme konusunda büyük ilgi uyandırmıştır. Bununla birlikte, doğrudan NO sinyalini aktive etmek için tasarlanan birkaç ilaç adayı kliniğe ulaşmıştır. Bunların en önemlileri pulmoner arteriyel hipertansiyonlu yeni doğanların tedavisinde kullanılan inhale nitrik oksit ve erektil disfonksiyonun tedavisi için kullanılan fosfodiesteraz inhibitörleridir (Kinsella, 2006).

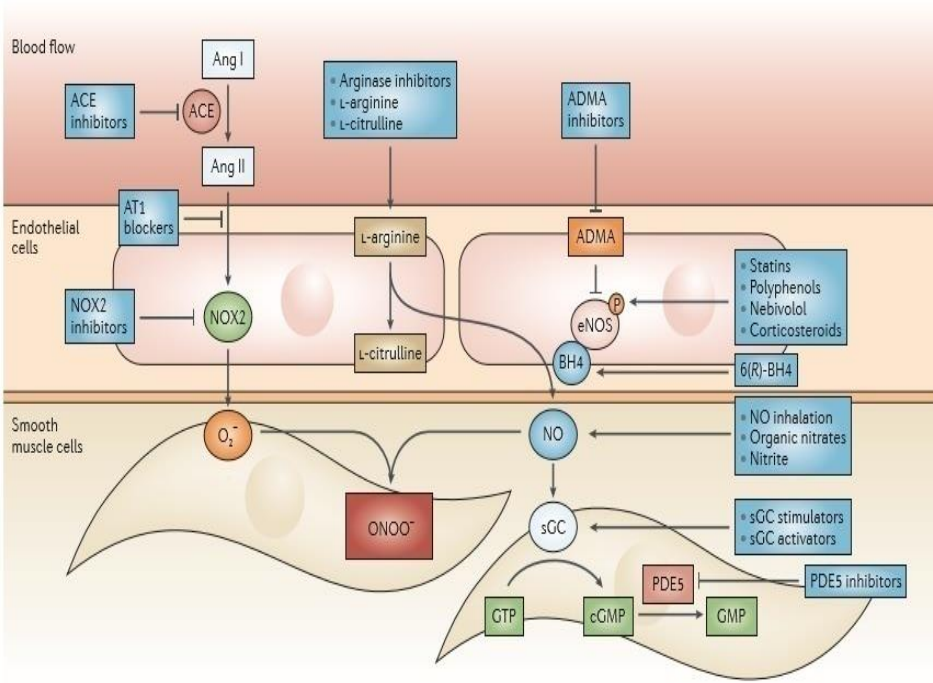
Son yıllarda NO sinyalini artırmak için yeni yollar önerilmiştir. Bunlar, endojen NO sinyal yollarını artırmak, NO'nun akımı yönündeki sinyal yollarını uyarmak ve NO'nun hedefe yönelik ve seçici salınımını sağlayan öncüllerin verilmesidir. Bu tür farmakolojik yaklaşımlara ek olarak, NO'nun biyoyararlanımı, fiziksel egzersiz ve bazı diyet bileşenleri tarafından da artırılabilir. İlginç olarak inorganik nitrat gibi NO prekürsörleri, daha önce kardiyovasküler koruma ile ilişkili olan gıda gruplarında doğal olarak bol miktarda bulunmaktadır (Lundberg ve ark. 2006).

1. NİTRİK OKSİT İLE KARDİYOVASKÜLER KORUMA

Sitoplazmik guanil siklaz (sGC)- Siklik guanozin mono fosfat (cGMP) yoluyla vazodilatasyon, kardiyovasküler sistemde NO sinyalizasyonunun göze çarpan bir özelliğidir (Ignarro, 2002). Vasküler fonksiyon ve kan basıncının düzenlenmesinde NO'nun merkezi rolü 1980'lerin sonlarında farmakolojik araçlarla ve daha sonra genetik olarak işlenmiş farelerde belirlenmiştir (Huang, 1995). Endotelial NOS (nitrik oksit sentaz) enzimi yetersiz olan farelerde kalıcı olarak kan basıncı yükselir, NOS inhibitörleri hipertansiyona neden olur ve çoğu dokularda kan akışını ciddi şekilde sınırlar (Moncada ve Higgs, 2012). Nitrik oksit aynı zamanda dolaşımdaki trombositleri ve beyaz kan hücrelerini etkiler. Nitrik oksit kardiyovasküler homeostazda önemli olan platelet aktivasyonu, mitokondrial fonksiyon, iyon nakli, iltihaplanma, anjiyogenez ve hücre çoğalması gibi çeşitli hücresel evrelerin kontrolünü sağlar (Lundberg ve ark. 2015).

2. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMDE NİTRİK OKSİT SİNYALİNİ ARTIRAN MEKANİZMALAR

Nitrik oksit sinyalini artırmanın üç anayolu: Nitrik oksit oluşumunu artırmak, nitrik oksit kırılmasını inhibe etmek ve doğrudan aşağı yönlü sinyal yollarını uyarmaktır. Nitrik oksit oluşumunu artırmak, ya doğrudan nitrik oksit üreten bileşiklerle ya da endojen NOS türevli nitrik oksit oluşumunu artıran maddelerle başarılabilir (Lundberg ve ark. 2015). Aşağıda kardiyovasküler hastalıkları önleme veya tedavi etme amacı taşıyan, bu üç mekanizmayı da özetleyen hedefler şekil ile belirtilmiştir (Lundberg ve ark. 2015).



Şekil 1. Kardiyovasküler sistemde nitrik oksit biyoyararlanımını artırmak için hedefler (Lundberg ve ark. 2015).

2.1. Nitrik Oksit Oluşumunu Artırmak

2.1.1. Nitrik Oksit Üreten Bileşikler

Nitrik oksit salınımı sağlayan çeşitli ilaçlar vardır, bunların içinde en iyi bilinenleri antianjinal ilaç olan nitrogliserin de dahil olmak üzere organik nitratlar ve nitritlerdir. Ancak bunların kullanımı çeşitli sınırlamalarla ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda nitrik oksit salınımı sağlayan başka bileşikler geliştirilmiş ve test edilmiştir (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.1.1. İnhaled Nitric Oxide

NO gazının teneffüs yoluyla akciğerlere doğrudan gönderilmesi, kalıcı pulmoner arteriyel hipertansiyonlu yeni doğanlarda kullanım için kayıtlıdır (Kinsella, 2006). Nitrik oksit akciğerlerde 'çift seçicilik' sağlar: Solunum ile NO öncelikle akciğerlerin havalandırma-perfüzyon eşleştirmesini iyileştirmek ve akabinde kan oksijenasyonunu artırmak için iyi havalandırılan bölgelere ulaşır. Dahası NO dolaşımdaki oksihemoglobin ile reaksiyona

girdikten sonra hızla atılır ve akut olarak inaktive olduğundan sistemik arter tonusu üzerindeki etkisi azdır (Frostel ve ark. 1991). Bununla birlikte NO inhalasyonunun bazı distal NO benzeri etkileri ortaya çıkmıştır ve muhtemelen endokrin gibi hareket eden inorganik nitrit ve S-nitrosotiyoller de dahil olmak üzere diğer metastabil biyoaktif nitrojen oksitlerin oluşumundan kaynaklanmaktadır (Cannon, 2001). Olası sistemik biyoaktivite ile potansiyel olarak istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmasına rağmen, bu durum aslında terapötik olarak da kullanılabilir. Nitrik oksit gazının inhalasyonu yoluyla sistemik endokrin NO biyoaktivitesinin sağlanması, prelinik iskemi-reperfüzyon yaralanma modellerinde ve karaciğer iskemisinde başarılı bir şekilde test edilmiştir (Lang, 2014). Solunum yetmezliği olan prematüre yeni doğanlar NO teneffüs ettikleri zaman NO'nun endokrin tarzı etkilerinin varlığından dolayı genel olarak beyin hasar riski azalmıştır (Kinsella, 2006).

2.1.1.2. Melez İlaçlar

Ana ilacın etkinliğini artırmak veya istenmeyen etkilerini azaltmak için mevcut olan bir ilaca nitrik oksit salınımı yapan bir parçanın eklenmesi konsepti büyük ilgi görmüştür. Yeni kimyasal bileşikler, organik nitratın veya S-nitrosotiol'ün ilaç moleküllerine bağlanmasıyla üretilmiştir (Wallace ve ark. 2002). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) özellikle caziptir çünkü bu ilaçlar gastrik erozyona ve kan basıncında artışa neden olduğundan teorik olarak nitrik oksit salınımı ile karşı karşıya kalacak koşullardır (Wallace ve ark. 2002).

Bununla birlikte NO-NSAID'lerin oral preparatları daha büyük klinik araştırmalarda verim eksikliğinden dolayı şimdiye kadar piyasaya çıkmakta başarısız olmuştur. Bunun ana sebeplerinden biri, bu ilaçların karaciğer tarafından kapsamlı bir şekilde metabolize olması ve inorganik nitratın sistemik dolaşıma ulaşan ana nitrik oksit metaboliti olarak kalması gerçeğidir (Zacharowski, 2004). Bu nedenle ilacın geri kalan nitrik oksit biyoaktivitesinin büyük bir kısmı, inorganik nitratın nitrat-nitrit-NO yolunda nitrite veya NO'ya daha da metabolize edilmesiyle oluşur (Lundberg, 2008). Salınan inorganik nitrat miktarı sabittir ve verilen ana ilaç dozu ile doğrudan doğruya orantılı olduğu için, biyolojik aktivasyon sonrasında nispeten düşük inorganik nitrat kuvveti göz önüne alındığında, ortaya çıkan nitrik oksit biyoaktivitesi genellikle çok düşük olabilir (Lundberg, 2008). Dolayısıyla

karaciğer metabolizmasını önlemek, yani NO parçasını topikal verilen bir ilaca tutturarak, hedef dokuda NO'nun doğrudan salınımını sağlamak potansiyel bir çözüm olabilir. Bu durum şu anda glokom tedavisinde nitrik oksit salınımlı prostaglandin analogları kullanılarak test edilmektedir (Cavet ve ark. 2014). Hayvan modellerinde bu tür nitrik oksit verici ilaçların etkisi umut verici olmasına rağmen, henüz klinik deneylerde test edilmemiştir (Lundberg ve ark. 2015).

İlginç bir şekilde belirli koşullar altında hibrid bir nitrik oksit ilaç endojen olarak oluşturulabilir. Tienopridinler (klopidogrel, prasugrel ve tiklopidin), vasküler hastalığı olan hastalarda yaygın olarak kullanılan anti-platelet ilaçlardır. Bu ilaçlar seçici olarak P₂Y₁₂ trombosit ADP (Adenozin difosfat) reseptörlerini inhibe eder (Tran ve Anand, 2004). Bununla birlikte, yeni veriler asidik mide ortamında fizyolojik nitrit seviyelerinden tienopridin kaynaklı nitrosotiyoller oluşturabileceklerini göstermektedir (Anderson ve James 2014). Bu durum, eşlik eden proton pompa inhibitörü tedavisinden sonra azaltılmış tienopridin etkinliğini gösteren verilerle desteklenmektedir (Gilard, 2008). Tienopridin kaynaklı nitrosotiyoller, ek biyolojik aktiviteyi gösterebilir ve bu da, gözlenen vazodilatasyonu açıklayabilir ve klopidogrel tedavisinden sonra plazma nitriti ve cGMP düzeylerini artırabilir (Bundhoo, 2011). Bu yolun önemini değerlendirmek için, tienopridin kaynaklı nitrosotiyollerin dolaşımdaki seviyelerinin fiili ölçümleri de dahil olmak üzere daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.1.3. İnorganik Nitrit

Nitrit, gıdalardaki nitratın ve endojen nitrik oksit oksidasyonunun enterosalivar indirgenmesiyle oluşturulur ve NO'ya biyolojik dönüşümü yoluyla kan akışı ve kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunur (Lundberg, 2008). Nitritin NO'ya indirgenmesi, elektronları demir (Fe⁺²) veya molibden (Mo⁺⁴)'in aktif yerlerinden azotlu aside (HNO₂) aktaran metaloprotein oksidoredüktazlar tarafından düzenlenir (Lundberg, 2008). Nitritin intravasküler olarak NO'ya dönüştürülmesine, deoksihemoglobin ile indirgeyici bir reaksiyonun ve hipoksik algılama çiftlerinin aracılık ettiği gözükmektedir (Liu, 2015).

Nitrit tedavisi klinik öncesi ve klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir. İn hale nitrit fare, sıçan ve yeni doğan koyunların PAH

modellerinde pulmoner vazodilatasyon ve koruyucu remodelling'e neden olur (Hunter, 2004). Nitrit ayrıca kalp, akciğer ve karaciğerde meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarından sonra kan basıncını düşürebilir ve hücre canlılığını geliştirebilir (Hendgen ve Cotta, 2008). Bu etkilerin merkezinde, reperfüzyon sırasında ROS oluşumunu sınırlayan mitokondriyal elektron taşıma zincirinin kompleks I'nin geri dönüşümlü S-nitrosasyonu bulunmaktadır (Chouchani, 2013). Oral, inhalasyon, ve intravenöz yolla verilen faz I çalışmaları, insanlarda nitritin farmakokinetiğini, emniyetini ve maksimum tolere edilen dozunu sağlamıştır (Rix, 2015). Nitritin oral ve inhalasyon yoluyla verilmesinden sonra hızlı ve etkin bir şekilde sistemik emilime uğradığı görülmüştür (Hunault ve ark. 2009). Hipotansiyon ve taşikardi ile ilişkili doz sınırlayıcı toksisite, 176 mg sodyum nitritin 10 dakikalık bir solunması ile methemoglobin seviyelerinin %3'ün altında kaldığı görülmüştür. Eş zamanlı sildenafil tedavisi ve hafif hipoksi olsa dahi günde 4 defaya kadar 90 mg inhale nitritin kronik emniyetli dozu belgelenmiştir (Rix, 2015). Damar içi verilen nitritin ortalama yarı ömrü 40-50 dakikadır (Pluta, 2011).

2.1.1.4. İnorganik Nitrat

Nitrat, uygulamadan sonra nitrit ve diğer nitrojen oksitlerle daha da metabolize olan bir ön ilaç olarak görülebilir. Nitratın uzun yarılanma ömrü (yaklaşık 6 saat), enterosaliver dolaşımı ve nitritin yeniden düzenlenmesi ile birlikte, düşük dereceli nitrik oksit benzeri aktiviteyi uzun bir süre boyunca sağlar (Omar ve ark. 2012). İnsan kardiyovasküler sisteminde güçlü NO benzeri biyoaktivite, tuzla veya doğal gıda kaynaklı besinlerle alınan nitrat aracılıdır (Lundberg, ve ark. 2015). Hayvan modellerinde diyet nitrat, eNOS enzimini içermeyen farelerin metabolik sendrom fenotipinin tersine çevrilmesi de dahil olmak üzere metabolik etkilere sahiptir (Carlstrom, 2010). Nitrite benzer şekilde nitrat, kardiyovasküler hastalığın kemirgen modellerinde kardiyoprotektif, vasküloprotektif, renoprotektif, kan basıncını düşürücü ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (Hendgen ve Cotta, 2012).

Ağız bakterilerini temizlemek için antiseptik ağız gargaralarının kullanılması, nitratın biyolojik aktivasyonunu önler, nitrat alımından sonraki plazma nitrit seviyesinin artmasını engeller ve kemirgen kardiyovasküler hastalık modellerinde nitratın faydalı etkilerini ortadan kaldırır (Gao, 2015).

Düşük gastrik pH, NO'nun nitritten intragastrik üretimini için gereklidir. Asitlik ayrıca diyetle alınan nitrit ve nitratın emilimini ve sistemik nitrik oksit benzeri biyoaktivitesini de etkileyebilir. Buna ek olarak, proton pompa inhibitörü ile tedavi yoluyla gastrik pH'nın artmasının, oral sodyum nitritin sıçanlarda meydana getirdiği hipotansif etkiyi azalttığı gösterilmiştir (Pinheiro, 2012). Bu bulgulara dayanarak, kararsız koroner sendromlu hastalarda proton pompa inhibitörleri ile major advers kardiyak olayların artışı arasındaki ilişkinin kısmen nitrit biyoaktifleşmesindeki bozukluklardan kaynaklanabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (Montenegro ve Lundberg, 2014).

İlginç olarak, NOS türevli nitrik oksitin oksidasyonundan türetilen endojen nitratın fizyolojik olarak kardiyovasküler fonksiyonu modüle ettiği açıktır (Bondonno, 2015). Bu durum, ticari bir antiseptik ağız gargarasını kullanarak oral nitrat indirgeyen bakterileri ortadan kaldırmanın yanısıra test kişilerini nitrat içermeyen diyetle tutarak incelenmiştir (Kapil, 2013). Bu prosedürle tükürüğe giren NOS türevi nitrat artık nitrite indirgenemez ve dolayısıyla tükürük ve plazma nitrit seviyeleri belirgin bir şekilde azalmıştır (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.2. Endojen NOS türevli Nitrik Oksit Oluşumunu Artıran Bileşimler

Nitrik oksit biyoyararlanımını artırmak için bir diğer strateji, NOS'lar tarafından endojen oluşumun uyarılmasıdır. Bu durum, NOS substratları, kofaktörler, NOS etkinleştirici ilaçlar veya NOS aktivitesine engel olan yollara müdahale eden bileşimlerle başarılabilir (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.2.1. L-Arjinin

NOS'ların alt tabakası olan L-arjinin'in doğrudan verilmesi, nitrik oksit biyoaktivitesini artırmanın basit ve doğrudan bir yolu gibi görünmektedir. Birçok hücredeki L-arjinin konsantrasyonu, maksimal NOS aktivitesini desteklemek için yeterince yüksek olsa da L-arjinin uygulaması, L-arjinin paradoksu olarak bilinen bir olgu olan NO oluşumunu artırabilir (Wu ve Morris, 1998). Yapılan çalışmalarda diyetteki L-arjinin takviyesinin kardiyovasküler etkileri incelenmiş ve bu aminoasit sıklıkla ticari diyet takviyelerine dahil edilmiştir. Bununla birlikte L-arjinin ile yapılan denemeler karışık sonuçlar vermiştir (Lundberg ve ark. 2015). L-arjinin'in nitrik oksit

biyoyararlanımı veya çeşitli kardiyovasküler parametreler üzerinde yapılan birçok çalışma anlamlı bir etki göstermemiş olup bazıları miyokard enfarktüsü sonrasında L-arjinin'i alan hastalarda yüksek mortaliteye eğilimler ve perifer arter hastalığı olanlarda fonksiyonel kapasitede daha az iyileşme göstermiştir (Wilson ve ark. 2007).

Tersine L-arjinin'in kan basıncına olan etkilerini inceleyen diğer çalışmalar bazı faydalar göstermiştir. Klinik araştırmaların bir meta analizi, günlük 5-24 gramlık bir dozda L-arjinin oral yoldan ilave edildiğinde sırasıyla sistolik ve diyastolik basıncı 5 mmHg ve 3 mmHg azalttığını göstermiştir (Dong, 2011). L-arjinin'in klinik etkilerinin neden bu kadar dehşet verici olduğu henüz tam olarak açık değildir. Diyetten alınan normal L-arjinin alımında hasta seçimi, doz rejimleri ve büyük bireysel değişiklikler rol oynamaktadır. L-arjinin ile ilgili diğer potansiyel problem spesifik olmamasıdır, çünkü her üç NOS enzimi içinde bir substrattır. L-arjinin ayrıca doğrudan nitrik oksit oluşumu ile ilgisi olmayan pekçok etkiye sahiptir. Birkaç diğer aminoasidin öncüsüdür ve ayrıca üre siklüsünde anahtar bir enzim olan arjinaz için bir substrattır (Pernow ve Jung, 2013).

Bu nedenle faydalı yada zararlı gözlemlenen herhangi bir etkinin NO metabolizmasıyla ilişkili olup olmadığının saptanması zordur ve NOS'larla ilgisi olmayan yolların uyarılması mutlaka yararlı olmayabilir. L-arjinin tedavisine olumlu yanıt veren bireyler veya koşullar belirlenebilirse, büyük değere sahip olur. Böyle bir strateji, kardiyovasküler hastalıkta daha büyük miktarlarda oluşan yapısal olarak ilişkili bir endojen NOS önleyicisi olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve L-arjinin arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir. L-arjinin, düşük ADMA düzeyleri olan bireylerde herhangi bir etki göstermez gibi görünürken, yüksek seviyelerde olanlarda L-arjinin/ADMA oranını geri kazandırır ve böylece endotel fonksiyonunu normalleştirir (Boger, 2007).

2.1.2.2. L-Sitrüllin

L-sitrüllin, vasküler NOS aktivitesinin uyarılmasında L-arjinin'den daha etkilidir. L-sitrüllin etkili bir şekilde endotel hücrelerine taşınır ve sonra enzimatik olarak L-arjinin haline dönüştürülür. Dahası, L-arjinin, karaciğer ve bağırsak duvarında bağırsak bakterileri ve arjinaz ile kapsamlı pre-sistemik metabolizmaya uğrarken, L-sitrüllin sadece sistemik olarak metabolize edilir

(Solomonson ve ark. 2003). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar oral L-sitrülin eklenmesinin, L-arjinin takviyesine göre kan arjinin düzeylerini daha etkili bir şekilde artırdığını göstermektedir (Schwedhelm, 2008). Bu potansiyel avantajlara rağmen tek başına L-sitrülin'in kardiyovasküler fonksiyon üzerindeki etkilerine bakılarak yayınlanmış daha büyük klinik çalışmalar yapılmamıştır (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.2.3. BH₄

Azalmış BH₄/BH₂ oranı, L-arjinin'in tükenmesi, endojen NOS inhibitörü ADMA'nın birikimi ve eNOS glutatyonilasyonu da dahil olmak üzere eNOS ayrışmasında çeşitli mekanizmalar söz konusudur (Li ve ark. 2014). Bununla birlikte çoğunlukla BH₄'ün BH₂'ye oksidasyonundan kaynaklanan BH₄ eksikliği muhtemelen eNOS ayrışmasının ana nedenini temsil etmektedir. Aterosklerozla ilgili olarak, okside LDL 'nin peroksinitrit ve NOX'a bağlı süperoksit oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (Drummond ve ark. 2011). Süperoksit oluşumu da BH₄ oksidasyonuna ve eNOS ayrışmasına yol açmıştır (Lundberg ve ark. 2015). BH₄ infüzyonu, vasküler fonksiyon üzerine faydalı etkilere sahiptir ancak oral yoldan BH₄ takviyesi ile yapılan klinik araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda oral BH₄ ile tedavi vasküler fonksiyonu iyileştirmediği veya süperoksit oluşumunu azaltmadığı halde, hiperkolesterolemili hastalarda endotel fonksiyonu, 4 haftalık oral BH₄ tedavisinden sonra düzelmiştir (Cunnington, 2012). Koroner arter hastalığı olan hastalara verilen BH₄ (tetrahidrobiopterin) takviyesi BH₂ (dihidrobiopterin) düzeylerini artırmıştır. Bu sonuçlar, insan damarlarına verilen BH₄'ün hızla BH₂'ye okside edildiği ve ağırlıklı olarak vasküler doku içine alındığı ex vivo deneylerle desteklenmiştir (Rocha, 2012). Bu bulgular, BH₄ ile yapılan tedavinin vasküler BH₂ düzeylerini artırarak hücre içi BH₄/BH₂ oranını değiştireceğini ve böylece eNOS ayrışmasını ilerlettiğini ima ettiği için önemlidir. Bu potansiyel sorunlara rağmen ateroskleroz ve hipertansiyon hastalarında BH₄ takviyesinin etkilerini araştıran klinik çalışmalar bulunmaktadır (Lundberg ve ark. 2015).

2.1.2.4. Arjinaz İnhibisyonu

Arjinaz ve NOS enzimleri aynı substrat olan L-arjinin'i paylaşır. Bununla birlikte, arjinaz L-arjinin'i üre siklusunun bir ara maddesi olan

ornitine çevirirken L-sitrüllin ve nitrik oksit, NOS aktivitesinin ürünüdür. NOS enzimlerine benzer şekilde arjinazın bir izoformu (arjinaz 2) indüklenebilir formudur (Pernow ve Jung, 2013). İltihaplanmış veya hasar görmüş bir kan damarı veya iskemik miyokarda arjinaz 2' nin aşırı miktarda aktivasyonu (up-regulasyonu), substrat için rekabete neden olabilir ve nihayetinde azalmış NOS aktivitesine neden olabilir (Pernow ve Jung, 2013). Diğer izoform olan arjinaz 1 kırmızı kan hücrelerinde bol miktarda bulunur ve intravasküler hemoliz sırasında kana salınır (Morris 2005).

L-arjinin'in ornitine metabolize edilmesindeki bu artış, orak hücre anemisi gibi hemolitik hastalıkları olan hastalarda erken ölüm ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile ilişkilidir (Potoka ve Gladwin, 2015). L-arjinin/ornitin oranı vasküler arjinaz aktivitesiyle ters orantılıdır ve orak hücre anemisi, PAH ve koroner arter hastalığında hastalık şiddetini tanımladığı gösterilmiştir (Tang, 2013). Dolayısıyla arjinaz nitrik oksitin biyoyararlanımını artırmak için çekici bir hedefi temsil eder. Yeni bir araştırma, diyetdeki inorganik nitratın arjinaz salgısını ve aktivitesini azaltarak, kardiyovasküler hastalık modellerinde nitratın faydalı etkilerine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Lundberg ve ark. 2015).

Tüm arjinaz aktivitesinin tam inhibisyonu, enzimin karaciğerde meydana gelen üre siklusundaki merkezi rolü ve yara iyileşmesi için gerekli olan prolin ve poliaminlerin üretilmesi nedeniyle zararlı olacaktır. Nitekim farelerde arjinaz 1'i kodlayan genin tamamen silinmesi öldürücüdür (Pernow ve Jung, 2013).

2.2. Nitrik Oksit Kırılmasını İnhibe Etmek

Nitrik oksitin diğer radikallerle ve geçiş metalleriyle hızlı reaksiyonu, inanılmaz derecede farklı biyoaktivitesinin temelini oluşturan bir özelliktir. Bununla birlikte bu durum, nitrik oksiti hızlı bir şekilde yıkıma duyarlı kılar veya zararlı etkileri olan peroksinitrit gibi ikincil ürünlere dönüştürür. Dolayısıyla, nitrik oksit biyoyararlanımını artırmanın alternatif bir yolu, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu sınırlamaktır (Lundberg ve ark. 2015).

2.2.1. ACE İnhibitörleri ve AT₁ Blokerleri

Renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesi, kardiyovasküler hastalıklarda artar ve endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza katkıda bulunur (Schiffirin,

2000). Anjiyotensin II, reseptörü olan AT₁(anjiyotensin II tip 1 reseptör) 'in uyarılması yoluyla vasküler NOX'leri aktive eder. ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve AT₁ blokerleri, bu sisteme müdahale ederek oksidatif stresi azaltır ve nitrik oksit biyoyararlanımını artırır. AT₁ bloke edicileri, endotel NOS ayrışmasını birkaç farklı mekanizma ile azaltmaktadır. Hayvan modellerinde, AT₁ blokerleri, süperoksit oluşumunu azaltarak, BH₄'ün geri dönüşümünü artırarak ve endotel NOS'un S-glutatyonylasyonunu azaltarak BH₄ oksidasyonunu önler (Knorr, 2011).

2.2.2. NOX 'ler

NOX'ler, birkaç alt birim kompleksinden oluşan bir enzimler ailesidir. Birçok hücre tipinde bulunurlar ve bu anlamda benzersizdirler. Diğer ROS üreten enzimlerin aksine varoluş nedeni süperoksit veya hidrojen peroksit (H₂O₂) üretmektir.

İntrinsik ROS üretimi, konakçı savunması ve redoks ile düzenlenen sinyal yollarının modülasyonunda yer alan normal fizyolojinin bir parçasıdır (Bedard ve Krause, 2007). Bununla birlikte NOX aktivitesinin artmasının, vasküler hastalığın patogenezinde merkezi bir rolü olduğu açıktır ve süperoksit tarafından NO sinyalinin vazoprotektif etkisinin ortadan kaldırılmasının endotel disfonksiyon ve vasküler inflamasyonda iyi tanımlanmış bir mekanizması vardır (Drummond, 2011). Direk NO temizlemenin (ortadan kaldırmak) yanısıra oksidatif stres, BH₄'ün oksidasyonu, eNOS ayrışması, antioksidan enzimlerin inaktivasyonu gibi çeşitli etkileri NO'nun biyoyararlanımını azaltmakta birleşir (Li, 2014).

Antioksidan tedavisi açık bir terapötik yaklaşım gibi gözükse de, sonuçlar şimdiye kadar hayal kırıklığı yaratmıştır (Ristow, 2009). ROS üreten enzimlerin doğrudan hedeflenmesi daha avantajlı olabilir. Memelilerde tarif edilen yedi NOX (NADPH oksidaz) izoformundan NOX₁, NOX₂ ve NOX₄'ün çoğunlukla vasküler patofizyolojide yer aldıkları düşünülmektedir (Drummond, 2011). Bu izoformlar vasküler duvarda bulunur ve vasküler hastalıkta aktivasyonu artar ve genetik olarak silinmesi sıklıkla gelişmiş kardiyovasküler fonksiyona neden olur (Drummond, 2011). Yakın zamanda ilaç tarama yaklaşımları ile birkaç yeni, küçük, peroral olarak aktif NOX inhibitörleri tanımlanmıştır, ancak bunların hiçbiri şu anda kullanımda değildir (Lundberg ve ark. 2015).

2.3. Akış Yönündeki Sinyal Yollarını Uyarmak

2.3.1. PDE (Fosfodiesteraz) İnhibitörleri

PDE'ler çoğu dokuda değişen miktarlarda bulunan enzimler ailesidir. PDE'ler, cAMP ve cGMP' nin inaktif formlarına ayrılmalarını katalize eder ve böylece onların hücre içi sinyallesini modüle eder (düzenler) (Bender ve Beavo, 2006). Sildenafil ve benzeri ilaçlar tarafından hedeflenen enzim olan PDE₅, nitrik oksit alanına en fazla ilgiyi üreten enzimdir. PDE₅ inhibitörleri, cGMP'nin parçalanmasını engeller ve böylece nitrik oksit sinyalini artırır. PDE₅'in bolluğunu yansıtan erektil disfonksiyon ve PAH'ın tedavisinde PDE₅ inhibitörleri kayıtlıdır (Michelakis, 2002). Yeni kardiyovasküler endikasyonlar için sürekli bir araştırma vardır ve hayvan çalışmalarında fosfodiesteraz-5 (PDE₅) inhibitörlerinin, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, perifer arter hastalığı ve doksorubisin kardiyomyopatiye koruyucu olduğu kanıtlanmıştır (Fisher ve ark. 2005). Ayrıca, daha küçük klinik çalışmalarda, PDE₅ inhibitörlerinin Raynaud Fenomeni'nde vazokonstriksiyonu zayıflatığı gösterilmiştir (Roustit ve ark. 2012).

2.3.2. Guanil Siklaz Uyarıcıları ve Aktive Edicileri

NO-sGC-cGMP sinyali yolunda meydana gelen işlev bozukluğu, kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynar (Stasch, 2011). Yakın tarihli çalışmalar, NO-verici stratejilere göre avantajlara sahip olacak şekilde doğrudan sGC-cGMP sinyalleme hedefleyebilecek farmakolojik ajanların belirlenmesine odaklanmıştır (Lundberg ve ark. 2015). Organik nitratlar gibi nitrik oksit vericilerin etkileri, kardiyovasküler hastalıklarda üretilen oksijen radikallerinin artan miktarları tarafından süpürüldüğünden (ortadan kaldırıldığından) dolayı sınırlı olabilir. Bu radikaller aynı zamanda sGC'de bulunan prostetik hem'in oksidasyonu ve ayrışmasını teşvik ederek hem'i NO'ya tepkisiz hale getirir (Stasch, 2011). Buna ek olarak organik nitratlarla birlikte görülen tolerans, sGC-cGMP sinyallesini destekleyen yeni araçların gelişimini de teşvik etti (Lukowski, 2014).

Bu bağlamda en verimli araştırma yollarından biri, sGC'ye doğrudan bağlanan ve aktive eden ilaçların tanımlanması ve geliştirilmesidir. Kapsamlı klinik çalışmalar PAH tedavisinde ilaçların onaylanmasına yol açmıştır (Ghofrani, 2013). Sitoplazmik guanil siklaz (sGC), NO için hedef olan bir prostetik hem grubu ile bir heterodimer olarak işlev görür (Ghofrani, 2013).

Direk olarak sGC'ye etki eden bileşikler, sGC uyarıcıları ve sGC etkinleştiricileri olarak etki tarzlarına göre iki kısma ayrılabilir. Birinci kısım bozulmamış, okside olmamış Fe^{+2} ye bağlıdır ve nitrik oksit ile sinerjik çalışmaktadır. İkinci kısım ise buna zıt olarak, prostetik hem grubu okside (Fe^{+3}) olsa veya sGC'den ayrılmış olsa bile çalışır ve enzim nitrik oksite hiç yanıt vermediğinde bile enzimi aktive edecektir (Follmann, 2013). Uyarıcılar (stimulan) ilk olarak 1990' lı yılların ortalarında geliştirildi ve sentetik benzilindazol bileşiği deneysel araştırmalarda geniş çapta kullanılan ilk ilaçlardan biriydi (Ko, 1994). Şu anda birkaç stimülatör ve aktivatör üretilmiş olup, bunların bazıları özellikle PAH'a odaklanan çalışmalarda test edilmektedir. 2013 yılında, bayer bileşiği olan riociguat, FDA tarafından PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon tedavisi için onaylanmıştır. PAH hastalığında sGC agonistlerinin klinik olarak ortaya çıkmasında başlıca hedef olmasının çeşitli nedenleri vardır; düşük NO biyoyararlanımı, sGC'nin inaktivasyonu veya oksidasyonu, PDE'ler tarafından cGMP bozulmasının artırılmasını da içeren NO-cGC-cGMP eksenli bileşenlerinin çoğu PAH'dan etkilenir (Baliga ve ark. 2011). PDE₅ inhibitörleri klinik uygulamada uzun süredir kullanılmasına rağmen, PAH'lı büyük bir hasta grubu bu tedaviye yanıt vermemektedir.

Nitrik oksit veren ilaçlar yaygın olarak deneniyor ve farklı varyantlar halen araştırılıyor fakat şu ana kadar hiçbiri kliniğe ulaşmamıştır. sGC'nin doğrudan hedeflenmesi bu engellerden bazılarının üstesinden gelebilir (Lundberg ve ark. 2015). sGC agonistlerinin yararlı etkileri muhtemelen vazodilasyonun ötesine uzanır ve diğer kardiyovasküler hastalıklardaki potansiyeli PAH'ın yanısıra umut vericidir. (Lundberg ve ark. 2015). Aterosklerozda sGC (sitoplazmik guanil siklaz) uyarımı ile sırasıyla trombosit ve lökositlerde antitrombotik ve antiadhesif etkiler gözlenmiştir (Ahluwalia, 2004). sGC agonistlerinin hipertansiyon, PAH, kalp yetmezliği, hemolitik anemi ve İskemi-Reperfüzyon hasarı gibi çeşitli hastalık modellerinde kardiyovasküler etkileri umut vericidir (Raat, 2013). Bu bulgular, farklı kardiyovasküler hastalıkların klinik yönetiminde muhtemelen ilave sGC uyarıcıları ve aktive edicileri göreceğimizi desteklemektedir. Bununla birlikte yan etki olarak hipotansiyon ve bazı sGC'lerin teratojen olduğu gerçeği de dahil olmak üzere çeşitli zorluklar devam etmektedir ve hamilelik sırasında kaçınılmalıdır (Lundberg ve ark. 2015).

SONUÇ

Kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarda (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, sigara vb.) ve vasküler rahatsızlığa sahip olan hastalarda meydana gelen endotel işlev bozukluğu sonucunda endotel tabakası hasar görür. Bu durumda endotelyum, yeterli miktarda biyoaktif nitrik oksit üretmez ve sonuçta nitrik oksit biyoyararlanımında azalmalara yol açan süreçleri teşvik eder. Bu süreç, artırılmış NO bozunumu, NO sentezinin zayıflatılması veya aşağı akış yönlü NO sinyalinin duyarsızlaşması yoluyla oluşur.

Nitrik oksitin endojen olarak üretildiği ve kardiyovasküler fonksiyonda dahil olmak üzere birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunun anlaşılması, NO sinyalini terapötik olarak modüle etmenin yollarını belirleme konusunda büyük ilgi uyandırmıştır.

Son yıllarda NO sinyalini artırmak için yeni yollar önerilmiştir. Bunlar, endojen NO sinyal yollarını artırmak, NO'nun akımı yönündeki sinyal yollarını uyarmak ve NO'nun hedefe yönelik ve seçici salınımını sağlayan öncüllerin verilmesidir. Bu tür farmakolojik yaklaşımlara ek olarak, NO'nun biyoyararlanımı, fiziksel egzersiz ve bazı diyet bileşenleri tarafından da artırılabilir.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda nitrik oksit verici ilaçların etkisi umut verici olmasına rağmen, henüz klinik deneylerde test edilmemiştir.

Bu çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda nitrik oksit oluşumunu ve sinyalini artırmanın yolları, yapılan çalışmalar ve üzerinde çalışılan ilaçlarla ilgili bilgi verilmiş olup nitrik oksitin kardiyovasküler fonksiyon üzerindeki etkilerinin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha çok ve daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Ahluwalia A, 2004. Antiinflammatory activity of soluble guanylate cyclase: cGMP-dependent down-regulation of P-selection expression and leukocyte recruitment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 101,1386-1391.
- Anderson RA, Bundhoo S, James PE, 2014. A new mechanism of action of thienopyridine antiplatelet drugs-a role of gastric nitrothiol metabolism? *Atherosclerosis*, 237,369-373.
- Baliga RS, MacAllister RJ, Hobbs AJ, 2011. New perspectives for the treatment of pulmonary Hypertension. *Br. J. Pharmacol*, 163, 125-140.
- Bedard K, Krause KH, 2007. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev*, 87, 245-313.
- Bender AT, Beavo JA, 2006. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular regulation to clinical use. *Pharmacol. Rev*, 58, 488-520.
- Boger RH, 2007. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr*, 137, 1650S-1655S.
- Bondonno CP, 2015. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reudction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *Am. J. Hypertens*, 28, 572-575.
- Bundhoo SS, 2011. Direct vasoactive properties of thienopyridine-derived nitrosothiols. *J. Cardiovasc. Pharmacol*, 58, 550-558.
- Cannon RO, 2001. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J. Clin. Invest*, 108, 279-287.
- Carlstrom M, 2010. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 107, 17716-17720.
- Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E, 2014. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 55, 5005-5015.
- Chouchani ET, 2013. Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I. *Nat. Med*, 19, 753-759.
- Cunnington C, 2012. Systemic and vascular oxidation limits the efficacy of oral tetrahydrobiopterin treatment in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 125, 1356-1366.
- Dong JY, 2011. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J*, 162, 959-965.

- Drummond GR, Selemidis S, Griendling KK, Sobey CG, 2011. Combating Oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov*, 10, 453-471.
- Fisher, PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC, 2005. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte Apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation*, 111, 1601-1610.
- Follman M, 2013. The chemistry and biology of soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Angew. Chem. Int. Ed Engl*, 52, 9442-9462.
- Förstermann U, 2008. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 5, 338-349.
- Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM, 1991. Inhaled nitric oxide. A Selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation*, 83, 2038-2047.
- Gao X, 2015. NADPH oxidase in the renal microvasculature is a primary target for blood pressure-lowering effects by inorganic nitrate and nitrite. *Hypertension*, 65, 161-170.
- Ghofrani HA, 2013. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med*, 369, 330-340.
- Gilard M, 2008. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol*, 51, 256-260.
- Hendgen-Cotta UB, 2012. Dietary nitrate supplementation improves revascularization in chronic ischaemia. *Circulation*, 126, 1983-1992.
- Hendgen-Cotta UB, 2008. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and Cellular viability in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 105, 10256-10261.
- Huang PL, 1995. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*, 377, 239-242 (1995).
- Hunault CC, Van Velzen AG, Sips AJ, Schothorst RC, Meulenbelt J, 2009. Bioavailability of sodium nitrite from an aqueous solution in healthy adults. *Toxicol. Lett*, 190, 48-53.
- Hunter CJ, 2004. Inhaled nebulized nitrite is a hypoxia-sensitive NO-dependent selective pulmonary vasodilator. *Nat. Med*, 10, 1122-1127.
- Ignarro LJ, 2002. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J. Physiol. Pharmacol*, 53, 503-514.

- Kapil V, 2013. Physiological role for nitrate-reducing oral bacteria in blood pressure control. *Free Radic. Biol. Med.*, 55, 93-100.
- Kinsella JP, 2006. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 355, 354-364.
- Knorr M, 2011. Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involve adverse phosphorylation and S-glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase: beneficial effects of therapy with the AT₁ receptor blocker telmisartan. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 31, 2223-2231.
- Ko FN, Wu CC, Kuo SC, Lee FY, Teng CM, 1994. YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood*, 84, 4226-4233.
- Lang JD. Jr, 2014. A randomized clinical trial testing the anti-inflammatory effects of preemptive inhaled nitric oxide in human liver transplantation. *PLoS ONE* 9, e86053.
- Li H, Horke S, Forstermann U, 2014. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237, 208-219.
- Liu C, 2015. Mechanisms of human erythrocytic bioactivation of nitrite. *J. Biol. Chem.*, 290, 1281-1294.
- Lundberg JO, Feelisch M, Bjorne H, Jansson EA, Weitzberg E, 2006. Cardioprotective effects of vegetables: is nitrate the answer? *Nitric Oxide* 15, 359-362.
- Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT, 2008. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7, 156-167.
- Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E, 2015. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews*, doi: 10.1038/nrd4623.
- Lukowski R, Krieg T, Rybalkin SD, Beavo J, Hofmann F, 2014. Turning on cGMP-dependent pathways to treat cardiac dysfunctions: boom, bust, and beyond. *Trends Pharmacol. Sci.*, 35, 404-413.
- Moncada S, Higgs A, 1993. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 329, 2002-2012.
- Montenegro MF, Lundberg JO, 2014. Letter by Montenegro and Lundberg regarding article, "Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine". *Circulation* 129, E426-E426.
- Morris CR, 2005. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*, 294, 81-90.

- Michelakis E, 2002. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*, 105, 2398- 2403.
- Omar SA, Artime E, Webb AJ, 2012. A comparison of organic and inorganic nitrates /nitrites. *Nitric oxide*, 26, 229-240.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S, 1989. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327, 524- 526.
- Pernow J, Jung C, 2013. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? *Cardiovasc. Res*, 98, 334- 343.
- Potaka KP, Gladwin, MT, 2015. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*, 308, L314-L324.
- Pluta RM, 2011. Safety and feasibility of long-term intravenous sodium nitrite infusion in healthy volunteers. *PLoS ONE* 6, e14504.
- Raat NJ, 2013. Direct sGC activation bypasses NO scavenging reactions of intravascular free oxy-hemoglobin and limits vasoconstriction. *Antioxid. Redox Signal*, 19, 2232-2243.
- Ristow M, 2009. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc. Natl Acad. Sci.USA*, 106, 8665-8670.
- Rix PJ, 2015. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of nebulized sodium nitrite (AIR001) following repeat-dose inhalation in healthy subjects. *Clin. Pharmacokinet*, 54, 261-272.
- Rocha BS, 2012. Intra-gastric nitration by dietary nitrite: implications for modulation of protein and lipid signaling. *Free Radic. Biol. Med*, 52, 693-698.
- Roustit M, Hellmann M, Cracowski C, Blaise S, Cracowski JL, 2012. Sildenafil increases digital skin blood flow during all phases of local cooling in primary Raynaud's phenomenon. *Clin. Pharmacol. Ther*, 91, 813-819.
- Schifffrin EL, Park JB, İntengan HD, Touyz, RM, 2000. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*, 101, 1663-1659.
- Schwedheim E, 2008. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 65, 51-59.
- Stach JP, Pacher P, Evgenov OV, 2011. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*, 123, 2263-2273.

- Solomonson LP, Flam BR, Pendleton LC, Goodwin BL, Eichler DC, 2003. The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. *J. Exp. Biol.* 206, 2083-2087.
- Tang WH, 2013. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. *J. Card. Fail.* 19, 87-93.
- Tran H, Anand SS, 2004. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA*, 292, 1867-1874.
- Wallace JL, Ignarro LJ, Fiorucci S, 2002. Potential cardioprotective actions of NO-releasing aspirin. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 375-382.
- Wilson AM, Harada R, Nair N, Balasubramanian N, Cooke JP, 2007. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm. *Circulation* 116, 188-195.
- Wu G, Morris SM. Jr, 1998. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem.* 336, 1-17.
- Zacharowski P, 2004. The effects and metabolic fate of nitroflurbiprofen in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 350-358.

BÖLÜM 8

ACİL KONTRASEPSİYON YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Irmak FERAH OKKAY¹

¹ Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye, irmakferah@atauni.edu.tr, ORCID: (0000-0001-8836-9547)

GİRİŞ

Acil kontrasepsiyon, istenmeyen bir hamileliği önlemek için korunmasız cinsel ilişki, başarısız kontrasepsiyon veya cinsel saldırı sonrasında kullanılabilen bir kontraseptif yöntemdir. Planlanmamış ve istenmeyen gebelikler dünya genelinde kadın sağlığını etkileyen önemli bir sorun teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada yapılan 2 kürtajdan biri güvenli olmamakla beraber güvenli bulunmayan her 3 kürtajdan 1'i çok kötü koşullarda gerçekleşmektedir. Her yıl dünya çapında yaklaşık 73 milyon kürtaj gerçekleşmektedir. İstenmeyen tüm gebeliklerin %61'i ve tüm gebeliklerin %29'u indüklenen abortusla sonuçlanmaktadır (Bearak et al., 2020).

İstenmeyen gebeliklerin büyük çoğunluğu kontrasepsiyonun yanlış kullanımından veya kullanılmamasından kaynaklanmaktadır ve bu durum, acil kontrasepsiyonun potansiyel olarak önemini vurgulamaktadır. Acil kontrasepsiyon endikasyonları, cinsel saldırı ve kontraseptif başarısızlık dahil olmak üzere cinsel ilişkinin korunmasız olduğu durumları kapsar. Hem sağlık çalışanları hem de genel nüfus arasında, acil kontrasepsiyon seçenekleri, zamanlaması, yan etkileri ve eylem mekanizması hakkında bilgi eksikliği ve yanlış algılamalar bulunmaktadır.

1. ACİL KONTRASEPSİYONDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Günümüzde acil kontrasepsiyonda bakır içerikli rahim içi araç (Cu-RİA) ve 3 adet oral yolla uygulanan tedavi dahil olmak üzere 4 yöntem mevcuttur. Oral yolla uygulanabilecek acil kontrasepsiyon yöntemleri: levonorgestrel (LNG) 1,5 mg (yalnızca progestin içeren bir hap), ulipristal asetat (UPA) 30 mg (seçici bir progestin reseptör modülatörü) ve Yuzpe rejimi (yüksek doz oral östrojen ve progestin kombinasyonu)'dir. Acil kontrasepsiyon için tercih edilebilen tüm tedavi seçenekleri ilişki sonrası 5 gün içerisinde kullanılmalıdır. Tablo 1'de, Türkiye'de tercih edilebilecek farklı acil kontrasepsiyon yöntemleri listelenmiştir.

Tablo 1: Türkiye’deki mevcut acil kontrasepsiyon yöntemleri

Metod	Ürün adı	İlaç sınıfı	Korunmasız ilişki sonrası kullanım zamanı	Etki mekanizması	Kullanımla ilgili özel notlar
LNG 1.5 mg tek doz	Ertes ⁷²	Progesteron	Optimal 72 saat içinde; maksimum 120 saat içinde	Ovulasyonu engelleme veya geciktirme	Tek doz olarak uygulanır
	Norlevo				Yuzpe’den daha etkili
	Postpill One				Yuzpe yöntemine göre daha az yan etki
UPA 30 mg tek doz	Ella	Progesteron reseptör modülatörü	120 saat içinde	Yumurtlamayı engelleme veya geciktirme Sperm fonksiyonunu bozma Tubal fonksiyonu bozma	Tek doz olarak uygulanır
					Levonorgestrel den daha etkili
					Yuzpe yöntemine göre daha az yan etki
Cu-RIA	Nova T 380	Rahim içi kontrasepsiyon yöntemi	120 saat içinde	Bakır iyonları sperm ve oositler için toksik olduğundan döllemeyi engeller Endometrial değişiklikler implantasyonu önleyebilir	En etkili acil kontrasepsiyon yöntemidir. Hamilelik dışlanana kadar yerinde bırakılabilir
Yuzpe metodu 12 saat arayla iki doz LNG + EE	Miranova (5 hap)	Kombine östrojen ve progesteron	72 saat içinde	Ovulasyonu engelleme veya geciktirme	Bulantı ve kusma yaygın görülen yan etkidir.
	Microgynon (4 hap)				İki bölünmüş dozda uygulanmalıdır.
	Leverette (4 hap)				Hapların tek bir dozda toplam 100 µg EE + 0,5-1 mg LNG veya 100 µg EE +1 mg norgestrel olacak şekilde birleştirilerek 12 saat aryla 2 doz olarak alınması gerekir.

1.1. Cu-RİA

Çalışmalar, Cu-RİA'nın korunmasız cinsel ilişki sonrası 5 gün içinde yerleştirilmesinin en etkili acil kontrasepsiyon yöntemi olduğunu ortaya koymuştur (Cleland, Zhu, Goldstuck, Cheng, & Trussell, 2012; Turok et al., 2013; Wu et al., 2010). Acil kontrasepsiyon için Cu-RİA'nın etkinliği bakır bileşeninden kaynaklanır. Hormonal RİA'ların etki mekanizmaları Cu-RİA'lardan farklıdır ve hormonal RİA'ların acil kontrasepsiyon amacıyla kullanımı onaylanmamıştır.

Cu-RİA'nın koitus sonrası yerleştirilmesi, mevcut seçenekler arasında hormonal olmayan tek acil kontrasepsiyon yöntemidir ve korunmasız cinsel ilişkiden sonra 120 saate kadar yerleştirilmesi önerilir (Zhou & Xiao, 2001). Önemli bir dezavantajı Cu-RİA'nın yerleştirilmesinin eğitilmiş bir sağlık uzmanı tarafından sağlık kuruluşunda uygulanan invaziv bir prosedür olmasıdır (Harper et al., 2012). Birçok kadın RİA yerleştirilmesini, girişimsel bir işlem olması, maliyeti ve riskleri nedeniyle tercih etmemektedir.

Cu-RİA kadınlarda üreme sisteminde çeşitli etkilere sahiptir (Ortiz & Croxatto, 2007). Çalışmalar, bir kontraseptif yöntem olarak RİA'nın primer etkisinin, spermin yumurtayı dölleme şansını azalttığını, ancak dölleme sonrası etkilerinin de yöntemin etkinliğine katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Stanford & Mikolajczyk, 2002). In vitro çalışmalar, Cu-RİA'lardan salınanlara benzer konsantrasyonlardaki bakırın, hem in vitro hücre kültürü ortamında (Roblero, Guadarrama, Lopez, & Zegers-Hochschild, 1996) hem de servikal mukusta spermatozoanın hareketliliğini, canlılığını, akrozom reaksiyonunu ve dölleme kapasitesini etkilediğini göstermiştir (Kessuru, Camacho-Ortega, Laudahn, & Schopflin, 1975; Ullmann & Hammerstein, 1972). Cu-RİA kullanan kadınlarda uterin ve tubal sıvıda bakır artmış konsantrasyonda bulunur (Larsson & Hamberger, 1977) ve bakır fallop tüplerindeki epitel boyunca belirgin bir şekilde birikir (Wollen, Sandvei, Skare, & Justesen, 1994). Bakır ayrıca fallop tüpündeki düz kas aktivitesini de artırır (Larsson, Ljung, & Hamberger, 1976). Cu-RİA kullanan kadınlarda yapılan bir çalışmada endometriyal morfoloji bir yıl boyunca araştırılmıştır ve uterus kavitesinde Cu-RİA varlığının siklus sırasında endometriyum gelişimine müdahale etmediği ancak sürekli kullanımın ardından glandüler lümendeki lökositlerde inflamatuvar bir reaksiyona işaret eden kademeli bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Böylece Cu-RİA vücutta yabancı cisim

reaksiyonu oluşturmaktadır. Bakır iyonları, lökosit artışı ile inflamatuvar yanıtı artırabilir ve ayrıca endometriyal hücrelerin metabolizmasını değiştirebilir. Genital sistem sıvılarındaki inflamatuvar reaksiyon, canlı embriyoların oluşumunu önler ve gametler için de toksiktir (Hagenfeldt, Johannisson, & Brenner, 1972).

Hormonal olmayan acil kontrasepsiyon isteyen hastalar için tek seçenek Cu-RİA'dır; aynı zamanda tüm hormonal olmayan seçenekler arasında en etkili olanıdır ve 10 yıldan fazla süredir FDA tarafından onaylanmıştır (Gemzell-Danielsson, Berger, & P, 2013). Menorajisi olan hastalarda kanamayı artırabileceğinden Cu-RİA önerilmez. Risklerin faydalarından ağır bastığı kontrendikasyonlar arasında hamilelik; tedavi edilmemiş rahim/serviks/genital sistem kanseri; açıklanamayan vajinal kanama; pelvik inflamatuvar hastalık; Wilson hastalığı; uterus malformasyonunun varlığı; pelvik tüberküloz; bakır alerjisi; aktif gonore veya klamidyaya sayılabilir. DSÖ kılavuzları, uygun olmayan bir alternatif bulunmadıkça aşağıdaki durumların kontrendike olduğunu belirtmektedir, bu durumda yakın tıbbi gözetim altında kullanım düşünülebilir: iyi huylu gestasyonel trofoblastik hastalık; yumurtalık kanseri ve viral olarak baskılanmayan HIV/AIDS (WHO, 2015).

Herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlara kıyasla, Cu-RİA kullanan kadınlar arasında ektopik gebelik riski daha düşük bulunmuştur (Kaneshiro & Aeby, 2010). Cu-RİA kullanımına bağlı doğum kusurlarının arttığına dair bir kanıt yoktur. Cu-RİA kullanımında gözlenebilecek yan tesirler arasında adet krampları, daha ağır geçen adet dönemleri, düzensiz adetler, anemi, sırt ağrısı ve yerleştirmeden hemen sonra bayılma sayılabilir (Haeger, Lamme, & Cleland, 2018).

Cu-RİA'nın çıkarılmasının ardından, kadınların %80'inden fazlasının çıkarmadan sonraki 6 ay içinde gebelik elde etmesiyle başlangıç doğurganlığına hızlı bir dönüş beklenir (Sivin et al., 1992). Cu-RİA ile emzirme için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır (Curtis, Tepper, et al., 2016); Cu-RİA'ların yerleştirilmesinden önce ve sonra insan sütündeki bakır konsantrasyonunda hiçbir fark saptanmamıştır (Rodrigues da Cunha, Dorea, & Cantuaria, 2001). Uterus perforasyonu ve Cu-RİA'nın atılması riski emziren kadınlar arasında daha yüksek olmasına rağmen, bu sonuçlar nadirdir.

Acil kontrasepsiyon amaçlı Cu-RİA yerleştirilmesi sırasında ağrı olasıdır ve bazı hastalar ağrıdan ve/veya gerekli pelvik muayeneden korkabilir. Cu-RİA kullanımına bağlı ağır adet kanaması ve/veya ağrılı dönemleri dışında özellikle ilk yılda RİA'nın vajinaya atılması sık görülür.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için yüksek risk altındaki kadınlara, 25 yaşın altındaki veya birden fazla cinsel partneri olan kadınlara, RİA yerleştirilmeden önce tarama testi yapılmalıdır.

1.2. Levonorgestrel

LNG, cinsel ilişki sonrası sonraki 72 saat içinde, mümkün olan en kısa sürede ağızdan alınması gereken, sadece progestin içeren bir acil kontrasepsiyon hapıdır (Curtis, Jatlaoui, et al., 2016; A. F. Glasier et al., 2010; Piaggio, Kapp, & von Hertzen, 2011). LNG'nin birincil etki mekanizması, ovülasyonu geciktiren veya inhibe eden luteinize edici hormonun (LH) baskılanmasıdır (Croxatto et al., 2004; Durand et al., 2001; Gemzell-Danielsson et al., 2013; Hapangama, Glasier, & Baird, 2001; Marions, Cekan, Bygdeman, & Gemzell-Danielsson, 2004; Marions et al., 2002; Noe et al., 2011).

LNG'nin acil kontrasepsiyon amacıyla kullanımında sperm fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Bahamondes, Nascimento, Munuce, Fazano, & Faundes, 2003). Pre-ovulatuvar faz sırasında LNG'ye maruz kalmak, foliküler olgunlaşma sürecini geciktirebilir veya foliküler gelişimi tamamen durdurabilir. Çalışmalar, servikal mukusu kalınlaştırarak ve sperm veya yumurtanın tubal transportunu bozarak fertilizasyona da müdahale edip etmeyeceğini göstermede yetersizdir (do Nascimento et al., 2007; Durand et al., 2001; Durand et al., 2005; Kesseru et al., 1975; Kesseru, Garmendia, Westphal, & Parada, 1974; Okewole et al., 2007; Palomino, Kohen, & Devoto, 2010). Mevcut en iyi kanıtlar, yalnızca progestin içeren acil kontraseptif hapların yalnızca yumurtlama meydana gelmeden önce çalıştığını ve döllenmiş bir yumurtanın implantasyonunu engellemediğini göstermektedir (Noe et al., 2011; Novikova, Weisberg, Stanczyk, Croxatto, & Fraser, 2007). Sadece progestin içeren acil kontraseptif haplar, embriyo uterusu implante olduktan sonra etkisizdir ve bu nedenle abortif etkileri yoktur (Noe et al., 2011).

LNG'nin plazma düzeylerini azaltabilecek ilaçlar arasında barbitüratlar, bosentan, karbamazepin, felbamat, griseofulvin, oksakarbazepin, fenitoin, rifampin, sarı kantaron, topiramet ve bazı anti-retroviral tedaviler yer alır (Curtis, Tepper, et al., 2016). Enzim indükleyici ilaçlar kullanan kadınlar için LNG'nin etkinliği tehlikeye girebileceğinden, bu yaklaşımın etkinliği kanıtlanmamış olsa da çift doz LNG önerilir (Haeger et al., 2018).

Acil kontrasepsiyon amaçlı LNG kullanan ve tedavi başarısızlığı yaşayan hastalar için ektopik gebelik riskinde artış yoktur. Emzirme, LNG kullanımını için bir kontrendikasyon değildir (Curtis, Tepper, et al., 2016). Bildirilen yan etkiler şunları içerir: mide bulantısı (%13–23), kusma (%5.6), karın ağrısı (%13–18), yorgunluk (%13–17), baş dönmesi (%9–11), baş ağrısı ve meme hassasiyet (Creinin et al., 2006; A. F. Glasier et al., 2010; von Hertzen et al., 2002). Çoğu semptom, hapın uygulanmasından sonraki 24 saat içinde azalır. Yumurtlama öncesi dönemde LNG alındığında, siklusun uzunluğu kısalabilir; peri- ve postovulatuvar fazlarda ise döngü uzunluğu etkilenmez, ancak sonraki döngüde kanama süresi uzar (Gainer, Kenfack, Mboudou, Doh, & Bouyer, 2006; Raymond, Trussell, & Polis, 2007). Fazla kilolu ve obez bireylerde, acil kontrasepsiyon amaçlı kullanılan LNG'nin etkinliği, normal vücut kitle indeksi (BMI) olan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur (Lee & Schwarz, 2017).

Yalnızca LNG içeren acil kontrasepsiyonda ikinci hap birinciden 12 saat sonra alınacak şekilde iki tane 0.75 mg ya da sadece bir kez 1.5 mg'lık bir LNG tableti eşit derecede etkilidir ve iki kullanım da uygun bulunmuştur (Najera, 2016). Şu anda Türkiye'de sadece 1.5 mg dozunda LNG içeren müstahzarlar bulunmaktadır.

LNG korunmasız cinsel ilişkiden sonraki ilk 24 saat içinde alındığında en iyi şekilde etkili olur, ancak 72 saat sonrasına kadar alındığında hala etkili bulunmuştur. İlaç korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat sonra da alınabilir, ancak etkinliği 72 saat sonra alınmasına göre daha azdır. Acil kontraseptif yöntem olarak LNG kullanmak, hamilelik riskini ortalama %88 azaltır (Najera, 2016). LNG genellikle iyi tolere edilir, ancak hafif mide bulantısına neden olabilir ve ayrıca hastanın adet döngüsünü değiştirerek, döngü beklendiği gibi başlamadığında endişeye ve ek gebelik testlerine ihtiyaç duyulmasına neden olabilir.

1.3. Ulipristal asetat

Sentetik bir antiprogesterin hormonu olan UPA, yumurtlamayı geciktirir ve foliküler ruptürü engeller. LH artışından önce verilen UPA'nın, foliküler ruptürlerin %100'ünü engellediği bulunmuştur (Brache et al., 2010). Yapılan çalışma sonuçları, UPA'nın, LH yükselmeye başladığında, (LNG'nin artık etkili olmadığı zaman) yumurtlamadan önce uygulandığında bile foliküler ruptür üzerinde doğrudan engelleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. UPA'nın endometrium üzerindeki etkisinin de doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. 10-100 mg UPA ile tedavi, progesteron reseptörlerinin down-regülasyonunun inhibisyonu, endometriyal kalınlığın azalması ve yüksek dozda histolojik olgunlaşmanın gecikmesi ile sonuçlanırken, acil kontrasepsiyon için kullanılan 30 mg'a eşdeğer ve düşük dozların etkisi plaseboya benzer bulunmuştur (Stratton et al., 2010).

Oral acil kontraseptif yöntemler arasında en etkili olanı UPA'dır. 30 mg UPA ve 1.5 mg LNG'yi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, LNG ile tedavi edilen kadınlarda gebelik görülme olasılığının UPA ile tedavi edilenlere göre iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. BMI değeri 25 kg/m²'nin üzerinde olan kadınlar için Cu-RİA veya UPA ilk seçenek olarak tercih edilmelidir (Batur, Kransdorf, & Casey, 2016). UPA'nın önemli bir avantajı da, LNG'den daha fazla etkinliğe sahip olması ve koitustan 72-120 saat sonra kullanım için onaylanmış tek acil kontraseptif hap olmasıdır (Bulletin, 2015; Curtis, Jatlaoui, et al., 2016; A. F. Glasier et al., 2010).

UPA'nın yan etki profili LNG'ninkine benzerdir (Blithe, Nieman, Blye, Stratton, & Passaro, 2003; Creinin et al., 2006). Yapılan bir çalışmada hem UPA hem de LNG için bildirilen en yaygın yan etkiler baş ağrısı olup, bunu dismenore ve mide bulantısı izlemiştir (Creinin et al., 2006). UPA'nın yan etkileri arasında adet gecikmesi (2.1 gün), baş ağrısı (%19), dismenore (%13), bulantı (%13), yorgunluk (%6), baş dönmesi (%5), karın ağrısı (%5), üst karın ağrısı (%3) ve sırt ağrısı (%3) bulunur (A. F. Glasier et al., 2010; Li, Lo, Ng, & Ho, 2016). İlk dozdan sonraki 3 saat içinde kusma olursa UPA'nın yeniden dozlanması önerilir.

UPA'nın anne sütüne geçip geçmediği tam olarak bilinmemektedir. Ancak UPA lipofilik bir bileşik olduğundan, bu durum en azından teorik olarak mümkündür. Bu nedenle, daha fazla veri elde edilene kadar, acil kontrasepsiyon gerektiren ve UPA alan emziren kadınların hap alımını

takiben 36 saat boyunca emzirmemeleri (Blithe et al., 2003; Gemzell-Danielsson & Meng, 2010) ve UPA'yı aldıktan sonraki 24 saat boyunca anne sütünün sağılması ve atılması tavsiye edilir.

Hepatik enzim indükleyici ilaçlar, UPA'nın etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, antasitler, histamin H₂ antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri dahil olmak üzere gastrik pH düzeylerini artırmayı amaçlayan ilaçlar da UPA'nın etkisini azaltacağı için önerilmemektedir (Curtis, Tepper, et al., 2016).

Hamile olduğunun farkında olmayan bir kadın tarafından yanlışlıkla alınması durumunda, hamilelik sırasında alınan UPA ile herhangi bir teratojenik etki veya doğum kusuru ilişkilendirilmemiştir (Curtis, Tepper, et al., 2016).

Dikkat edilmesi gereken önemli bir durum, bir anti-progestin olan UPA ile progestin içeren hormonal kontraseptifler arasındaki etkileşimdir. UPA alındıktan sonra 5 güne kadar etki gösterdiğinden ve bu iki ürünün birlikte kullanılması UPA'nın yumurtlamayı geciktirerek hamileliği önleme yeteneğini azaltabileceğinden, kadınlara UPA'yı aldıktan sonra 5 gün boyunca hormonal kontrasepsiyona başlamayı ertelemeleri önerilir. UPA alındıktan hemen sonra progestin içeren kontraseptifler başlanırsa, UPA bu ilaçların kontraseptif etkilerinin başlama süresini değiştirebilir (Lee & Schwarz, 2017). Bu nedenle, UPA'yı aldıktan sonra kontrasepsiyona devam etmek isteyen kadınlara 12 güne kadar (UPA ile eşzamanlı kullanımdan kaçınmak için 5 gün ve yöntemin etkili olması için 7 gün) farklı bir yöntem kullanmaları önerilir. (Lee & Schwarz, 2017).

1.4. Mifepriston

Progestin-reseptör modülatörü ve sentetik bir steroid olan düşük doz mifepriston (10-25 mg), şu anda birçok ülkede mevcut olan oldukça etkili bir acil kontrasepsiyon yöntemidir. Mifepriston, jinekoloji alanında geniş uygulama alanına sahiptir. Foliküler faz sırasında uygulanan mifepriston yumurtlamayı geciktirir veya inhibe eder (Marions et al., 2002).

Bu yöntem oldukça etkili olmakla beraber, mevcut bir zigotun implantasyonunu durdurup, mevcut bir erken hamileliği sonlandırabilmektedir. Mifepriston, düşüğe sebep olan tek acil kontraseptiftir ve acil kontrasepsiyon için FDA onaylı değildir (Najera, 2016).

Randomize, kontrollü çalışmalar, 600 mg'lık tek bir oral mifepriston dozunun Yuzpe rejiminden (A. Glasier, Thong, Dewar, Mackie, & Baird, 1992) daha etkili ve daha az zararlı olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada (Grimes & Raymond, 2002), daha düşük dozların (50 mg ve 10 mg) 600 mg'lık doz kadar etkili olduğunu bulunmuştur.

Mifepriston öncelikle yumurtlamayı engelleyerek veya geciktirerek etki eder (Gemzell-Danielsson & Marions, 2004). Mifepriston, LNG veya östrojen ve progestin kombinasyonu içeren acil kontraseptif haplardan daha etkilidir ve daha az yan etki ile ilişkili bulunmuştur (Ashok et al., 2002; Cheng, Che, & Gulmezoglu, 2012; A. Glasier et al., 1992). Acil kontrasepsiyon amaçlı mifepriston ile tedavi edilen kadınlarda da Yuzpe rejimine kıyasla önemli ölçüde daha az bulantı ve kusma rapor edilmiştir, ancak bu kadınların sonraki adet dönemlerinin başlangıcında bir gecikme yaşama olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (A. Glasier et al., 1992; Webb, Russell, & Elstein, 1992). Düşük yapmak için daha yüksek dozlarda mifepriston kullanıldığından, mifepriston birçok ülkede yüksek düzeyde düzenlemeye tabidir ve acil kontrasepsiyon kullanımı için daha yaygın hale gelmesi beklenmemektedir.

1.5. YUZPE Yöntemi

Acil kontrasepsiyon amaçlı kombine oral kontraseptiflerin kullanımına genel olarak Yuzpe yöntemi denir. 1974'ten beri kullanılmakta olan bir yöntem olup, etkinliği, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle sınırlanmıştır.

Çoklu kombine oral kontraseptif haplardan oluşan Yuzpe rejimi, en az etkili acil kontrasepsiyon yöntemi olarak kabul edilmekle beraber LNG ile karşılaştırıldığında bulantı gibi yan tesirlerin görülme riski daha fazla bulunmuştur (Batur et al., 2016). Bu rejim 12 saat arayla 2 doz 100 µg etinil estradiol (EE) artı 0,5 ila 1,0 mg LNG'den oluşur. Norgestrel de aynı dozda EE ile Yuzpe rejiminde kullanılabilir. Yuzpe rejimi, daha etkili acil kontrasepsiyon yöntemlerinin kolayca elde edilemediği durumlarda veya kombine oral kontraseptiflere daha kolay erişebilen kadınlar için önemli bir yere sahip olabilir.

Yuzpe yöntemi, progestin miktarını artırarak ve foliküler salınımı bozarak, sadece progestin içeren acil kontrasepsiyon haplarıyla aynı şekilde

etki gösterir. Yuzpe yönteminin gebelik oranını yaklaşık %75 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (Najera, 2016). Yuzpe yöntemi, LNG ve UPA'dan daha az etkilidir ve gastrointestinal yan etki oranları daha yüksektir (Croxatto et al., 2004; Gemzell-Danielsson et al., 2013)

Östrojen içeren acil kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması ile ilk 24-48 saatte ortaya çıkan en yaygın yan etkiler bulantı (%50) ve kusmadır (%20) (Ellertson et al., 2003; Percival-Smith & Abercrombie, 1987; Raymond et al., 2000). Östrojen içeren bir rejimden bir saat önce antiemetik bir ilaç kullanılarak bulantı ve kusmanın şiddeti ve görülme olasılığı önemli ölçüde azaltılabilir. Bulantı hali hazırda mevcut olduktan sonra alınırsa antiemetikler daha az etkili olur. Alınan dozdan sonraki 3 saat içinde kusma meydana gelirse, doz tekrarlanmalıdır. Günlük oral kontraseptif kullanımında olduğu gibi, diğer yan etkiler yorgunluk, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, karın ağrısı ve baş dönmesi olarak sayılabilir.

Yuzpe rejiminin ilk dozu korunmasız cinsel ilişkiden sonraki 72 saat içinde alınmalıdır, ancak korunmasız cinsel ilişkiden 120 saat sonra da alınabilir. Daha etkili ve daha iyi tolere edilen ürünlerin mevcudiyeti nedeniyle, Yuzpe yöntemi artık tercih edilmemektedir ve yalnızca başka seçenek yoksa kullanılan bir yöntemdir.

KAYNAKÇA

- Ashok, P. W., Stalder, C., Wagaarachchi, P. T., Flett, G. M., Melvin, L., & Templeton, A. (2002). A randomised study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception. *BJOG*, *109*(5), 553-560. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01371.x
- Bahamondes, L., Nascimento, J. A., Munuce, M. J., Fazano, F., & Faundes, A. (2003). The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception*, *68*(1), 55-59. doi:10.1016/s0010-7824(03)00105-7
- Batur, P., Kransdorf, L. N., & Casey, P. M. (2016). Emergency Contraception. *Mayo Clin Proc*, *91*(6), 802-807. doi:10.1016/j.mayocp.2016.02.018
- Bearak, J., Popinchalk, A., Ganatra, B., Moller, A. B., Tuncalp, O., Beavin, C., . . . Alkema, L. (2020). Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990-2019. *Lancet Glob Health*, *8*(9), e1152-e1161. doi:10.1016/S2214-109X(20)30315-6
- Blithe, D. L., Nieman, L. K., Blye, R. P., Stratton, P., & Passaro, M. (2003). Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids*, *68*(10-13), 1013-1017. doi:10.1016/s0039-128x(03)00118-1
- Brache, V., Cochon, L., Jesam, C., Maldonado, R., Salvatierra, A. M., Levy, D. P., . . . Croxatto, H. B. (2010). Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod*, *25*(9), 2256-2263. doi:10.1093/humrep/deq157
- Bulletin, P. (2015). Practice Bulletin No. 152: Emergency Contraception. *Obstet Gynecol*, *126*(3), e1-e11. doi:10.1097/AOG.0000000000001047
- Cheng, L., Che, Y., & Gulmezoglu, A. M. (2012). Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*(8), CD001324. doi:10.1002/14651858.CD001324.pub4
- Cleland, K., Zhu, H., Goldstuck, N., Cheng, L., & Trussell, J. (2012). The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod*, *27*(7), 1994-2000. doi:10.1093/humrep/des140
- Creinin, M. D., Schlaff, W., Archer, D. F., Wan, L., Frezieres, R., Thomas, M., . . . Higgins, J. (2006). Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, *108*(5), 1089-1097. doi:10.1097/01.AOG.0000239440.02284.45

- Croxatto, H. B., Brache, V., Pavez, M., Cochon, L., Forcelledo, M. L., Alvarez, F., . . . Salvatierra, A. M. (2004). Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*, *70*(6), 442-450. doi:10.1016/j.contraception.2004.05.007
- Curtis, K. M., Jatlaoui, T. C., Tepper, N. K., Zapata, L. B., Horton, L. G., Jamieson, D. J., & Whiteman, M. K. (2016). U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*, *65*(4), 1-66. doi:10.15585/mmwr.rr6504a1
- Curtis, K. M., Tepper, N. K., Jatlaoui, T. C., Berry-Bibee, E., Horton, L. G., Zapata, L. B., . . . Whiteman, M. K. (2016). U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*, *65*(3), 1-103. doi:10.15585/mmwr.rr6503a1
- do Nascimento, J. A., Seppala, M., Perdigao, A., Espejo-Arce, X., Munuce, M. J., Hautala, L., . . . Bahamondes, L. (2007). In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeclin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod*, *22*(8), 2190-2195. doi:10.1093/humrep/dem119
- Durand, M., del Carmen Cravioto, M., Raymond, E. G., Duran-Sanchez, O., De la Luz Cruz-Hinojosa, M., Castell-Rodriguez, A., . . . Larrea, F. (2001). On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*, *64*(4), 227-234. doi:10.1016/s0010-7824(01)00250-5
- Durand, M., Seppala, M., Cravioto Mdel, C., Koistinen, H., Koistinen, R., Gonzalez-Macedo, J., & Larrea, F. (2005). Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception*, *71*(6), 451-457. doi:10.1016/j.contraception.2005.01.003
- Ellertson, C., Webb, A., Blanchard, K., Bigrigg, A., Haskell, S., Shochet, T., & Trussell, J. (2003). Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: a multicenter randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, *101*(6), 1160-1167. doi:10.1016/s0029-7844(03)00353-3
- Gainer, E., Kenfack, B., Mboudou, E., Doh, A. S., & Bouyer, J. (2006). Menstrual bleeding patterns following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*, *74*(2), 118-124. doi:10.1016/j.contraception.2006.02.009

- Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., & P, G. L. L. (2013). Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception*, 87(3), 300-308. doi:10.1016/j.contraception.2012.08.021
- Gemzell-Danielsson, K., & Marions, L. (2004). Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update*, 10(4), 341-348. doi:10.1093/humupd/dmh027
- Gemzell-Danielsson, K., & Meng, C. X. (2010). Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate. *Int J Womens Health*, 2, 53-61. doi:10.2147/ijwh.s5865
- Glasier, A., Thong, K. J., Dewar, M., Mackie, M., & Baird, D. T. (1992). Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*, 327(15), 1041-1044. doi:10.1056/NEJM199210083271501
- Glasier, A. F., Cameron, S. T., Fine, P. M., Logan, S. J., Casale, W., Van Horn, J., . . . Gainer, E. (2010). Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*, 375(9714), 555-562. doi:10.1016/S0140-6736(10)60101-8
- Grimes, D. A., & Raymond, E. G. (2002). Emergency contraception. *Ann Intern Med*, 137(3), 180-189. doi:10.7326/0003-4819-137-3-200208060-00010
- Haeger, K. O., Lamme, J., & Cleland, K. (2018). State of emergency contraception in the U.S., 2018. *Contracept Reprod Med*, 3, 20. doi:10.1186/s40834-018-0067-8
- Hagenfeldt, K., Johannisson, E., & Brenner, P. (1972). Intrauterine contraception with the copper-T device. 3. Effect upon endometrial morphology. *Contraception*, 6(3), 207-218. doi:10.1016/0010-7824(72)90061-3
- Hapangama, D., Glasier, A. F., & Baird, D. T. (2001). The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*, 63(3), 123-129. doi:10.1016/s0010-7824(01)00186-x
- Harper, C. C., Speidel, J. J., Drey, E. A., Trussell, J., Blum, M., & Darney, P. D. (2012). Copper intrauterine device for emergency contraception: clinical practice among contraceptive providers. *Obstet Gynecol*, 119(2 Pt 1), 220-226. doi:10.1097/AOG.0b013e3182429e0d
- Kaneshiro, B., & Aeby, T. (2010). Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the intrauterine Copper T-380A contraceptive device. *Int J Womens Health*, 2, 211-220. doi:10.2147/ijwh.s6914
- Kessuru, E., Camacho-Ortega, P., Laudahn, G., & Schopflin, G. (1975). In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertil Steril*, 26(1), 57-61. doi:10.1016/s0015-0282(16)40875-7

- Kessler, E., Garmendia, F., Westphal, N., & Parada, J. (1974). The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception*, *10*(4), 411-424. doi:10.1016/0010-7824(74)90041-9
- Larsson, B., & Hamberger, L. (1977). The concentration of copper in human uterine secretion during four years after insertion of a copper-containing intrauterine device. *Fertil Steril*, *28*(6), 624-626. doi:10.1016/s0015-0282(16)42612-9
- Larsson, B., Ljung, B., & Hamberger, L. (1976). The influence of copper on the in vitro motility of the human Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*, *125*(5), 682-690. doi:10.1016/0002-9378(76)90794-8
- Lee, J. K., & Schwarz, E. B. (2017). The safety of available and emerging options for emergency contraception. *Expert Opin Drug Saf*, *16*(10), 1163-1171. doi:10.1080/14740338.2017.1354985
- Li, H. W., Lo, S. S., Ng, E. H., & Ho, P. C. (2016). Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Hum Reprod*, *31*(6), 1200-1207. doi:10.1093/humrep/dew055
- Marions, L., Cekan, S. Z., Bygdeman, M., & Gemzell-Danielsson, K. (2004). Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception*, *69*(5), 373-377. doi:10.1016/j.contraception.2003.11.018
- Marions, L., Hultenby, K., Lindell, I., Sun, X., Stabi, B., & Gemzell Danielsson, K. (2002). Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*, *100*(1), 65-71. doi:10.1016/s0029-7844(02)02006-9
- Najera, D. B. (2016). Emergency contraception: Focus on the facts. *JAAPA*, *29*(1), 20-24; quiz 21. doi:10.1097/01.JAA.0000475459.00348.81
- Noe, G., Croxatto, H. B., Salvatierra, A. M., Reyes, V., Villarroel, C., Munoz, C., . . . Retamales, A. (2011). Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*, *84*(5), 486-492. doi:10.1016/j.contraception.2011.03.006
- Novikova, N., Weisberg, E., Stanczyk, F. Z., Croxatto, H. B., & Fraser, I. S. (2007). Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception*, *75*(2), 112-118. doi:10.1016/j.contraception.2006.08.015
- Okewole, I. A., Arowojolu, A. O., Odusoga, O. L., Oloyede, O. A., Adeleye, O. A., Salu, J., & Dada, O. A. (2007). Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*, *75*(5), 372-377. doi:10.1016/j.contraception.2007.01.019

- Ortiz, M. E., & Croxatto, H. B. (2007). Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception*, 75(6 Suppl), S16-30. doi:10.1016/j.contraception.2007.01.020
- Palomino, W. A., Kohen, P., & Devoto, L. (2010). A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 94(5), 1589-1594. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.013
- Percival-Smith, R. K., & Abercrombie, B. (1987). Postcoital contraception with dl-norgestrel/ethinyl estradiol combination: six years experience in a student medical clinic. *Contraception*, 36(3), 287-293. doi:10.1016/0010-7824(87)90098-9
- Piaggio, G., Kapp, N., & von Hertzen, H. (2011). Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*, 84(1), 35-39. doi:10.1016/j.contraception.2010.11.010
- Raymond, E. G., Creinin, M. D., Barnhart, K. T., Lovvorn, A. E., Rountree, R. W., & Trussell, J. (2000). Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 95(2), 271-277. doi:10.1016/s0029-7844(99)00550-5
- Raymond, E. G., Trussell, J., & Polis, C. B. (2007). Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 109(1), 181-188. doi:10.1097/01.AOG.0000250904.06923.4a
- Roblero, L., Guadarrama, A., Lopez, T., & Zegers-Hochschild, F. (1996). Effect of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Reprod Fertil Dev*, 8(5), 871-874. doi:10.1071/rd9960871
- Rodrigues da Cunha, A. C., Dorea, J. G., & Cantuaria, A. A. (2001). Intrauterine device and maternal copper metabolism during lactation. *Contraception*, 63(1), 37-39. doi:10.1016/s0010-7824(00)00191-8
- Sivin, I., Stern, J., Diaz, S., Pavez, M., Alvarez, F., Brache, V., . . . et al. (1992). Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II rods, or levonorgestrel-releasing or copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, 166(4), 1208-1213. doi:10.1016/s0002-9378(11)90607-3

- Stanford, J. B., & Mikolajczyk, R. T. (2002). Mechanisms of action of intrauterine devices: update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol*, 187(6), 1699-1708. doi:10.1067/mob.2002.128091
- Stratton, P., Levens, E. D., Hartog, B., Piquion, J., Wei, Q., Merino, M., & Nieman, L. K. (2010). Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril*, 93(6), 2035-2041. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.057
- Turok, D. K., Godfrey, E. M., Wojdyla, D., Dermish, A., Torres, L., & Wu, S. C. (2013). Copper T380 intrauterine device for emergency contraception: highly effective at any time in the menstrual cycle. *Hum Reprod*, 28(10), 2672-2676. doi:10.1093/humrep/det330
- Ullmann, G., & Hammerstein, J. (1972). Inhibition of sperm motility in vitro by copper wire. *Contraception*, 6(1), 71-76. doi:10.1016/s0010-7824(72)80007-6
- von Hertzen, H., Piaggio, G., Ding, J., Chen, J., Song, S., Bartfai, G., . . . Regulation, W. H. O. R. G. o. P.-o. M. o. F. (2002). Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 360(9348), 1803-1810. doi:10.1016/S0140-6736(02)11767-3
- Webb, A. M., Russell, J., & Elstein, M. (1992). Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ*, 305(6859), 927-931. doi:10.1136/bmj.305.6859.927
- WHO. (2015). *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. . Geneva: World Health Organization
- Wollen, A. L., Sandvei, R., Skare, A., & Justesen, N. P. (1994). The localization and concentration of copper in the fallopian tube in women with or without an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 73(3), 195-199. doi:10.3109/00016349409023438
- Wu, S., Godfrey, E. M., Wojdyla, D., Dong, J., Cong, J., Wang, C., & von Hertzen, H. (2010). Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. *BJOG*, 117(10), 1205-1210. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02652.x
- Zhou, L., & Xiao, B. (2001). Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. *Contraception*, 64(2), 107-112. doi:10.1016/s0010-7824(01)00231-1

BÖLÜM 5

BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE GENİTAL KANALDAKİ ROLLERİ

Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ¹

¹ Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye. ferhan.bolukbas@aksaray.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9744-0242

GİRİŞ

Büyüme Faktörleri (Growth Factors, GF); kendilerine özgü hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hücresel farklılaşma, hücresel büyüme ve çoğalmada uyarıcı yeteneğe sahip, genellikle hücrelerarası sinyal molekülleri olarak hareket eden, molekül ağırlıkları 4-60 kDa arasında değişen glikoprotein yapılı polipeptit grubudur (Carpenter ve Cohen, 1990; Bulgurcuoğlu ve ark., 2003). Yakın zamana kadar, bilimsel araştırmalarda kullanılabilecek büyüme faktörlerinin miktarı oldukça kısıtlı ve bu alanda yapılan çalışmalar yok denilecek kadar az sayıdaydı. Günümüzde ise, modern biyoteknolojik metodlar kullanılarak çok iyi saflaştırılmış geniş ölçekli büyüme faktörleri üretimi gerçekleştirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu proteinlerin bir kısmı izole edilerek tanımlanmıştır (Öztürk ve Denkbaş, 2003).

Büyüme faktörlerinin bir hücreyi etkilemesi için, o hücrenin uygun reseptöre sahip olması gerekmektedir. Büyüme faktörlerinin reseptöre bağlanması sonucu hücre içi özgün cevaba neden olan bir dizi sinyal ortaya çıkmaktadır. Etki, genellikle tirozin kinaz uyarılarak sağlanmaktadır (Ciğer, 2001). Bir kısım reseptörün ise serin/treonin-kinaz aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir (TGF- β ailesi gibi) (Massague ve Weis-Garcia, 1996). Hücrelerin farklı büyüme faktörlerine özgü farklı sayıda reseptörü bulunmaktadır. Matriks büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu ve çözünübilirliğini değiştirerek bir hücrenin, herhangi bir büyüme faktörüne vereceği yanıtı belirleyebilir (Ciğer, 2001). Büyüme faktörleri ilgili hücreye bağlı olarak; hücre bölünmesini, farklılaşmasını, hücrenin göçünü veya genetik etkinliklerini uyarabilir ya da baskılayabilirler (Carlson ve Roach, 2002; Kansu, 2006). Ayrıca; büyüme faktörlerinin, hematopoetik kök hücrelerinin kan hücrelerine dönüşmesine yardım ettiği bilinmektedir (Kansu, 2006). Dokuların tamirinde; mitogenez, matriks sentezi, migrasyon ve remodalyasyonda görev aldıkları bildirilmiştir (Lynch, 1994).

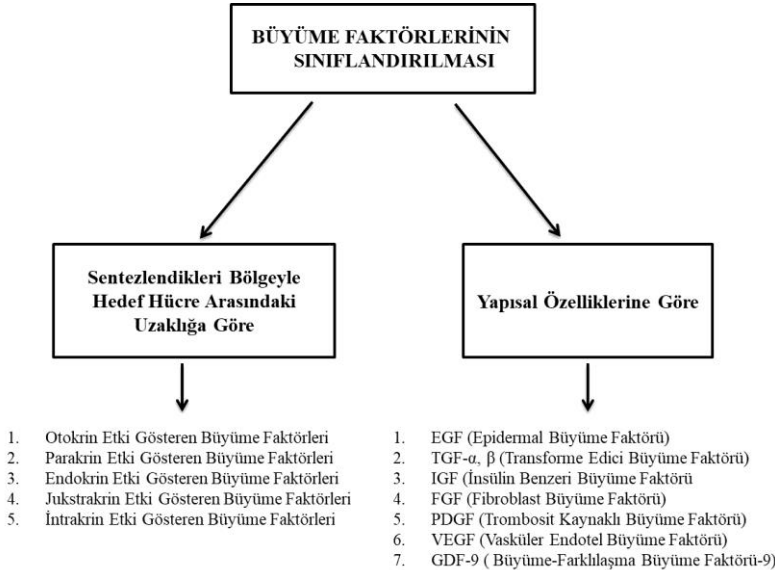
Normal bir dokudaki hücrelerin bölünme ve çoğalma mekanizmaları çoğunlukla hücre dışı faktörlerin etkisiyle düzenlenir. Bazı hücrelerin salgıladığı ve genellikle büyüme faktörleri tarafından gerçekleştirilen sinyaller, bölünmeyi uyaran ve baskılayan bilgileri hücrelere taşımaktadır. Hücreler bölünmeyi düzenleyen sinyalleri tanımakta ve yanıt geliştirmekte karmaşık bir sisteme sahiptir (Cross ve ark., 1989; Clemens, 1991; Güneş,

1999). Bu sistem; işlevleri, bölünmeyi aktive edici özellikteki sinyalleri tanıyan ve çoğalmayı uyarıcı sinyalleri hücreye taşıyan bir dizi proteinden oluşur. Söz konusu proteinler hücre yüzey reseptörleri, sitoplazmik sinyal iletilicileri ve nükleer transkripsiyon faktörleridir (Post ve Brown, 1996; Köksoy, 2002).

Büyüme faktörleri mitojenik etkileriyle hücre döngüsünü başlatırlar (Berberoğlu, 2007). Hücre siklusu evreleri; büyüme faktörleri, onkogenler, sitokinler, siklinler gibi proteinlerin koordinasyonu ile düzenlenir (Güneş, 1999). Anne sütünde özellikle gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi olmak üzere pek çok organ ve sistemin gelişimini sağlayan büyüme faktörleri bulunur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), Sinir büyüme faktörü (NGF), Transforme edici büyüme faktörü (TGF- α ve TGF- β), İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) gibi faktörler bunların başlıcalarıdır. Epidermal büyüme faktörü bebeğin olgunlaşmamış barsaklarının doğumdan sonra olgunlaşmasına yardımcı olur (Öztürk ve ark., 2007; Giray, 2004).

Büyük bir aile olan büyüme faktörleri'nin sınıflandırılması Tablo 1 de gösterilmiştir (Cığır, 2001; Bulgurcuoğlu ve ark., 2003).

Tablo 1: Büyüme faktörlerinin sınıflandırılması



1. GENİTAL SİSTEM

1.1. Genital Sistem Embriyolojisi

Gonadlarıda içine alan iç üreme organları ve bunların akıttığı kanalları intermedier (ara) mezodermden köken alır (Özer, 2010). 4. haftada embriyo lateral yönde katlanırken, intermediyer mezoderm yerinden ayrılarak ventrale doğru sölom boşluğunun arka duvarına göç eder. İntermediyer mezoderm, burada bilateral iki longitüdüinal kabartı (ürogenital kabartılar) oluşturur. Genital sistem ise bu kabartının mediyalinde genital (gonadal) kabartıdan gelişir (Başak, 2017).

İnsanlarda ve bazı memeli hayvanlarda primordiyal germ hücreleri bağırsak endoderminden gelişerek, dorsal mezenteryum yolu ile gonadlara gelir ve en son cinsiyet hücrelerini oluştururlar (Özer, 2010). İnsanda Erkek ve dişi morfolojik karakteristikleri embriyonik 7. Haftada gelişime başlar. Gonadlar (overler ve testisler); mezodermal epitel, embriyonik bağ dokusu ve primordial germ hücrelerinden köken alır (Moore and Persaud, 2002).

1.2. Genital Sistem Histolojisi

Genital sistem histolojisi erkek ve dişi olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Erkek genital sistem histolojik olarak, testisler; dış genital kanallar (duktus epididimis, duktuli efferentes, duktus ejakulatorius, duktus deferens), testis içi kanallar (rete testis, tubuli rekti), eklenti bezleri ve penisten oluşur. Dişi genital sistem ise; iç genital organlar (ovaryumlar, tuba uterina, uterus, vagina), dış genital kanallar, meme bezleri ve plasenta olarak incelenir (Eşrefoğlu, 2010).

Erkek ve dişi genital sistemde her bir yapı farklı histolojik özellikler gösterir.

2. BÜYÜME FAKTÖRLERİNİN GENİTAL KANALDAKİ ROLÜ

Genital sistemde büyüme faktörleri ile ilgili araştırmalar özellikle insanda ve diğer memeli hayvanlar üzerinde, genellikle uterus dokusunda yapılmıştır. İnsanlarda endometriumda yapılan çalışmalarda, büyüme faktörlerinin genellikle kan damarları ve çevresinde bulunduğu, ekspresyonunun uterusun sekretorik fazında en güçlü olduğu bildirilmiştir. Günümüzde anjiyogenik büyüme faktörlerinin, sitokinler ve hormonlarla

birlikte görev alarak endometriyal anjiyogenezi düzenlediği bilinmektedir (Hyder ve Stancel, 1999; Möller ve ark., 2001; Niklaus ve ark., 2003).

Büyüme faktörleri; memeli dışı genital sisteminde folikülogenezisin ilk evrelerinden başlamak üzere büyüme, çoğalma ve farklılaşma olaylarını etkileyerek oosit maturasyonu, fertilizasyon, preimplantasyon, implantasyon, menstruasyon ve plasantasyon aşamalarında görev alırlar (Hyder ve Stancel, 1999; Bulgurcuoğlu ve ark., 2003).

Genital kanalda görev alan büyüme faktörleri;

2.1. Epidermal Büyüme Faktörleri (EGF)

EGF, hücre bölünmesi ve farklılaşması, çoğalması, büyümesinin yanında hücre göçününde uyarıcı polipeptit yapılı büyüme faktörü olup, molekül ağırlığı 6 kDa'dır (Yarım ve Kazak, 2016)

EGF, hücre yüzeyine lokalize olan epidermal büyüme faktör reseptörüne (EGFR) bağlanarak, in vitro ve in vivo ortamdaki birçok hücre üzerinde etkili bir bölünme ve farklılaşma özelliği taşır (Zık, 2004).

EGF, anti-apoptotik, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve nörotrofik etkilere sahiptir. EGF reseptörleri mide, akciğer, duodenum, böbrek, pankreas, tiroid bezi, hipofiz bezi, yumurtalık, meme bezi, uterus, kornea, plasenta ve gliya hücrelerinde bulunmaktadır. Başlıca üreme sistemi, sindirim sistemi ve sinir sistemi üzerinde etkilerini göstermektedir. EGF, fibroblastların, vasküler endotel hücrelerinin ve keratinositlerin büyüme ve çoğalmasına uyarıcı etkisi ile yaraların tedavisinde başarı sağlamaktadır (Yarım ve Kazak, 2016).

2.1.1. EGF'nin Genital Kanaldaki Rolü

EGF ve EGFR'lerin birçok memeli uterusunda bulunduğu ve yapılan çalışmalarla, EGF'nin uterus aktivitesi üzerine olan etkileri ile embriyo gelişimi ve implantasyondaki önemli rolleri bildirilmiştir (Haimovici ve Anderson, 1993; Tamada ve ark., 1999).

Maternal EGF, gebelik ve laktasyon döneminde artmaktadır (Kurachi ve Oka, 1985). Plasentanın EGF reseptörleri yönünden çok zengin olduğu ve EGF reseptörlerinin in vitro stimülasyonu ile plasental gonotropinlerin salınımını arttırdığı bildirilmiştir. EGF eksikliğinin epididimisin gelişiminde geri dönüşü olmayan morfolojik değişikliklere ve anomalilere yol açtığı, maternal EGF eksikliği oluşturulan ratlardan doğan yavrularda vücut ve

genital organlarda gelişme geriliği, serum testosteron düzeyinde artış ve testis dokusunda dejenerasyon görüldüğü bildirilmiştir (Ketani ve ark., 2002).

Farede preimplantasyon embriyolarında yapılan bir çalışmada; maternal orjinli EGF'nin blastosist evresinde tüm hücrelerde, embriyonik EGF'nin ise sadece trofoektoderm hücrelerinde ve iç hücre kitlesi (ICM)'nde olduğu tespit edilmiştir (Rappolee ve ark., 1988).

Folikül gelişiminde büyüme faktörlerinden EGF ve bFGF rol almaktadır. Bunlar granüloza hücreleri, oosit ve teka hücrelerinde sentezlenerek salınmaktadır. Primer folikül oluşumundan sonra foliküllerin ileri gelişimi FSH, LH gibi gonadotropinlerin ve lokal büyüme faktörlerinin etkisi ile olmaktadır (Kuyucu ve Tap, 2009).

Tirozin-kinaz aktivasyonu ile EGF'nin oosit matürasyonunda fizyolojik bir öneme sahip olduğu bildirilmiştir (Lorenzo ve ark., 2001). Preimplantasyon embriyo veya reproduktif kanal kaynaklı EGF gibi birçok büyüme faktörü embriyonik gelişimi otokrin ve parakrin yollarla etkilemektedir (Paria ve Dey, 1990). Ayrıca, EGF oositte foliküler gelişimi sağlarken, embriyoda da blastosist başına düşen hücre sayısını artırarak mitojenik ve farklılaştırma etkisi gösterebilmektedir (Bulgurcuoğlu ve ark., 2003).

Kaloğlu ve ark. (2000)'nin ratlarda yaptığı çalışmada, doğum öncesi ve sonrası dönemlerde testis ve boşaltım kanallarının gelişimini düzenleyen EGF'nin, erişkinde de testiste özellikle Leydig hücreleri, epididimide ise epitelyal hücreler üzerinde etkili olduğu, böylece bu yapıların fonksiyon görmesinde otokrin/parakrin bir rol aldığı ileri sürülmüştür. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda EGF reseptörleri'nin silyalı hücrelerde, tuba uterina epitelinde, salgı hücrelerine göre daha kuvvetli reaksiyon gösterdiği bildirilmiştir (Wollenhaupt ve ark., 1997).

2.2. Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF- α , β)

TGF- α ve β gibi alt gruplara ayrılan TGF gelişimi çok yönlü kontrol eden ekstrasellüler büyüme faktörlerinin önemli bir grubunu oluşturur. Hücre farklılaşması, proliferasyonu, adezyonu, motilitesi ve ölümü gibi hücrenel süreçleri düzenleme özelliğine sahiptirler. Transforme olmamış hücrelerin tutunmasını ve bağımsız gelişimini uyarırlar (Sporn ve ark., 1986; Berberoğlu, 2007).

TGF- α ve TGF- β , EGF benzeri polipeptidlerdir. Erken embriyo gelişiminde etkili olan TGF- α ; EGF ile aynı reseptörle reaksiyona giren 50 aminoasitli tek zincirli bir peptiddir (Marquardt ve ark., 1984).

2.2.1. TGF'lerin Genital Kanaldaki Rolü

Memeli ovaryumlarında, TGF- β 'nın 3 formunun (TGF- β 1, β 2, β 3) mRNA'ları saptanmıştır (Flanders ve ark., 1990). İntraovarian regülatör proteinler olarak TGF- β 'ların potansiyel rolleri vardır. Yapılan in vitro çalışmalarda, fertilize olmuş oositte, blastosistte maternal kaynaklı transkriptler olarak TGF- α ve fertilizasyon sonrasında ise TGF- β 'nın varlığı belirlenmiştir (Rappolee ve ark., 1988). Bu büyüme faktörlerinin memeli embriyolarının büyümesinde ve farklılaşmasında etkisi vardır. Preimplantasyon evresindeki fare embriyolarında, bunların bir grubuna ait mRNA'lar tespit edilmiş ve ayrıca tekli yerine grup halinde yapılan fare embriyo kültürlerinde müşterek bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir (Paria ve Dey, 1990). Tekli embriyo kültüründe bu ilişkiler EGF ya da TGF- α 'nın eklenmesiyle artış göstermiştir (Hemmings ve ark., 1992). Ayrıca TGF- α testiste, spermatogonial büyüme ve sertoli hücre üretiminde de etkilidir. TGF- β ise testiste hücre farklılaşmasında, ekstraselüler matriks üretiminin stimülasyonunda ve kemotaksisin ilerlemesinde görev alır (Roberts ve Sporn, 1988). Embriyo uterus kavitesine ulaştığında, önemli miktarda TGF- α üretilerek desidualizasyonu stimüle eder. Ayrıca insan in vitro kültürlerinde, IGF-II ve TGF- α üretiminin özellikle fertilizasyondan beş gün sonra yani moruladan blastosiste geçiş sırasında dikkat çekici şekilde artmış olduğu bildirilmiştir (Hemmings ve ark., 1992). Ayrıca preimplantasyon sürecinde TGF- β 1 ve reseptörleri embriyo ile reproduktif kanal arasındaki etkileşimde önemli rol oynar (Chow ve ark., 2001).

GDF-9 (Büyüme Farklılaşma Büyüme Faktörü 9); TGF- β ailesinin bir üyesi olup, over folikül gelişimi için önemli büyüme faktörlerindedir (Dong ve ark., 1996).

2.3. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

İnsülin benzeri etkileri ve yapısal benzerlikleri nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörü olarak isimlendirilmiştir. IGF sistemi; IGF-I, II, IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP-1-6) ve tip I IGF reseptörü ve tip II IGF

reseptörü'nden oluşmaktadır (Demeestere ve ark., 2004; Keleş ve Türkeli, 2005).

IGF'lerin her ikisinde embriyolojik gelişmede önemli bir rol oynarlar (Keleş ve Türkeli, 2005). IGF'ler, fetal ve çocukluk evresi süresince normal gelişimde ve büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Osteoblast hücre kültürü çalışmalarında, IGF'lerin, gelişimin tüm safhalarında osteoblast fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Rosen, 2001; Jonsson ve ark., 1996).

IGF I ve II; hücre yenilenmesini desteklemekte, immün sistemi stimule etmekte, kolesterol seviyesi ve kan şekerini düzenlemeye yardımcı olmaktadır. IGF, HDL seviyesini yükseltmektedir. Ayrıca yaşlanma belirtilerinin yavaşlaması, kırışıklıkların azaltılması ve cildin daha genç görünmesini sağlamak gibi görevleri de vardır (Jones ve Clemmons, 1995; Keleş ve Türkeli, 2005).

2.3.1. IGF'nin Genital Kanaldaki Rolü

IGF'ler tüm neonatal ve embriyonik dokularda eksprese edildiğinden fetal bir büyüme faktörü olarak da anılmaktadır. IGF'ler ayrıca insan endometriyumunda da eksprese edildiğinden, hücre bölünmesi, farklılaşması, erken gebelik oluşumu ve endometriyum-trofoblast hücre ilişkilerinde de rol oynar (Giudice, 1994).

İnsan ve hayvan çalışmalarında IGF üyelerinin, oositte, embriyonun erken aşamalarında, dişi üreme kanalındaki sıvıda ve epitel hücrelerinde eksprese olduğu gösterilmiştir. IGF-I'in oositlerin maturasyonu ve granüloza hücrelerinin proliferasyonuna olumlu etki ettiği bildirilmiştir (Pawsh ve ark., 1998). Bugüne kadar memelilerde yapılan çalışmalarda, IGF'lerin preimplantasyon embriyo gelişiminde önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (Larson ve ark., 1992; Topuzoğlu, 2011). Ayrıca insan ve ratlarda yapılan çalışmalarda da embriyonun preimplantasyonu sırasında IGF transkriptleri tespit edilememişken, ovidukt ve uterusu gözlenmiştir (Zhang ve ark., 1994; Lighten ve ark., 1997).

IGF I-II'de FSH'nin etkisi ile kuvvetlenmektedir. IGF'ler granüloza hücrelerinde gonodotropinlerin etkisini artırır. Artan IGF-I ve FSH etkisiyle östrojen ve progesteron sentezi ve LH reseptörleri artar. LH reseptörlerinin artmasıyla, LH direkt olarak granüloza hücrelerine etki ederek

progesteron yapımına ve luteinizasyona yol açar (Bulgurcuoğlu ve ark., 2003).

IGF-I reseptörlerinin sertoli, leydig ve germinal hücrelerde üretildiği gözlenmiştir (Casella ve ark., 1987; Vanelli ve ark., 1988). IGF sertoli hücre transferin üretimini ve leydig hücre steroidogenezini artırarak, hücre fonksiyonunu uyarmaktadır (Borland ve ark., 1984).

Kolostrumda bulunan IGF-I'in yeni doğanlarda gastrointestinal sistem gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca IGF-I seviyesi ile gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arasında pozitif bir bağlantı olduğu belirtilmiştir. IGF-I'in kronik böbrek yetmezliği, total parantral beslenme (TPN) ve malnütrisyon üzerine anabolik etkileri de saptanmıştır (Büyükkayhan ve ark., 2003). Ayrıca 55 yaş öncesi over kanser gelişimi riski ile yüksek IGF-I seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Lukanova ve ark., 2002). Endometrium kanserli kadınlarda serum IGF-I düzeylerinin, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ayabe ve ark., 1997).

2.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

En az ondört farklı üyesi bulunan FGF ailesinin orijinal FGF karakterini taşıyan iki türü önem taşımaktadır. Bunlar asidik FGF (FGF1, aFGF) ve bazik FGF (FGF2, bFGF)'dir. FGF ailesi, nöroektoderm ve mezodermden köken alan hücreler (osteoblastlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, melanositler, kondrositler gibi) için heparin bağlama özellikleri, kuvvetli mitojenik aktiviteleri ve nörotropik özellikleri ile karakterize edilmişlerdir (Borland ve ark., 2001; Ornitz ve Itoh, 2001; Böttcher ve Niehrs, 2005).

Reseptör tirozin kinaz ailesinden olan fibroblast büyüme faktörü reseptörleri; FGFR I-IV olmak üzere dört üyeden oluşmaktadırlar. aFGF veya bFGF'ye cevap veren tüm hücre türleri spesifik FGF hücre yüzey reseptörleri taşımaktadırlar (Ornitz ve Itoh, 2001; Çetin ve Çapan, 2004).

FGF; çok sayıda doku, hücre ve organ sisteminin gelişim ve fonksiyonunda etkisi olan önemli bir büyüme faktörüdür. Endotel hücrelerinin çoğalması, göçü ve yeni kan damarları oluşumunun uyarılması FGF'nin en karakterize fonksiyonlarından (Rosen, 2002; Güran ve ark., 2004). FGF özellikle iskelet ve sinir sistemi gelişimi için önemli olan bir büyüme

faktörüdür. Nöronları nitrik okside, serbest radikallere, hipoglisemi ve oksijensizliğe karşı koruyarak, mitoz sonrası farklılaşan nöronların yaşamını artırır (Fisher ve ark., 1995; Çetin ve Çapan, 2004).

FGF, TGF ile birlikte büyüme faktörünün yoğun olduğu yere doğru hücre hareketini artırır. Bu moleküller hücrelerin bölünmesinde ve kanın pıhtılaşması önemli rol alırlar. Yaralı deriye uygulandıklarında ise iyileşmeyi hızlandırıcı etkileri vardır (Burçak, 2002; Çetin ve Çapan, 2004; Ekmekçi ve Bostancı, 2002). Fibroblast büyüme faktörleri, insülin benzeri büyüme faktörünün bağlanma yeteneğini %60-%70 oranında artırarak, yardımcı fonksiyonunu yerine getirmektedir.

2.4.1. FGF'nin Genital Kanaldaki Rolü

FGF'ler memelilerde overyen fonksiyonun parakrin bir düzenleyicisi olarak bilinirler (LaPolt ve ark., 1990). İnsan oositlerinde bFGF mRNA'sının ekspresyonu granüloza ve kumulüs hücrelerinde saptanmıştır (Watson ve ark., 1992). Buna ilaveten erken foliküler aşamada oositler tarafından üretilmekte ve temel olarak primordial folikül gelişiminde görev almaktadırlar (Nilsson ve ark., 2001).

Reprodüktif dokuda uterusun bir çok bölgesinde lokalize olduğu bilinen bFGF'nin uterusu çok sayıda otokrin, parakrin ve intakrin etkileşimde bulunabileceği bildirilmektedir (Hyder ve Stancel, 1999).

2.5. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF)

İlk defa plateletlerin α granüllerinden izole edilen PDGF günümüzde monositler, fibroblastlar, aktive olmuş makrofajlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, glia hücreleri, astrositler, blastositler, magakaryositler ve kondrositler gibi hücrelerden sentezlenmesinin yanı sıra, çeşitli kanser hücrelerinde de bulunduğu tespit edilmiştir. PDGF'nin aktivasyonu PDGFR- α ve PDGFR- β tirozin kinaz reseptörleri aracılığı ile olur (Dereka ve ark., 2006; Aydemir ve Sarı, 2009).

PDGF; embriyonik gelişim, hücre çoğalması, hücre göçü ve anjiyogeneizde önemli rol almaktadır. Başlıca fonksiyonu bağ doku ve kemik dokusu hücrelerinin mitogenezisini uyarmaktır (Schmitz ve Hollinger, 2001; Sanchez ve ark., 2003; Nisbet, 2007). Mitojenler gibi çalışarak, erken

embriyonik dönemde bazı progenitör hücrelerin ve farklılaşmamış mezenşim hücrelerinin çoğalmasını sağlayan PDGF'ler sonraki aşamalarda hücrelerin farklılaşmasında ve doku şekillenmesinde görev alırlar (Betsholtz ve ark., 2001).

2.5.1. PDGF'nin Genital Kanaldaki Rolü

PDGF embriyonik gelişimde önemli rol alır. Fareler ve drosophila melanogaster'de yapılan çalışmalarda PDGFR- α PDGF-A ve PDGF-B'nin testislerde sertoli hücrelerinden salındığı bildirilmiştir. Ayrıca PDGFR- α ve PDGF-C'nin mezonefroz/gonad sınırından salınımı gerçekleşmektedir. PDGFR- α hem fetal hemde erişkin leydig hücrelerinin ve intersitisyel hücrelerinin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında görev alır (Brennan ve ark., 2003; Hoch ve Soriano, 2003).

PDGF, rodent ve tavuklarda embriyonik gelişimde hücre büyümesinin ve kemotaksisin düzenlenmesinde görev alır. PDGF reseptörlerinin salınımının tavuklarda göz merceği, bacak ve kolda gelişim boyunca gerçekleştiği bildirilmektedir (Horiuchi ve ark., 2001).

PDGF'de diğer büyüme faktörleri gibi memeli embriyogenezinde büyüme farklılaşmanın düzenlenmesinde önemli rol alan genellikle maternal kaynaklı bir proteindir (Rappolee ve ark., 1988).

2.6. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, özellikle endotel hücreleri için önemli mitojenik etki gösteren ve anjiyogenezisi uyaran, homodimerik glikoprotein yapısında, heparin bağlayan 45 kDa büyüklüğünde, multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (Yazır, 2007; Erol, 2007; Harem ve ark., 2013). Genital sistemde VEGF ekspresyonu 1993 yılında ilk defa rat, fare ve insan uterusunda tespit edilmiştir (Hyder ve Stancel, 1999).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda VEGF'nin, PDGF süperailisinin önemli bir üyesi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca VEGF ailesinin VEGF-A, B, C, D, E, F ve Plesenta büyüme faktörü (PGF) olmak üzere 7 üyeden meydana geldiğini göstermiştir (Erol, 2007).

Vasküler Endotel Büyüme Faktörü, hücre yüzeyinde bulunan VEGF reseptörlerine (VEGFR) bağlanarak hücrelerde bölünme ve farklılaşmayı uyarır. VEGF reseptörleri ilk olarak endotel hücrelerinde saptanmıştır (Byrne

ve ark., 2005). VEGF'nin aktivasyonu VEGFR-I ve VEGFR-II tirozin kinaz reseptörleri aracılığı ile olur (Yücel ve Kurnaz, 2005). VEGFR-III, lenfatik damarlarda anjiyojenik etkiden sorumludur (Kaiser, 2006).

Yapılan çalışmalarda VEGF-A'nın çeşitli fonksiyonları ortaya konulmuştur. Endotel hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için gerekli olan VEGF-A, endotel hücrelerinde apoptozisi engelleyerek hücre devamlılığını sağlar. Ayrıca vaskülojenez, anjiyojenez, lenfanjiyojenez düzenler. Nöron koruyucu etkileri vardır ve pro-inflamatuar etkilidir (Miyamoto ve ark., 2000; Jin ve ark., 2000; Oosthuyse ve ark., 2001; Erol, 2007).

2.6.1. VEGF'nin Genital Kanaldaki Rolü

VEGF ovulasyondan hemen önce ovaryum foliküllerinden salgılanarak yeni damar oluşumunu artırırken, ovulasyondan sonra bu görevi corpus luteum üstlenir (Tamanini ve De Ambrogi, 2004; Yazır, 2007). Seksüel siklusun başlaması ile dişilerde kan damarı ve uterus bezlerinin genişlemesi gibi değişiklikler (Karaca ve ark., 2007), uterusun stroması ve epitel hücrelerinden salgılanan EGF ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin etkileşimi ve steroid hormonlar tarafından düzenlenmektedir (Sağsöz ve Saruhan, 2011). Embriyolojik gelişimin başlamasından sonuna doğru azalan VEGF, organogenez döneminde oldukça yüksektir (Monacci ve ark., 1993; Yazır, 2007).

Sonuç olarak; büyüme faktörlerinin genital sistemde seksüel siklus, gebelik ve implantasyon dönemlerinde hücresel büyüme, çoğalma ve farklılaşmada görev alarak fetal ve embriyonik gelişimde önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Ayabe, T., Tsutsumi, O., Sakai, H., Yoshikawa, H., Yano, T., Kurimoto, F., Taketani, Y. (1997). Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J*, 44, 419-424
- Aydemir, B., Karadağ Sarı, E. (2009). Platelet kaynaklı büyüme faktörünün yapısı, fonksiyonları ve gelişim üzerine etkileri. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg*, 4(3), 209-14
- Başak, E. (2017), Tıp Notları - Histoloji-Embriyoloji
- Berberoğlu, A. (2007). Periodontal dokuların iyileşmesinde büyüme faktörlerinin rolü. *Hacettepe Diş Hekimliği Dergisi*, 31 (3), 114-12
- Betsholtz, C., Karlsson, L., Lindahl, P. (2001). Developmental Roles of Platelet Derived Growth Factors. *Cell. Dev. Bio.*, 23, 494-507
- Borland, C.Z., Schutzman, J.L., Stern, M.J. (2001). Fibroblast growth factor signaling in *Caenorhabditis Elegans*. *Bioessays*, 23 (12), 1120-30
- Borland, K., Mita, M., Oppenheimer, C.L., Blindermann, L.A., Massague, J., Hall, P.F., Czech, M.P. (1984). The actions of insulin-like growth factors I and II on cultured Sertoli cells. *Endocrinology*, 114, 240
- Böttcher, R.T., Niehrs, C. (2005). Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. *Endocr Rev*, 26 (81), 63-77
- Brennan, J., Tilmann, C., Capel, B. (2003). PDGFR- α Mediates Testis Cord Organization and Fetal Leydig Cell Development in the XY Gonad. *Gen. Dev.*, 17, 800-810
- Bulgurcuoğlu, S., Özsait, B., Attar, E. (2003). Büyüme faktörlerinin oosit ve embriyo gelişimi üzerindeki etkisi. *Artemis*, 4 (1), 18-26
- Burçak, G.C. (2002). Hormonların genel özellikleri. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (derleyenler), *İnsan Biyokimyası*. Palme yayıncılık, 437
- Büyükkayhan, D., Tanzer, F., Erselcan, T., Çınar, Z., Yönm, Ö. (2003). Umbilical serum insulin like growth faktor -1 (IGF-1) in newborns. *Int J Vitam Nutr Res*, 73 (5), 343-46
- Byrne, A.M., Bouchier-Hayes, D.J., Harme, J.H. (2005). Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Cell Mol Med*. 9(4), 777-94
- Carlson, N.E., Roach, R.B. (2002). Platelet-rich plasma, Clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*, 133, 1383-86
- Carpenter, G., Cohen, S. (1990). Epidermal growth factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 265 (14), 7709-12

- Casella, S.J., Smith, E.P., Van Wyk, J.J., Joseph, D.R., Hynes, M.A., Hoyt, E.C., Lund, P.K. (1987). Isolation of rat testis cDNAs encoding an insulin-like growth factor I precursor. *DNA*, 6, 325-30
- Chow, J.F., Lee, K.F., Chan, S.T., Yeung, W.S. (2001). Quantification of transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) mRNA expression in mouse preimplantation embryos and determination of TGFbeta receptor (type I and type II) expression in mouse embryos and reproductive tract. *Mol. Hum. Reprod*, 7(11), 1047-56
- Çiğer, S. (2001). Yara İyileşmesinde Büyüme Faktörleri, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak.Sürekli Tıp Eğitimi Etk., Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu.
- Clemens, M. J. (1991). Cytokines, *Bios Sci Publ Ltd*, 57-75
- Cross, F., Roberts, J., Wentraub, H. (1989). Simple and complex cell cycles. *Ann Rev Cell Biol*, 5, 341-95
- Çetin, M., Çapan, Y. (2004). bFGF (Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü) ve formülasyonlarında yeni yaklaşımlar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 24 (2), 107-24
- Demeestere, I., Gervy, C., Centner, J., Devreker, F., Englert, Y., Delbaere, A. (2004). Effect of İnsulin-like growth factor-I during preantral follicular culture on steroidogenesis, in vitro oocyte maturation and embryo development in mice. *Biol Reprod*, 70, 1664-69
- Dereka, X.E., Markopoulou, C.E., Vrotsos, I.A. (2006). Role of growth factors on periodontal repair. *Growth Factors*., 24(4), 260-7
- Dong J., Albertini D.F., Nishimori K., Kumar T.R., Lu N., Matzuk M.M. (1996) Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*, 383, 531-35
- Ekmekçi, P., Bostancı, S. (2002). Yara iyileşmesi, *T Klin Dermatoloji*, 12, 114-120.
- Erol, N. (2007). Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ve Anti-VEGF Ajanlar. *Retina-Vitreus*, 15 (0), 35-40
- Eşrefoğlu, M. (2010). Özel Histoloji. 2. Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi
- Fisher, M., Meadows, M.E., Do, T., Weise, J., Trubetskoy, V., Charette, M., Finklestein, S.P. (1995). Delayed treatment with intravenous basic fibroblast growth factor reduces infarct size following permanent focal cerebral ischemia in rats,. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15, 953-59
- Flanders, K.C., Marascalco, B.A., Roberts, A.B., Sporn, M.B. (1990). Transforming growth factor: A multifunctional regulatory peptide with actions in the reproductive system. *Growth Factors in Reproduction (Schomber D.W.) Sero Symposium, USA Norwell, Massachusetts. Springer-Verlag*, 23-37
- Giray, H. (2004). Anne sütü ile beslenme. *Sted*, 13 (1), 12

- Giudice, L.C. (1994). Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil. Steril.*, 61, 1-17
- Güneş, H. (1999). Sitokinlerin hücre döngüsü üzerinde etkileri, *Tr J of Biology Tübitak*, 23, 283-92
- Güran, Ş., Fen, T., Tunca, Y. (2004). Anjiyogenezis ve antianjiyogenik ilaçların kanser tedavisindeki rolü. *T Klin Tıp Bilimleri*, 24, 380-382
- Haimovici, F., Anderson, D. J. (1993). Effects of growth factors and growth factor extracellular matrix interactions on Mouse trophoblast outgrowth in vitro. *Biol Reprod*, 49, 124-130
- Harem, İ.Ş., Sarı, E.K., Harem, M.K., Sözmen, M. (2013). Bildircin (*Coturnix Coturnix Japonica*) oviduktunda fibroblast büyüme faktörü-2 ve vasküler endotel büyüme faktörü ekspresyonu. *Harran Üniv Vet Fak Derg*, 2(1) 6-11
- Hemmings, R., Langlais, J., Falcone, T., Granger, L., Miron, P., Guyda. H. (1992). Human embriyos produce transforming growth factors activity and insulin-like growth factor II. *Fertility and Sterility*, 58(1), 101-4
- Hoch, R.V., Soriano, P. (2003). Roles of PDGF in Animal Development. *Dev*, 130, 4769-84
- Horiuchi, H., Inoue, T., Furusawa, S., Matsuda, H. (2001). Cloning and characterization of a chicken platelet-derived growth factor B-Chain cDNA. *Bio. Sci.*, 26, 739-8528
- Hyder, S.M., Stancel, G.M. (1999). Regulation of Angiogenic Growth Factors in the Female Reproductive Tract by Estrogens and Progestins. *Molecular Endocrinology*, 13(6), 806-811
- Jin, K.L., Mao, X.O., Greenberg, D. A. (2000). Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 10242-47
- Jones, J.I., Clemmons, D. R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Biological actions, Endocrinology Review*, 16, 3-18
- Jonsson, K.B., Wiberg, K., Ljunghall, O. (1996). Insulin-like growth factor-1 does not stimulate bone resorption in cul. *Internal Med*, 59, 366-370
- Kaiser, P. K. (2006). Antivasular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular disease. *Am J Ophthalmol.*, 142, 660-8
- Kaloğlu, C., Bulut, H.E., Onarlıoğlu, B. (2000). Epidermal growth factor receptor (EGFR) immunolocalization in the male rat reproductive tract during pre-and postnatal periods. *Turk J Vet Anim Sci*, 24, 501-509

- Kansu, E. (2006). Kök hücre biyolojisi ve plastisitesinde güncel kavramlar. *Aknem dergisi*, 20 (2), 1-8
- Karaca, T., Yörük, M., Uslu, S. (2007). Distribution and quantitative patterns of mast cells in ovary and uterus of rat. *Arch. Med. Vet.* 39: 135-139.
- Keleş, M., Türkeli, M. (2005). İnsülin benzeri büyüme faktörü ve kanser. *Tıp araştırmaları Dergisi*, 3 (2), 39-43
- Ketani, M.A., Nergiz, Y., Elitok, M.Ö. (2002). Gebe sıçanlara uygulanan sialoadenektomi ve flutamidinin erkek yavrularda serum testosteron, FSH, LH düzeyleri ile testis dokusu üzerine etkileri. *J Med Sci*, 22, 1-7
- Köksoy, A. A. (2002). Damar düz kası proliferasyonunda sinyal iletimi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 55 (4), 297-306
- Kurachi, H., Oka, T. (1985). Changes in epidermal growth factor concentrations of submandibular gland, plasma and urine of normal and sialoadenectomized female mice during various reproductive stages. *J Endocrinol*, 106(2), 197-202.
- Kuyucu, Y., Tap, Ö. (2009). Oosit olgunlaşma süreci ve Düzenleyici Faktörler. *Arşiv* 2009, 18, 227
- LaPolt, P.S., Yamoto, M., Veljkovic, M., Sincich, C., Ny, T., Tsafirri, A., Hseuh, A.J.W. (1990). Basic fibroblast growth factor induction of granulosa cell tissue-type plasminogen activator expression and oocyte maturation: potential role as a paracrine ovarian hormone. *Endocrinology*, 127 (5), 2357-363
- Larson, R.C., Ignatz, G.G., Currie, W.B. (1992). Transforming growth factor α and basic fibroblast growth factor synergistically promote early bovine embryo development during the fourth cell cycle. *Molecular Reproduction and Development*, 33, 432-35
- Lighten, A.D., Hardy, K., Winston, R.M.L., Moore, G.E. (1997). Expression of mRNA for the insulin-like growth factors and their receptors in human preimplantation embryos. *Molecular Reproduction and Development*, 47, 134-39
- Lorenzo, P.L., Liu, I.K., Illera, J.C., Picazo, R.A., Carneiro, G.F., Illera, M.J., Conley, A.J., Enders, A.C., Illera, M. (2001). Influence of epidermal growth factor on mammalian oocyte maturation via tyrosine kinase pathway. *J. Physiol. Biochem.*, 57 (2), 15-22
- Lukanova, A., Lundin, E., Toniolo, P., Micheli, A., Akhmedkhanov, A., Rinaldi, S., Muti, P., Lenner, P., Biessy, C., Krogh, V., Zeleniuch- Jacquotte, A., Berrino, F., Hallmans, G., Riboli, E., Kaaks, R. (2002). Circulating levels of

- insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer*, 101, 549-554
- Lynch, S.E. (1994). Current techniques and concepts in periodontal therapy. In: Polson AM. *The Role of Growth Factors in Periodontal Repair and Regeneration: Alan R. Liss.*,179-198
- Marquardt, H., Hunkapiller, M.W., Hood, L.E., Todaro, G.J. (1984). Rat transforming growth factor type I: Structure and relation to epidermal growth factor, *Science*, 223,1079
- Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996). Serine/threonine kinase reseptors: mediators of transforming growth factor beta family signals. *Cancer Surv*, 27, 41-64
- Miyamoto, K., Khosrof, S., Bursell, S.E., et al. (2000). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced retinal vascular permeability is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Am J Pathol*, 156, 1733-1739
- Monacci, W.T., Merrill, M.J., Oldfield, E.F. (1993). Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol*, 264, C995-1002
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2002). Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. (M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık, Çev.). 1. baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık
- Möller, B., Rasmussen, C., Lindblom, B., Olovsson, M. (2001). Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal human during the menstrual cycle. *Molecular Human Reproduction*, 7(1), 65-72
- Niklaus, A.L., Aberdeen, G.W., Babischkin, J.S., Pepe, G.J. (2003). Effect of Estrogen on Vascular Endothelial Growth/Permeability Factor Expression by Glandular Epithelial and Stromal Cells in the Baboon Endometrium. *Biology of Reproduction*, 68, 1997-2004
- Nilsson, E., Skinner, M.K. (2001). Basic fibroblast growth factor induces primordial follicle development and initiates folliculogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol*, 175, 123-30
- Nisbet, H. (2007). Yara sağaltımında trombosit zengin plazma ve trombosit fakir plazma kullanımı. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1, 1-14
- Oosthuysse, B., Moons, L., Storkebaum, E., et al. (2001). Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet*, 28, 131-8
- Ornitz, D.M., Itoh, N. (2001). Fibroblast growth factors. *Genome Biol*, 2, 30-51
- Özer, A., Özfiliz, N., Erdost, H., Zık, B. (2010). *Veteriner Embriyoloji*. 4. Baskı, Medipres s. 160-8

- Öztürk, E., Denkbaş, E.B. (2003). Büyüme faktörleri. *Bilim ve Teknik Dergisi*, 78-79
- Öztürk, Y., Yiş, U., Büyükgebiz, B. (2007). Erken süt çocukluğu döneminde beslenmenin, büyüme ve dışkılama özellikleri üzerine etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 21 (1), 25-33
- Paria, B.C., Dey, S.K. (1990). Preimplantation embryo development in vitro: cooperative interaction among embryos and role of growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 4756-60
- Pawshe, C.H., Appa Rao, K.B.C., Totey, S.M. (1998). Effect of insulin-like growth factor I and its interaction with gonadotrophins on in vitro maturation and embryonic development, cell proliferation and biosynthetic activity of cumulus cells and granulosa cells in buffalo. *Molecular Reproduction and Development*, 49, 277-85
- Post, G., Brown, J.H. (1996). Protein-coupled receptors and signaling pathways regulating growth responses. *Faseb J*, 10
- Rappolee, D.A., Brenner, C.A., Schultz, R., Mark, D., Werb, Z. (1988). Developmental expression of PDGF, TGF- α and TGF- β genes in preimplantation mouse embryos. *Science*, 241, 1823-25
- Roberts, A.B., Sporn, M.B. (1988). Transforming growth factor. *Adv. Cancer Res*, 51, 107-45
- Rosen, C.J. (2001). Insulin-Like Growth Factor system and bone. *Endocrinol*, 277-278
- Rosen, S.L. (2002). Inhibitors of the vascular endothelial growth factor receptor, *Heamatol Oncol Clin N Am*, 16, 1173-87
- Sağsöz, H., Saruhan, B.G. (2011). The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors (Flt1/Fms, Flk1/KDR, Flt4) and vascular endothelial growth inhibitor in the bovine uterus during the sexual cycle and their correlation with serum sex steroids. *Theriogenology* 75: 1720-1734
- Sanchez, A.R., Sheridan, P.J., Kupp, L.I. (2003). Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor. A current review, *The International J Oral & Maxillofacial Implants*, 18, 93-103
- Schmitz, J.P., Hollinger, J.O. (2001). The biology of platelet-rich plasma. *Letters to the Editor, J Oral Maxillofac Surg*, 59, 1119-21
- Sporn, M.B., Roberts, A.B., Wakefield, L.M., Assoian, R.K. (1986). Transforming growth factor- β : Biological function and chemical structure. *Science*, 233, 532-534
- Tamada, H., Higashiyama, C., Takano, H., Kawate, N., Inaba, T., Sawada, T. (1999). The effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor

- on preimplantation-embriyo development and implantation in the rat. *Life Sci*, 64, 1967-73
- Tamanini, C., De Ambrogi, M. (2004). Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim*, 39, 206-16
- Topuzoğlu, B. (2011). Farklı büyüklüklerdeki sığır oositlerinin maturasyonu üzerine insülin benzeri büyüme faktörü- 1'in (IGF-1) etkisi. *Vet Hekim Der Derg*, 82(1), 15-21
- Vanelli, B.G., Barni, T., Orlando, C., Natali, A., Serio, M., Balboni, G.C. (1988). Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I receptor in human testis: An immunohistochemical study. *Fertil. Steril*. 1988, 49, 666-9
- Watson, A.J., Hogen, A., Hahnel, A., Wiemer, K.E., Schultz, G.A. (1992). Expression of growth factor ligand and receptor genes in the preimplantation bovine embryo. *Mol. Reprod. Dev.*, 31,87
- Wollenhaupt, K., Tiemann, U., Eisanier, R., Manabe, N., Brüssow, K.P. (1997). Characterization of the Epidermal Growth Factor Receptor in Pig Oviduct and Endometrium. *J. Reprod. Fertil*, 111(2), 173-81
- Yarım, F., Kazak, F. (2016). Epidermal Büyüme Faktörü, *Kocatepe Veterinary Journal Kocatepe Vet J*, 9(3):215-225
- Yazır, Y. (2007). Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) reseptörleri ve fonksiyonları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 29 (2), 7-12
- Yücel, M.A., Kurnaz, I.A. (2005). Tümör hücre kütlesi ile vasküler epitelyum hücresi arası ilişkilerin doğurduğu anjiyogenezin biyokimyasal modellenmesi, *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, Biyomut, İstanbul*, 185-190
- Zhang, X., Kidder, G.M., Watson, A.S., Schultz, G.A., Armstrong, D.T. (1994). Possible roles of insulin and insulin-like growth factors in rat preimplantation development: investigation gene expression by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J. Reprod. of Fertility*, 100, 375-80
- Zık, B. (2004). Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) horozların üropigi bezinde immunohistokimyasal yerleşimi. *Uludağ Üniv. J. Fac. Vet. Med*, 23 (1-2-3), 49-53

BÖLÜM

BİTKİSEL KAYNAKLI ESANSİYEL YAĞLAR VE

GİDALARDA KULLANIMI

Dyt. Esra Nur GÜLBOY¹ & Prof. Dr. Gürkan UÇAR²

¹ Selçuk Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye. esragulboy@outlook.com, Orcid ID: **0000-0003-0468-0595**

² Selçuk Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye. gucar@selcuk.edu.tr, Orcid ID: **0000-0002-6774-5790**

GİRİŞ

Gıda üretim tekniklerindeki birçok yeni teknolojiye rağmen gıda güvenliği önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Burt 2004). Dünya çapında tahmini olarak her yıl 600 milyon kişi kontamine bir gıda tüketerek hastalanmakta ve bunların 420.000'i hayatını kaybetmektedir (WHO). Bu yüzden, günümüzde gıda kaynaklı patojenleri azaltmak veya ortadan kaldırmak için çalışmalar devam etmektedir. Son yıllarda tüketicilerde çevre üzerinde daha az etkisi olan ürünlerin kullanımını amaçlayan 'organik ve yeşil strateji' eğilimi artmaktadır. Ayrıca bazı tüketicilerin ürünlerde kullanılan katkı malzemelerine karşı önyargılı olduğu görülmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı 'esansiyel yağlar' son yıllarda üretici ve tüketicilerin ilgisini çekmektedir (Burt 2004).

Esansiyel yağlar, tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen uçucu ve aromatik, sıvı formdaki ikincil metabolitlerdir (Chen ve ark 2021). Tıbbi ve aromatik bitkilerin yüzyıllardır dini törenlerde, kozmetikte, eczacılıkta ve yemeklerde kullanıldığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra esansiyel yağlar günümüzde, temizlik ürünlerinde, tarımda ve aroma terapide kullanılmaktadır (Falleh ve ark 2020). Esansiyel yağ terimi ilk kez 16. yüzyılda İsviçreli bilim insanı Paracelsus von Hohenheim tarafından kullanılmıştır. Hohenheim bir ilacın etkin bileşenini '*Quinta essentia*' olarak adlandırmıştır (Burt 2004). Esansiyel yağlar; destilasyonla, çözücü yardımıyla, mekanik yöntemlerle veya gelişmiş yöntemlerle elde edilebilirler ancak günümüzde en çok kullanılan yöntem buhar damıtma yöntemidir (Yaman ve Kuleaşan 2016).

Kimyasal olarak, esansiyel yağlar, terpenler, terpenoidler ve fenolikler gibi sayısız biyoaktif kimyasal bileşenden oluşan karmaşık bir yapıdır. Esansiyel yağlar içerdikleri terpenler, fenolik bileşikler ve diğer iz miktardaki bileşenler sayesinde antimikrobiyal ve antioksidan özellikler kazanmıştır. Esansiyel yağların bu özelliklerinden dolayı gıda sanayisinde yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır (Falleh ve ark 2020).

Esansiyel yağlar farklı yollarla gıda sistemine uygulanabilmektedir. Ancak son yıllarda, esansiyel yağların uçuculuk ve yüksek aroma gibi istenmeyen özelliklerinden etkilenmemek için kullanılan aktif ambalajlama yöntemi dikkat çekmektedir (Tural ve ark 2017). Birçok esansiyel yağ ve esansiyel yağ bileşeni Avrupa Komisyonu (EC) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından GRAS olarak

sınıflandırılmıştır (Falleh ve ark 2020). Et ve süt ürünleri mikrobiyolojik olarak daha riskli gıdalar olmalarından dolayı esansiyel yağ çalışmaları daha çok bu gıdalar üzerinde durmuştur. Ancak sebze, meyve ve tahıllarla yapılan az sayıda çalışma da bulunmaktadır (Burt 2004).

1. ESANSİYEL YAĞLAR

Esansiyel yağlar, bitkilerin çiçek, meyve, kabuk, yaprak, kök, sap veya reçine kısımlarından elde edilen doğal, uçucu ve aromatik sıvılardır (Falleh ve ark 2020). Uluslararası Standardizasyon Örgütü'ne (ISO) göre esansiyel yağlar; bitki kökenli doğal bir hammaddeden buhar damıtma, narenciye meyvelerin ise kabuklarından mekanik veya kuru damıtma yöntemiyle sulu kısmın ayrılmasından sonra elde edilen ürün olarak tanımlanmıştır (Sharma ve ark 2021). Esansiyel yağ terimi ilk defa İsviçreli bilim adamı Paracelsus von Hohenheim tarafından 16. yüzyılda kullanılmıştır. Hohenheim bir ilacın etkin bileşenini '*Quinta essentia*' olarak adlandırmıştır (Burt 2004). Tıbbi ve aromatik bitkilerin yüzyıllardır dini törenlerde, kozmetikte, eczacılıkta ve yemeklerde kullanıldığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra esansiyel yağlar günümüzde, temizlik ürünlerinde, tarımda ve aromaterapide kullanılmaktadır. Esansiyel yağların son yıllarda ise gıda sanayisinde kullanımının arttığı bildirilmektedir (Falleh ve ark 2020, Varlı ve ark 2020).

Esansiyel yağların damıtılmasıyla ilgili ilk gerçek yazılı bilgiler Katalan doktor Villanaova tarafından yazılmıştır. Esansiyel yağların 13. yüzyılda eczaneler tarafından üretildiği ancak 16. Yüzyıldan sonra Avrupa'da yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Esansiyel yağların antimikrobiyal özellik gösterdiğine dair ilk çalışmaların 1881'de De La Croix tarafından yapıldığı bilinmektedir. 19. ve 20. yüzyıllarda esansiyel yağların tıpta kullanımı ise gittikçe yaygın hale geldiği ifade edilmiştir (Burt 2004).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünya çapında yaklaşık 20.000 bitki tıbbi amaçlı kullanılmaktadır. Bu bitkilerden 3000 civarında esansiyel yağ üretilmektedir ancak bunların yaklaşık 300 tanesinin ticari öneme sahip olduğu bilinmektedir (Silva ve ark 2021). Türkiye yüz ölçümünün büyüklüğü, farklı iklim türleri ve zengin bitki örtüsünden dolayı esansiyel yağlar yönünden önemli bir ekonomik potansiyele sahiptir (Karık ve ark 2009). Türkiye'de tespit edilmiş yaklaşık 10.000 bitki türü bulunmaktadır.

Avrupa'nın tamamında ise bu miktar 12.000 civarındadır (Başer 1998). Türkiye bitki florasının üçte birini tıbbi ve aromatik bitkiler oluştururken, bu bitkilerin %34'ü endemik türdür (Tav ve ark 2010).

Esansiyel yağlar dünya ticaretinde de önemli bir yer tutmaktadır. Esansiyel yağ ithalatı dünya genelinde 2010-2020 yılları arasında %6'lık bir büyüme göstermiştir. Türkiye ise 2020 yılında dünyaya 37.894 \$ değerinde esansiyel yağ ihracatı yapmıştır. Bu ihracatın ilk sırasında Fransa ve ikinci sırasında ABD bulunmaktadır (ITC 2020).

Tablo 1. Türkiye'nin 2020 yılında en çok esansiyel yağ ihracatı yaptığı 5 ülke

Esansiyel yağ ihraç edilen ülke	İhraç edilen değer (\$)
Fransa	13.476
Amerika Birleşik Devletleri	7.958
Almanya	2.674
Birleşik Krallık	2.485
İsviçre	1.482

International Trade Statistics Database, 2020, <http://www.trademap.org>

Tablo 2. 2019-2020 Yıllarında Türkiye'de tıbbi ve aromatik amaçlı kullanılan bazı bitkilerin üretim miktarları (ton)

Bitki	2019	2020
Gül (yağlık)	16.560	18.202
Kekik	17.965	23.866
Kimyon	20.245	13.926
Nane	16.011	23.471
Rezene	4.655	4.365
Çörek otu	3.603	3.412
Lavanta	1.462	3.466
Adaçayı	1.233	1.271
Melisa	93	150
Kışniş	12	188

Türkiye İstatistik Kurumu, 2019-2020 Bitkisel üretim verileri, <http://www.tuik.gov.tr/>

1.1.Esansiyel Yağların Özellikleri

Esansiyel yağlar, renksiz veya hafif sarı renkte, kaynağı olan aromatik bitkinin karakteristik kokusuna sahip maddelerdir. Oda sıcaklığında genellikle sıvıdır. Suda çözünmez veya az çözünürken; alkolde, yağlarda ve organik çözücülerde yüksek oranda çözünürler. Yüksek derecede optik aktiviteye sahiplerdir (Güçbilmez 2014).

Esansiyel yağlar, kimyasal olarak polar ve apolar bileşenlerden oluşan karmaşık moleküllerdir, altmıştan fazla bileşen içerebilirler (Burt ve ark 2004). Yapısal içerikleri terpenler grubu ve alifatik/aromatik grup olarak ikiye ayrılabilir. Alifatik/aromatik grup; alkoller, aldehytler, fenoller, ve ketonlardan oluşur. Esansiyel yağın içerisinde çoğunlukla iki veya üç bileşen baskın olarak bulunurken diğer bileşenler düşük konsantrasyonlarda bulunur (Falleh ve ark 2020). Esansiyel yağlarda az miktarda bulunan bileşenlerin, diğer baskın bileşenlerle sinerjik etkiler göstererek antibakteriyel etkinliğe katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Burt 2004). Esansiyel yağlarda bulunan en yüksek konsantrasyondaki bileşen terpenler ve terpenlerin oksijenli türevleridir. Terpen fraksiyonları esansiyel yağı oluşturan ana bileşendir. Terpenler, izopropen moleküllerin farklı kombinasyonlarından oluşur ve karbon sayılarına göre monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, teraterpenler, politerpenler gibi gruplara ayrılırlar. 10 karbonlu monoterpenler genellikle esansiyel yağdaki baskın moleküldür ve yağdaki oranı %90'a kadar çıkabilir. Monoterpenlere örnek olarak limonen, sabinen, γ -terpinen verilebilir. Bunun yanında terpenlerin enzimatik reaksiyonlarından oluşan terpenoidler ve fenilalaninden sentezlenen fenilpropanoidler esansiyel yağın antimikrobiyal özelliğinden sorumludur. Terpenoidlere örnek olarak karvakrol, timol, geraniol; fenilpropanoidlere örnek olarak ise timol, öjenol, izoöjeol ve safrol verilebilir (Falleh ve ark 2020, Varlı ve ark 2020, Silva ve ark 2021). Patojenlere karşı en güçlü antimikrobiyal etki gösteren fenolik bileşikler genellikle; karvakrol, timol ve öjenol olarak görülmektedir (Burt 2004).

Esansiyel yağların kimyasal bileşimi; hasat zamanı, coğrafi konum, bitkinin kullanılan kısmı, bitkinin olgunluk derecesi, kurutma, depolama koşulları ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Falleh ve ark 2020).

Litvanya’da yapılan bir çalışmada hasat zamanının *Origanum vulgare* bitkisinden elde edilen kekik esansiyel yağının verimi ve yağ bileşimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Bitkiler; büyüme, çiçeklenmeden önce, tam çiçeklenme ve çiçeklenme sonrasında toplanmıştır. Mahsul verimi; en fazla çiçeklenme döneminde elde edilmiş ve çiçeklenmeden sonra ciddi şekilde düşüş göstermiştir. Toplam klorofil miktarı çiçeklenme dönemine kadar artarak devam etmiş, çiçeklenmeden sonra ise azalmıştır. Esansiyel yağın etken maddesi olan sabinen çiçeklenme dönemi ve çiçeklenme sonrasında elde edilen bitkilerde, diğer dönemlere göre daha yüksek bulunmuştur (Baranauskiene ve ark 2013).

Yapılan başka bir çalışmada ise kişniş yaprakları ve kişniş tohumundan elde edilen esansiyel yağların antimikrobiyal aktivitesi karşılaştırılmıştır. Kişniş bitkisinin yapraklarından elde edilen esansiyel yağın, tohumlarından elde edilen esansiyel yağa göre daha güçlü bir antimikrobiyal etki gösterdiği bulunmuştur (Delaquis ve ark 2002).

1.2 Esansiyel Yağların Elde Edilme Yöntemleri

Esansiyel yağların elde edilmesinde klasik ve gelişmiş yöntemler kullanılmaktadır. Klasik yöntemler; destilasyonla, çözücü ile ve mekanik yöntemle ekstraksiyon yöntemleridir. Gelişmiş yöntemler ise; basınçla ekstraksiyon, mikrodalga solvent ekstraksiyonu, süperkritik akışkan ekstraksiyon ve ultrason ekstraksiyonudur (Yaman ve Kuleaşan 2018). Kullanılacak yöntem, esansiyel yağın kimyasal bileşimini etkiler. Bu yüzden esansiyel yağın hangi yöntemle elde edileceği, bitkinin türü ve miktarı dikkate alınarak seçilmelidir. (Paterio ve ark 2018a, Rustamlı 2020). Esansiyel yağ elde etme yöntemine geçmeden önce uygulanan işlemler, esansiyel yağ elde edilecek bitkinin toplanması ve kurutulmasıdır. Hava sıcaklığı ve güneş ışınları bitkide aromatik bileşenleri etkileyebileceği için toplama işlemi güneş ışığının yoğun olmadığı zamanda yapılmalıdır. (Rustamlı 2020) Bitkiler toplandıktan sonra bitkilerdeki metabolik faaliyetler hemen sona ermez. Kurutma esnasında bitkiler fermentasyona geçebilir, bu da esansiyel yağın kimyasal bileşimini değiştirebilir. Bunun önlenmesi amacıyla; doğal kurutma, hava ile kurutma ve infraruj ile kurutma gibi farklı kurutma teknikleri kullanılarak su içeriği azaltılır. (Rustamlı 2020, Silva ve ark 2021). Klasik ve gelişmiş esansiyel yağ elde etme yöntemleri Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. Esansiyel Yağların Elde Edime Yöntemleri

Klasik Yöntemler			Gelişmiş Yöntemler
Destilasyon	Çözücü	Mekanik	Gelişmiş
<ul style="list-style-type: none">• Su• Buhar• Su-Buhar• Vakum• Hidrodifüzyon• Fraksiyonel• Vakum• Mikrodalga• Destilasyon fermentasyon		<ul style="list-style-type: none">• Sıkma• Çizme	<ul style="list-style-type: none">• Basınçla Ekstraksiyon• Mikrodalga Solvent Ekstraksiyonu• Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu• Ultrason Ekstraksiyon

Yaman ve Kuleaşan (2016)

Esansiyel yağ üretiminde buharla destilasyon (damıtma) en yaygın kullanılan yöntemdir (Dutro ve ark 2021). Buharla destilasyon işleminde, bitki kaynayan suyun buharına maruz bırakılır. Uçucu bileşikler buharla birlikte bir tüpe aktarılır. Tüpte soğumaya bırakılarak yoğunlaştırılır. Esansiyel yağ ve suyun farklı yoğunlukları sebebiyle sulu fazdan ayrılarak damıtma işlemi gerçekleştirilir (Paterio ve ark 2018a).

Su destilasyonu da kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Bu yöntemde bitki kaynayan suya bırakılır. Uçucu bileşikler karışımın içinden su buharıyla yükselir ve ayrı bir tüpe ulaşır. Buharla destilasyon işlemindeki gibi yoğunluk farkıyla esansiyel yağ elde edilir (Paterio ve ark 2018a).

Hidrodifüzyon yönteminde bitki düşük basınçlı su buharının osmotik basıncından dolayı aromatik bileşenle yer değiştirir. Bu sayede esansiyel yağ elde edilir (Rustamlı 2020).

Çözücü ile ekstraksiyon yönteminde bitki materyali eter, etanol gibi bir çözücü ile karıştırılır ve hafifçe ısıtılır. Daha sonra süzülür ve çözücü buharlaştırılır (Sharma ve ark 2021). Çözücü ile ekstraksiyon yoğunlukla bitki materyalinin hassas olduğu durumlarda kullanılır (Yaman ve Kuleaşan 2016).

İşlemin uzunluğu ve diğer yöntemlere göre yüksek sıcaklıkların bazı bileşenlerin bozulmasına yol açması klasik yöntemlerin dezavantajlarından (Pateiro ve ark 2018). Bu yüzden işlem süresini kısaltan, organik çözücü

tüketimini azaltan, verimi yükselten ve çevre kirliliğini önleyen gelişmiş ekstraksiyon yöntemlerine ilgi artmaktadır (Yaman ve Kuleaşan 2016).

Elde edilen esansiyel yağ hızlı bir şekilde okside olup bozulabilir. Bu nedenle hava girmeyecek şekilde kapalı olmalı ve ışık almayacak kahverengi cam şişeye aktarılmalıdır. Kullanıma kadar +4°C' de saklanmalıdır (Afsana 2020).

1.3. Esansiyel Yağların Fonksiyonel Özellikleri

1.3.1. Esansiyel Yağların Antimikrobiyal Özellikleri

Esansiyel yağlar, antimikrobiyal özellikleri için antik çağlardan beri kullanılmaktadır. Esansiyel yağlar ya mikroorganizmanın üremesini durdurarak ya da bakteri hücrelerini öldürerek antimikrobiyal özellik gösterirler. Esansiyel yağların antimikrobiyal özelliğinden terpenlerin enzimatik reaksiyonlarından oluşan terpenoidler ve fenilalaninden sentezlenen fenilpropanoidler sorumludur (Falleh ve ark 2020). Esansiyel yağların antimikrobiyal özellikleri; etken maddenin cinsine ve miktarına bağlı olarak değişir (Bayaz 2014). Antimikrobiyal etki mekanizmasının tek bir mekanizmaya bağlı olmadığı ve bakteri hücresindeki birçok hedefle alakalı olduğu bilinmektedir (Falleh ve ark 2020, Ji ve ark 2021). Esansiyel yağların birincil etki mekanizmasının hücre zarına olan etkisi olduğu düşünülmektedir. Esansiyel yağ asitleri, lipofilik özellikleri sayesinde organizmasının hücre zarı ve mitokondri zarına tutunarak madde geçirgenliğini artırır (Falleh ve ark 2020). Düşük pH ortamı, esansiyel yağın lipofilik özelliğini artırarak hedef mikroorganizmanın hücre zarına tutulumunu artırır (Burt 2004). Esansiyel yağ asitleri, fosfolipit ve polisakkarit yapılarını parçalayarak hücre zarını bozarlar. Hücre zarındaki bozukluklar; karbonhidrat, protein yapıları gibi makro bileşenlerin ve iyonların hücre dışına çıkmasına, proton pompasının çökmesine neden olur. Bunların sonunda da hücre lizis ile parçalanır. Ayrıca esansiyel yağlar, enzim sistemlerinin bozabilir veya sitoplazmayı katılaştırabilir (Falleh ve ark 2020). Tarçın esansiyel yağı ile yapılan bir çalışmada, esansiyel yağın *Campylobacter jejuni* üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yağla temas eden bakterilerin kontrol grubuna göre; hücre bütünlüğünün bozulduğu, kuru ve büzüşmüş bir görünüm sergilediği ve hücre yüzeyinin çatlamış olduğu görülmüştür. Test grubundaki hücrelerde hücre içi

ATP ve HMP enzimi miktarı hızla azalmıştır. Daha sonra ise esansiyel yağ hücrenin yırtılmasına ve ölümüne neden olmuştur (Cui ve ark 2021).

Kekik yağı ile yapılan bir çalışmada iki kekik türünün (*Origanum vulgare* ve *Tymus Vulgaris*) *Staphylococcus aureus* üzerine etkisi in vitro olarak değerlendirilmiştir. 4 µL/mL *Tymus Vulgaris* ve 8 µL/mL *Origanum vulgare* *Staphylococcus aureus*'un %100'ünü ortadan kaldırmıştır (Amatiste ve ark 2014).

Mozarella peynirinden elde edilen *Pseudomonas fluorescens* ve *Staphylococcus aureus* üzerine dört farklı esansiyel yağın etkisi in vitro olarak araştırılmıştır. Çalışmada, *Citrus bergamia* (bergamot), *Thymus vulgaris* (kekik), *Cinnamomum zeylanicum* (tarçın), *Leptospermum scoparium* (manuka) kullanılmıştır. *Staphylococcus aureus*'a karşı manuka ve kekik esansiyel yağlarının çok yüksek etki gösterdiği belirlenmiştir. *Pseudomonas fluorescens*'e karşı ise kekik ve tarçın yüksek etki göstermiştir. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*'e göre esansiyel yağlara daha duyarlı bulunmuştur. Ayrıca esansiyel yağlar içindeki en etkili monoterpen ve seskiterpenler; bergamot için linalool asetat, manuka için leptospermon, kekik için simen ve timol ve tarçın için ise seskiterpen β-karyofillen olarak belirlenmiştir (Pedonese ve ark 2017).

Yapılan bir başka çalışmada limon esansiyel yağının sığır kıyma etinde *Listeria monocytogenes* üzerine etkisi incelenmiştir. İki gruptan biri kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Her iki gruba da *Listeria monocytogenes* aşılırken, müdahale grubundaki kıymalar limon esansiyel yağı ile muamele edilmiştir. Bütün örnekler 4°C'de saklanmıştır. Kontrol grubunda *Listeria monocytogenes* miktarı 10. Güne kadar artarak devam ederken, 0.312 g esansiyel yağ/g kıyma grubunda 4. Günde *Listeria monocytogenes* %100 inhibe edilmiştir. 0.06 mg esansiyel yağ/ g kıyma ilave edilen örnekte ise *Listeria monocytogenes* 6. Günde tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bunun yanı sıra limon esansiyel yağında limonen ve β-Pinene baskın bileşenler olarak belirlenmiştir (Hsouna ve ark 2017).

Bazı esansiyel yağlar birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturarak antimikrobiyal etkiyi güçlendirebilir. *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı; kekik ve biberiye esansiyel yağ karışımlarının ve kekik ve biberiye aktif bileşenleri karvakrol ve sineolün antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Hiçbir ilave yapılmayan kontrol grubuna karşı kekik yağı + biberiye yağı ve

karvakrol + sineolün farklı konsantrasyon karışımları test edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm konsantrasyonlardaki karışımlar *Staphylococcus aureus* gelişimini anlamlı düzeyde azaltmıştır (Honorio ve ark 2015).

Ancak esansiyel yağların antimikrobiyal etkisi starter kültürler ve probiyotikler üzerine istenmeyen etkilerde bulunabilir. *Thymus vulgare* bitkisinden elde edilen kekik yağı ile yapılan bir çalışmada kekik esansiyel yağının peynir üretimi sırasında *Staphylococcus aerous*, *Listeria monocytogenes* ve mezofilik starter kültürler olan *Lactococcus lactis* ve *Lactococcus cremoris* üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda kekik esansiyel yağı, patojen bakterileri inhibe etmesinin yanı sıra starter kültürlerin miktarını da önemli düzeyde azaltmıştır. Ayrıca starter kültürler patojen bakterilere göre kekik yağına çok daha fazla duyarlılık göstermiştir (Carvalho ve ark 2015). Benzer şekilde yapılan bir başka çalışmada ise peynir üretimi sırasında ilave edilen kekik ve biberiye esansiyel yağlarının *Escherichia coli* ve probiyotik bakteri olan *Lactobacillus acidophilus* üzerine etkisi incelenmiştir. Kekik ve biberiye esansiyel yağları *Escherichia coli*'yi büyük ölçüde inhibe etmesinin yanında probiyotik bakterinin gelişimini de yavaşlatmıştır (Silva ve ark 2020). Esansiyel yağların starter kültürlere olan etkisini araştıran çalışmalar çoğunlukla tutarsızdır. Fesleğen yağı ile yapılan başka bir çalışmada bufalo peyniri %0.025, 0.050, 0.075 oranlarında yağ içeren çözeltiliye daldırılmıştır. %0.075 oranında kullanılan çözelti starter kültürlerin gelişimini desteklemiştir (Abbas ve ark 2018). Patojen mikroorganizmaları kontrol altına almak için kullanılan, yararlı mikroorganizmaları da inhibe edebileceğinden kullanılacak dozun dikkatli seçilmesi gerekmektedir (Carvalho ve ark 2015).

Yapılan çalışmalarda esansiyel yapıların farklı mikroorganizmalara farklı şekilde etki ettiğini göstermektedir. Gram negatif bakteriler, gram pozitif bakterilere göre esansiyel yağlara karşı daha dirençlidir. Gram negatif bakterilerde, gram pozitiflerden farklı olarak lipopolisakkaritlerden oluşan bir dış zarla kaplı ince bir peptidoglikan tabakası bulunmaktadır. Bu tabaka fenolik bileşiklerin hücre zarına birikimini önleyerek direnç oluşturur (Ji ve ark 2021, Silva ve ark 2021).

Yapılan çalışmalara bakıldığında mikroorganizmaların, henüz esansiyel yağlara veya bileşenlerine karşı adaptasyon geliştirmediği görülmüştür. Gıda kaynaklı bakteriler de dahil olmak üzere çoğu bakteri suşunun sentetik antimikrobiyallere karşı bağışıklık geliştirebildiği ve dirençli bakteriler oluşturabildiği bilinmektedir. Bu da gıda sanayisi için umut veren bir gelişmedir (Falleh ve ark 2020).

Süt ürünlerine kontamine olan küfler; yüzeyde istenmeyen küf gelişimine, tat-koku değişikliklerine, besin değerinde, kalitede azalmaya ve ekonomik kayıplara neden olabilir. Bunun yanı sıra insan sağlığı açısından risk teşkil eden mikotoksinleri üretebilirler (Özçakmak ve Dervişoğlu 2011). Örneğin süt ürünlerinde *Penicillium* türevleri sitrinin gibi toksinleri üreterek insan sağlığını tehdit edebilir (Akrami ve ark 2018). Peynirde bozulmaya neden olan hakim flora etmenlerinin *Penicillium sp.*, *Mucor sp.*, *Aspergillus sp.*, *Geotricum sp.*, *Rhizopus sp.*, *Alternaria sp.*, *Cladosporium sp.*, *Trichoderma sp.* ve *Scopulariopsis sp.* türleri olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalara göre bazı esansiyel yağların mantar ve küflere karşı antifungal etki gösterdiği saptanmıştır (Özçakmak ve Dervişoğlu 2011).

Zataria multiflora bitkisinden elde edilen kekik esansiyel yağının *Penicillium* üretimi ve sitrinin oluşumuna etkisi incelenmiştir. 50, 100, 150, 200 ve 400 ppm konsantrasyonlarında esansiyel yağ peynir yüzeyine sürülmüş ve üzerlerine spor eklenmiştir. Gruplar 26°C'de iki hafta boyunca inkübe edilmiştir. Sonuçlara göre esansiyel yağ tüm konsantrasyonlarda mantar gelişimini ve spor oluşumunu anlamlı düzeyde azaltmıştır. Misel oluşumu; 50 ppm'de %49.3, 100 ppm'de %80, 150 ppm'de %88.6, 400 ppm'de ise %100 engellenmiştir. Bunun yanı sıra sitrinin oluşumu 50 ppm'de %55.9, 150 ppm'de ise %89.6 engellenmiştir (Akrami ve ark 2018).

Fesleğen yağı ile yapılan çalışmada esansiyel yağ, %0.025, %0.050, %0.075 konsantrasyonlarında bufalo peynirinin kaplama malzemesine eklenmiş ve 15, 30 ve 60. günlerde küf oluşumu incelenmiştir. Test edilen tüm konsantrasyonlarda ve günlerde fesleğen yağı grupları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük küf oluşumu göstermiştir (Abbas ve ark 2018).

Yapılan başka bir çalışmada ise kekik ve keten tohumu esansiyel yağları peynir kaplamalarına uygulanmış ve 1 - 30. ve 60. günlerde maya ve küf sayıları tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki maya ve küf sayısı, kekik ve

tohum esansiyel yağları ile kaplanmış gruplarla kıyaslandığında önemli ölçüde yüksek çıkmıştır. 60 gün sonunda kekik yağı içeren peynir grubunun maya ve küf sayısı tüm gruplara kıyasla daha düşük bulunmuştur (Gurdian ve ark 2017).

1.3.2 Esansiyel Yağların Antioksidan Özellikleri

Oksidasyon, besinlerin bozulmasının önde gelen nedenlerindedir. Oksidasyon sonucunda besin değerinde azalma, organoleptik özelliklerde değişme, besin kalitesinde düşme gibi istenmeyen özellikler oluşur ve gıdanın kabul edilebilirliği azalır (Falleh ve ark 2020). Oksidasyon açısından en riskli besin grubu lipitlerdir. Lipit oksidasyonu maddenin depolanması, işlenmesi ve son ürünün depolanması sırasında oluşabilir. Oksidasyonun istenmeyen sonuçlarından dolayı gıda sanayisinde genellikle sentetik antioksidanlar kullanılmaktadır. Ancak toksikolog ve beslenme uzmanlarına göre gıda sanayisinde kullanılan bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve bütillenmiş anisol (BHA) gibi maddelerin canlı hücreler üzerinde karsinojenik etkisi bulunmaktadır. Bu yüzden son yıllarda esansiyel yağlar gibi doğal antioksidanların kullanımı ilgi çekicidir (Bayaz 2014).

Esansiyel yağlar, antioksidatif maddeler olarak zincir reaksiyonlarını yavaşlatmak için farklı etkilere sahiptir. Zincir reaksiyonun başlanmasının önlenmesi, reaksiyondan hidrojen çekilmesi, serbest radikallerin ortadan kaldırılması, reaksiyonda kullanılan katalizörlerin bağlanması esansiyel yağların antioksidatif etkileri arasındadır (Paterio ve ark 2018). Esansiyel yağların antioksidan özellikleri içerdikleri fenolik bileşiklerden kaynaklanır ve etken bileşenin türüne, miktarına, esansiyel yağın elde edilmiş biçimine göre farklılık gösterir (Bayaz 2014, Hastaoğlu 2019).

Yapılan bir çalışmada tavuk sosislerinin kaplama malzemelerine karanfil, fesleğen, kekik ve Çin tarçını esansiyel yağları ilave edilerek 20 gün boyunca +4°C'de saklanmış ve esansiyel yağların antioksidan etkileri ölçülmüştür. 20 gün sonunda kontrol grubunun TBARS değeri tüm müdahale gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. En düşük TBARS değeri ise karanfil esansiyel yağı müdahalesinde bulunmuştur. Bunu sırasıyla tarçın, kekik ve fesleğen izlemiştir. Bunun yanı sıra esansiyel yağların toplam fenolik bileşik miktarlarına bakıldığında en yüksek miktar yine karanfil yağında bulunmuş; bunu tarçın, kekik ve fesleğen izlemiştir. Bu iki sonuca

bakarak antioksidan kapasitenin fenolik bileşik miktarıyla doğru orantılı olduğu söylenebilir (Sharma ve ark 2017).

Kekik ve sarımsak esansiyel yağlarının lipit oksidasyonu üzerine etkisini araştıran bir başka çalışmada, esansiyel yağlar kuzu etinin kaplama malzemesine ilave edilmiş etler +4°C sıcaklıkta 1,4 ve 7. Günlerde incelenmiştir. Çalışma sonucunda ortalama olarak kontrol gurubu en yüksek MDA değerini gösterirken; kekik ve sarımsak esansiyel yağıyla kaplı etlerde daha düşük MDA değeri bulunmuştur. Çalışmada sarımsak anlamlı bir sonuç vermese de kekik yağı önemli derecede lipit oksidasyonunu azaltmıştır (Guerrero ve ark 2019).

Başka bir çalışmada *Citrus lemon* bitkisinden elde edilen limon esansiyel yağının antioksidan kapasitesi ve sığır kıyma etinde antioksidan etkisi araştırılmıştır. Antioksidan kapasite DPPH testi ile belirlenmiştir. Bunun yanında limon esansiyel yağlı sığır etinin TBARS değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu çalışma limon esansiyel yağının güçlü antioksidan kapasiteye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Hsouna ve ark 2017).

Yapılan bir diğer çalışmada, *Pimpinella saxifraga* bitkisinden elde edilen taş anasonu esansiyel yağı peynirin kaplama malzemesine eklenerek, esansiyel yağın antioksidan etkisi değerlendirilmiştir. Lipit peroksidasyonu, 10 gün boyunca +4°C'de TBARS ölçümü yapılarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda MDA değeri 10 gün boyunca artarken; esansiyel yağ kaplı peynirde MDA miktarı sabit kalmıştır. Ayrıca esansiyel yağ konsantrasyonu arttıkça antioksidan aktivite artış göstermiştir. BHA ilave edilmiş peynirle kıyaslandığında, esansiyel yağ kaplı peynir düşük konsantrasyonlarda dahi daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir (Ksouda ve ark 2019). Tablo 4'te çeşitli bitkilerden elde edilen esansiyel yağların farklı mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkileri ve Tablo 5'te farklı esansiyel yağların antioksidan etkileri gösterilmiştir gösterilmiştir.

Tablo 4. Esansiyel Yağlar ve Antimikrobiyal Etkileri

Elde Edildiği Bitki	Esansiyel Yağ Adı	Mikroorganizma	Etki	Referans
<i>Origanum vulgare</i>	Kekik	<i>Penicillium Aspergillus</i>	Antimikrobiyal	Tebar ve ark 2021
<i>Hyssopus officinalis</i>	Zufa otu			
<i>Lavandula stoechas</i>	Lavanta			
<i>Satureja Montana</i>	Geyik otu			
<i>Artemisia dracunculus</i>	Tarhun			
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Biberiye	<i>S. aureus</i>	Antimikrobiyal	Honorio ve ark 2015
<i>Cinnamomum zeylanicum.</i>	Tarçın	<i>S. aureus</i> <i>P. fluorescens</i>	Antimikrobiyal	Pedonese ve ark 2017
<i>Leptospermum scoparium</i>	Manuka			
<i>Zingiber officinale</i>	Zencefil	<i>E. coli</i> <i>L.monocytogenes,</i> <i>S.aureus,</i> <i>S. typhimurium</i>	Antimikrobiyal	Silva ve ark 2018
<i>Melissa officinalis</i>	Melisa	<i>E.coli,</i> <i>C. tyrobutyricum,</i> <i>P. verrucosum</i>	Antimikrobiyal	Licon ve ark 2019
<i>Ocimum Basilicum</i>	Fesleğen			

Tablo 4. (devamı)

Elde Edildiği Bitki	Esansiyel Yağ Adı	Mikroorganizma	Etki	Referans
<i>Citrus lemon</i>	Limon	<i>L.monocytogenes</i>	Antimikrobiyal	Hsouna ve ark 2017
<i>Myrtus communis</i>	Mersin	<i>L.monocytogenes</i>	Antimikrobiyal	Saraiva ve ark 2021
<i>Foeniculum vulgare</i>	Rezene	<i>Yersinia ruckeri</i>	Antimikrobiyal	Veysiye Erkil 2017
<i>Artemisia absinthium</i>	Pelin otu	<i>Yersinia ruckeri</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Lactococcus gravieae</i> <i>Edwardsilla</i>	Antimikrobiyal	Somia Bufrag 2017
<i>Capparis spinosa</i>	Kapari			
<i>Matricaria chamomilla</i>	Papatya			
<i>Origanum majorana</i>	Mercanköşk			
<i>Peganum harmala</i>	Üzerlik otu			
<i>Globularia alypum</i>	Kürrevi			
<i>Punica garnatum</i>	Nar			
<i>Linum usitatissimum</i>	Keten tohumu	Total maya ve küf	Antimikrobiyal	Gurdian ve ark 2017
<i>Helichrysum italicum</i>	Köri	Total canlı bakteri Total maya ve küf	Antimikrobiyal	Badola ve ark 2018

Tablo 5. Esansiyel Yağların Antioksidan Etkileri

Elde Edildiği Bitki	Esansiyel Yağ Adı	Etki	Referans
<i>Pimpinella saxifraga</i>	Anason	Antioksidan	Ksouda ve ark 2019
<i>Syzygium aromaticum</i>	Karanfil	Antioksidan	Chaichi ve ark 2021
<i>Allium sativum</i>	Sarımsak	Antioksidan	Guerrero ve ar 2019
<i>Curcuma longa L.</i>	Zerdeçal	Antioksidan	Çoban ve Patır 2010
<i>Linum usitatissimum</i>	Keten tohumu	Antioksidan	Guardian ve ark 2017
<i>Bunium persicum</i>	Çörek otu	Antioksidan	Saravani ve ark 2018
<i>Origanum vulgare</i> <i>Hyssopus officinalis</i> <i>Lavandula stoechas</i> <i>Satureja montana</i> <i>Artemisia dracunculus</i>	Kekik Zufa otu Lavanta Geyik otu Tarhun	Antioksidan	Tebar ve ark 2021
<i>Helichrysum italicum</i>	Köri	Antioksidan	Badola ve ark 2018
<i>Rosmarinus officinalis</i> <i>Salvia officinalis</i>	Biberiye Adaçayı	Antioksidan	Rustamlı Afsana 2020
<i>Citrus lemon</i>	Limon	Antioksidan	Hsouna ve ark 2017

2. ESANSİYEL YAĞLARIN GIDALARDA KULLANIMI

2.1. Esansiyel Yağların Gıdalara Uygulanma Yöntemleri

Gıdaların taşınması ve depolanması sırasında meydana gelen lipit oksidasyonu kimyasal reaksiyonlar sonucu istenmeyen tat ve koku değişikliklerine ve ekonomik kayıplara neden olabilir. Bu etkenlerden kurtulmanın en yaygın yolu ürünlere sentetik antioksidanlar eklemek ve kaplama malzemeleri kullanmaktır (Paterio ve ark 2018a). Et ve süt endüstrisinde yaygın olarak kullanılan polipropilen, polietilen, poliamid, etilen vinil alkol gibi doğada çözünemeyen ve geri dönüşümsüz malzemeler, plastik atıklarla ilgili sorunları gündeme getirmiştir (Smaoui ve ark 2021). Bunun yanı sıra son yıllarda tüketicilerde çevre üzerinde daha az etkisi olan ürünlerin kullanımını amaçlayan ‘organik ve yeşil strateji’ eğilimi artmaktadır. Ayrıca bazı tüketicilerin ürünlerde kullanılan katkı malzemelerine karşı önyargılı olduğu görülmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, esansiyel yağların antimikrobiyal ve antioksidan etkileri göz önüne alındığında esansiyel yağlar gıda endüstrisi için yeni bir çalışma alanı olmuştur (Burt 2004).

Esansiyel yağların gıdalara uygulanmasında; sürme, daldırma, püskürtme, yıkama suyuna ekleme, gıda katkı maddesi olarak ekleme, aktif ambalajlama ve nanokapsülasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Sürme, daldırma, püskürtme ve yıkama suyuna ekleme daha basit yöntemlerken, aktif ambalajlama ve nanokapsülasyon daha ileri teknoloji gerektirmektedir.

Birçok esansiyel yağ ve esansiyel yağ bileşeni Avrupa Komisyonu (EC) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gıda ürünlerinde tatlandırıcı ve koruyucu grubunda GRAS olarak sınıflandırılmıştır. FDA'nın sitesine göre; lavanta, mentol, gül, adaçayı, kekik, tarçın, fesleğen, karanfil, kişniş, Hindistan cevizi ve zencefil esansiyel yağları GRAS etiketlidir. Aynı şekilde esansiyel yağ bileşenleri olan timol, karvakrol, öjenol, linalool, karvon, vanilin, sinnamaldehit, sitral ve limonen de GRAS listesine eklenmiştir ve kabul edilen günlük alım sınırlaması altında güvenli kabul edilmiştir (Falleh ve ark 2020).

Her ne kadar esansiyel yağlarla yapılan in vitro çalışmalarda antimikrobiyal etki kanıtlanmış olsa da, esansiyel yağların gıda sistemlerine uygulanmasında çok daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir. Aynı

konsantrasyondaki esansiyel yağ gıda sistemine uygulandığında in vitro çalışmaya göre etkinlik 10-100 kat azalabilmektedir (Silva ve ark 2021).

Kekik esansiyel yağı ile yapılan bir çalışmada esansiyel yağın etkinliği in vitro ve peynir üzerinde test edilmiştir. Çalışmada in vitro ortamdaki *Staphylococcus aureus* ve koyun peyniri üzerine kontamine edilmiş *Staphylococcus aureus* kullanılmıştır. Örnekler 3. ve 7. günlerde kontrol edilmiştir. Çalışmada kullanılan kekik esansiyel yağı in vitro ortamda 4 µL/mL'de *Staphylococcus aereus*'un tamamını inhibe ederken, aynı konsantrasyondaki peynir üzerine sürülmüş kekik esansiyel yağı antimikrobiyal etki gösterememiş, *Staphylococcus aereus* miktarı artarak çoğalmaya devam etmiştir (Amatiste ve ark 2014).

Yapılan bir başka çalışmada karanfil ve kekik esansiyel yağlarının agar üzerinde in vitro ve İran peyniri üzerinde in vivo olarak antifungal etkisi incelenmiştir. Karanfil yağı in vitro olarak 100 ppm'de, kekik yağı ise 400 ppm'de aflotoksini %100 oranında inhibe etmiştir. Bunun yanı sıra peynir üzerine uygulanan esansiyel yağlar ise aynı konsantrasyonlarda in vitroya göre daha düşük inhibisyon göstermiştir. Karanfil yağı peynir üzerinde 150 ppm'de %100 inhibisyon gösterirken, kekik esansiyel yağı 600 ppm'de dahi aflotoksin çoğalmasını durduramamıştır (Nasab ve ark 2017).

Esansiyel yağın gıda sistemine uygulandığında etkinliğinin düşmesinin nedenin, gıdanın içeriğinde bulunan besin maddelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yağlar, proteinler ve esansiyel yağlarla etkileşime girebilen diğer besin maddeleri esansiyel yağla tutunarak esansiyel yağın, mikroorganizmanın hücre zarına ulaşmasını engelleyebilir veya yağın etkinliğini azaltabilir. Gıdanın in vitro ortama göre daha az olan su içeriği, antimikrobiyal ajanın organizmaya transferini önleyebilir (Silva ve ark 2021). Diğer bir görüşe göre ise gıda bileşiminde bulunan besin öğelerinin organizmanın hızlı bir şekilde onarılmasına yardımcı olmasıdır. Ayrıca mikroorganizmanın duyarlılığı; pH'nın ve sıcaklığın azalması ve oksijen miktarının düşmesiyle artış göstermektedir. Düşük pH değerlerinde esansiyel yağın hidrofobik özelliği artmakta ve mikroorganizmanın hücre membranına daha kolay bir şekilde tutunabilmektedir. Bu nedenle sadece gıdanın içerdiği yağ, protein, tuz, antioksidan madde, su aktivitesi gibi iç özellikleri değil; sıcaklık, pH, mikroorganizma özellikleri, uygulanma yöntemi gibi dışsal faktörler de esansiyel yağın gıdalara uygulanmasını etkiler (Burt 2004).

Yapılan bir çalışmada su ladini esansiyel yağı, tam yağı (%8), az yağlı (1) ve yağsız sütlerle ilave edilerek *Listeria monocytogenes*'e karşı antimikrobiyal etkinliği değerlendirilmiştir. Tüm konsantrasyonlar *Listeria monocytogenes*'e karşı etki göstermiştir. Ancak en yüksek etkiler yağsız ve az yağlı sütlerden elde edilmiştir. Bu durum besin ögesi içeriğinin esansiyel yağın etkinliğini değiştirdiğini ortaya koymaktadır (Bajpai ve ark 2014).

2.1.1. Aktif Ambalajlama Yöntemi

Aktif ambalajlama kısaca, gıda ambalajına fonksiyonel etkenlere sahip bileşenlerin ilave edilmesidir (Ertekin 2020). Aktif ambalajlama yöntemi, ambalajlama koşullarını değiştirerek gıdanın raf ömrünü uzatan, gıdanın kalite ve güvenliğini koruyan ve fiziksel özelliklerini iyileştiren yeni bir ambalajlama yöntemidir (Güçbilmez 2014, Sharma ve ark 2021). Aktif ambalajlama yöntemi ile ürüne kontamine olan patojen mikroorganizmaların inhibe edilmesi veya gıdada sonradan oluşması muhtemel olan bozucu faktörlerin ortadan kaldırılması mümkündür. Esansiyel yağlarla kullanılabilen aktif ambalajlama yöntemleri yenilebilir film ve kaplamaları içerir (Ji ve ark 2021).

Yenilebilir film ve kaplamaların performansı kaplamaların özelliklerinden etkilenir. Kaplamaların performansları kullanılan malzemelere ve onların çözünürlük, yoğunluk, viskozite, yüzey gerilimi gibi özelliklerine bağlıdır. Film ve kaplama malzemeleri, kullanılacak ürünün türüne ve saklama koşullarına göre seçilmelidir. Aynı şekilde kullanılacak yenilebilir film veya kaplamanın gıda sistemine uygulanma yöntemi de seçilen gıda sistemine uygun olmalıdır (Costa ve ark 2018).

2.1.2. Enkapsülasyon

Antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri gıda endüstrisinde istenen özellikleri olmasına rağmen esansiyel yağların uçuculuk, güçlü koku ve aroma gibi istenmeyen özellikleri de mevcuttur (Chen ve ark 2021, Ji ve ark 2021). Esansiyel yağlar doğrudan gıda yüzeyine uygulandığında bu kararsız yapılarından dolayı ısı, ışık, oksidasyon gibi dış etkenlere maruz kalarak etkinliklerini kaybedebilirler (Sharma ve ark 2021). Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için enkapsülasyon yöntemi kullanılabilir (Chen ve ark 2021, Ji ve ark 2021).

Enkapsülasyon yöntemi, esansiyel yağların gıdalarla doğrudan etkileşimini önleyen, kontrollü salınımına izin veren, esansiyel yağların güçlü aroma ve kokularının gıda üzerine etkisini maskeleyen ve etkilerini güçlendiren bir teknolojidir. Bu yöntemde esansiyel yağ yenilebilir film veya kaplamaya eklenmeden önce bir duvar malzemesi ile kaplanır. Kapsülleme mekanik veya kimyasal olarak gerçekleştirilebilir (Ji ve ark 2021)

Esansiyel yağın kapsüllemesi 4 ana yöntemle uygulanabilir. Birinci yöntemde esansiyel yağ bir matris içerisinde dağılmıştır. İkinci yöntemde esansiyel yağın bulunduğu çekirdek bir zarla çevrilidir. Üçüncü yöntemde esansiyel yağlar kimyasal etkileşimlerle kullanılan bileşiğin boşluklarında tutulur. Dördüncü yöntemde ise yüzey aktif maddelerle basit bir emülsiyon düzeneği kurulmuştur. Her bir kapsülleme türü oluşturulan parçacıkların boyutlarına göre isimlendirilir. 1-1000 µm boyutundaki parçacıklarla oluşturulan kapsülasyon 'mikrokapsülasyon' olarak adlandırılırken, 1000 nm'den küçük parçacıklarla oluşturulan kapsülasyon nanokapsülasyon olarak adlandırılır (Maes ve ark 2019).

Enkapsülasyon sadece esansiyel yağların olumsuz özelliklerinin üstesinden gelmez ayrıca yağların koruyucu özelliklerini de artıran umut verici yeni bir yöntemdir. Sütle yapılan bir çalışmada kekik esansiyel yağı süte hem nanokapsülasyon hem de sıvı formda ilave edilerek antimikrobiyal ve antioksidan etkileri araştırılmıştır. *Staphylacoccus aureus*, *Enterococcus hirae* ve *Bacillus licheniformis* araştırmada kullanılan bakterilerdir. Kekik esansiyel yağı birinci grupta 2 mg yağ/ml süt, ikinci grupta ise 2 mg nanokapsül/ml süt olacak şekilde süte ilave edilmiştir. Çalışma sonunda nanokapsülasyonlu kekik yağının diğer gruba göre çok daha yüksek bir antioksidan ve antimikrobiyal etki gösterdiği belirtilmiştir (Jemaa ve ark 2017).

Yenilebilir film, gıda üzerine hazırlanmış olan ince yenilebilir ambalaj malzemesinin yerleştirilmesidir. Yenilebilir kaplama ise gıda üzerinde bulunan oluşturulmuş ince materyaldir (Güçbilmez 2014). Yenilebilir filmler ayrı olarak hazırlanıp kurutulur ve gıda üzerine kaplanırken, yenilebilir kaplamalar sıvı formda gıda yüzeyine uygulanarak kuruma işlemi gerçekleştirilir (Costa ve ark 2018).

Yenilebilir film ve kaplamalar, antimikrobiyal ajanların taşıyıcı olarak oksijene, nem kaybına ve mikrobiyal bozunmaya karşı bir kalkan görevi

görür, lipit oksidasyonuna, istenmeyen renk değişimlerine ve bozulmaya engel olur (Costa ve ark 2018, Chen ve ark 2021). Aroma bileşenleri, antioksidanlar, pigmentler ve vitaminleri gibi bileşenlerin gıdada tutulmasını sağlayarak besin değerini korur, gıdanın fiziksel özelliklerini geliştirir (Tural ve ark 2017). Bunun yanı sıra, sağlık yönünden güvenilir olması, geri dönüştürülebilir malzemelerden elde edilmesi ve çevre kirletici etkilerinin olmaması diğer avantajlarından (Güçbilmez 2014).

Karbonhidratlar, proteinler ve lipitler tek başına veya karışımlar halinde yenilebilir film ve kaplama yapımında kullanılabilir. Karbonhidrat, protein ve yağların yapısal özellikleri farklı olduğu için, bu bileşenlerden oluşan film ve kaplamalar da farklı özellikler göstermektedir. Genel olarak bakıldığında karbonhidratlar oksijen ve diğer gazların geçişini kontrol etmek, lipitler su geçişini en aza indirmek ve proteinler ise filmlere fiziksel bir dayanıklılık katmak amacıyla kullanılmaktadır. Bunların yanında çözücü plastikleştirici ve diğer katkı malzemelerinden de yararlanılmaktadır (Tural ve ark 2017).

2.2. Esansiyel Yağların Et ve Et Ürünlerinde Kullanımları

Et ve et ürünleri, içerdiği yüksek kaliteli proteinleri, esansiyel aminoasitleri, vitamin ve mineral içeriği ile insan beslenmesinde önemli kaynaklardan biridir. Ancak bu kaliteli bileşimleri, hazırlanması ve depolanması sırasında onları bozulmaya açık hale getirebilir (Paterio ve ark 2021b).

Et ve et ürünlerinin bozulmasından sorumlu bazı bakteriler; *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli O157:H7*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Brochothrix thermosphacta*, *Lactobacillus well spp*, *Aeromonas hydrophila* dır Bununla birlikte maya ve küfler de et ve et ürünlerinin bozulmasıyla ilişkilidir, önemli halk sağlığı sorunlarına ve ekonomik kayıplara neden olabilir (Ji ve ark 2021).

Et ve et ürünlerinde mikrobiyal bozulmayı ve lipit oksidasyonunu önleyerek raf ömrünü uzatmak için antioksidan veya antimikrobiyaller kullanılmaktadır. Esansiyel yağlar da antimikrobiyal ve antioksidan etkileri dolayısıyla et ve et ürünlerinin korunmasında kullanılabilir (Paterio ve ark 2021b). Tablo 6'da farklı esansiyel yağların farklı et ve et ürünlerinde kullanımını gösterilmiştir.

Tablo 6. Esansiyel Yağların Et ve Et Ürünlerinde Kullanımı ve Etkileri

Et ürünü	Esansiyel Yağ	Doz	Etki	Referans
Hindi eti Tavuk eti	Adaçayı Biberiye Adaçayı Biberiye	%0.5	Antioksidan etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır	Afsana Rustamlı 2020
Tavuk fileto	Anason Kimyon Hindistan cevizi	%0.5 % 1 % 1	Antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Noori ve ark 2018
Sığır kıyma eti	Limon	0.06 mg yağ/g et 0.312 mg yağ/g et	Antioksidan ve antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Hsouna ve ark 2017
Dana kıyma eti	Yakupotu Hindistan cevizi Karabiber Okaliptüs Ardıç Nane Biberiye Adaçayı Karanfil Kekik	%0.1 %0.5 % 1	Antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır. En yüksek etkiyi kekik yağı göstermiştir. Yakupotu, Hindistan cevizi ve karabiber yağları etki göstermemiştir.	Samy Selim 2011
Ördek eti	Tarçın	0.5 mg/ml 10 mg/ml 15 mg/ml 20 mg/ml 25 mg/ml	Tüm dozlar antimikrobiyal etki göstermiştir.	Cui ve ark 2021

Tablo 6. (devamı)

Et Ürünü	Esansiyel Yağ	Doz	Etki	Referans
Kuzu eti	Kekik	%0.05	Antioksidan etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Guerrero ve ark 2019
	Sarımsak	%0.05		
Tavuk köfte	Oregano (kekik)	%0.10	Antioksidan etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Soni ve ark 2020
	Thyme (kekik)	%1.5		
Tavuk nugget	Anason	%0.5	Antioksidan ve antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Bharti ve ark 2020
	Kimyon	%1		
	Hindistan cevizi	%1		
Tavuk sosis	Karanfil	%0.25	Antioksidan ve antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Sharma ve ark 2017
	Fesleğen	%0.125		
	Kekik	%0.25		
	Tarçın	%0.125		
Dana eti salam	Timol (kekik)	%0.3	Antioksidan ve antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Emre Hastaoğlu 2019
	Biberiye	%0.5		
Karides	Karvakrol (kekik)	%1	Antioksidan etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Öner ve Yıldırım 2018
	Timol (kekik)			
	Öjenol (karanfil)			

2.3. Esansiyel Yağların Süt ve Süt Ürünlerinde Kullanımları

Süt, içerdiği besin öğeleriyle antik çağlardan beri insan beslenmesinde önemli bir yer tutan bir besin kaynağıdır. Sütten üretilen peynir, yoğurt gibi ürünler de uzun zamandır insan yaşamının bir parçası olmuştur (Mishra ve ark 2020). Sağlıklı bir sütte sağılan sütte normal şartlarda çok az miktarda mikroorganizma bulunurken, sağımdan sonraki taşıma ve işleme adımlarında farklı organizmalarla süt kontamine olabilmektedir. Dayanaklı bir besin olmaması nedeniyle özellikle sıcak havalarda mikroorganizmalar hızla çoğalarak sütün bozulmasına neden olabilir (Artık ve ark 2017).

Aeromonas spp., *Bacillus spp.*, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, süt ve süt ürünlerinin bozulmasında ve insan sağlığının etkilenmesinde rol oynayan bakteri türlerinden bazılarıdır. Bunun yanı sıra bazı virüs, parazit, küf ve maya türleri de süt ve süt ürünlerinin bozulmasında etkindir (Artık ve ark 2017).

Günümüzde süt ve süt ürünlerinin gıda güvenliğinin sağlanmasında ısıtma işlemleri, aseptik ambalajlama gibi yöntemler etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak yeni bir teknoloji olan aktif ambalajlama ile de ürüne kontamine olan mikroorganizmaların inhibe edilmesi veya bozucu etmenlerin ortadan kaldırılması mümkün olmaktadır. Esansiyel yağlar sağladığı antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri ile süt ve süt ürünlerinin korunmasına olanak sağlamaktadır (Ertekin ve ark 2020). Esansiyel yağların uygulama kolaylığından dolayı çalışmalar daha çok peynir üzerine yoğunlaşmıştır (Mishra ve ark 2020). Tablo 7'de farklı esansiyel yağların farklı süt ürünlerinde kullanımını gösterilmiştir.

Tablo 7. Esansiyel Yağların Süt ve Süt Ürünlerinde Kullanımı ve Etkileri

Süt ürünü	Esansiyel Yağ	Doz	Etki	Referans
Peynir	Melisa Fesleğen Kekik	0.25 g/kg peynir	Tüm dozlar antimikrobiyal etki göstermiştir. Tüm dozlar starter kültürü desteklemiştir.	Licon ve ark 2019
Kaşar peyniri	Timol (kekik)	%0.01	Antifungal etki göstermiştir.	Tatlısu ve ark 2019
Margarin	Kekik Defne	%1,6 + %1.6	Antifungal etki göstermiştir.	Güçbilmez 2014
Dondurma	Nane	0.1 g	Nane yağlı dondurmalar panelistler tarafından kabul edilebilir olarak bulunmuştur.	Yılmaztekin ve ark 2019
Dondurma	Limon Mandalina Portakal	%0.1-0.3- 0.5 %0.1-0.3- 0.5 %0.1-0.2- 0.5	Tüm dozlar antimikrobiyal ve antifungal etki göstermiştir	Tomar ve Akarca 2019
Süt	Kekik	%6	Antimikrobiyal ve antioksidan etki göstermiştir.	Jemaa ve ark 2017
Süt (%8, %1 ve %0 yağlı sütler)	Su ladini	%1 %2 %5	Tüm dozlar antimikrobiyal etki göstermiştir.	Bajpai ve ark 2014

Tablo 7. (devamı)

Süt Ürünü	Esansiyel Yağ	Doz	Etki	Referans
Yoğurt	Kekik Fesleğen Nane	%0.5	Tüm yağlar antimikrobiyal etki göstermiştir. Yağlar starter kültürleri etkilememiştir.	Azizkhani ve Tooryan 2016
Yoğurt	Hindistan cevizi	%0.6 %1.2	Hindistan cevizi yağı antimikrobiyal etki göstererek raf ömrünü uzatmıştır.	Şit 2021
Krema	<i>E. platyloba</i>	%0.10 %0.50	İki doz da antimikrobiyal ve antioksidan etki göstermiştir.	Ehsani ve ark 2016
Sütlü şekerleme	Köri yaprağı Karanfil	0.05, 0.1, 0.15 ml/kg 0.15, 0.20, 0.25 ml/kg	Antioksidan ve antimikrobiyal etki göstermiştir	Badola ve ark 2018

2.4. Esansiyel Yağların Diğer Gıdalarda Kullanımları

Esansiyel yağların diğer gıdalara uygulanmasında literatürde az miktarda çalışma bulunmaktadır. Genellikle meyve ve sebzeler üzerine yapılan çalışmalarda, esansiyel yağ yıkama suyuna ilave edilmiştir (Burt 2004).

Marul ve havuç üzerine yapılan bir çalışmada yıkama suyuna ilave edilen kekik yağının *E. coli* O157:H7 suşuna karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Havuç ve marullar 1ml yağ/L su karışımında 5 dakika boyunca yıkanmıştır. Kekik esansiyel yağı ile yapılan yıkama *E. coli* O157:H7 suşunu inhibe ederek antimikrobiyal özellik göstermiştir. Bunun yanı sıra marul yapraklarında uzun süre maruz kalma ile renk bozulması gözlenmiştir (Singh ve ark 2002).

Pirinçle yapılan başka bir çalışmada ise *Bacillus cereus*'la kontamine edilen pirinçlere kekik bileşeni olan karvakrol ilave edilmiştir. Karvakrol, 0.75 µl/g'dan daha az konsantrasyonlarda dahi antimikrobiyal etki göstermiştir (Ulte ve ark 2000).

Yapılan bir başka çalışmada ise kivi dilimleri 1 dakika boyunca 0.15 µL karvakrol/L solüsyona daldırılıp çıkarılmış ve 4 ve 8°C'de 21 gün inkübasyona bırakılmıştır. 21 gün sonunda total canlı sayısı incelenmiştir. Karvakrol ile kaplanan kivi dilimlerinde total canlı sayısı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bununla birlikte karvakrole batırılan kivilerde esmerleşme gözlenmiştir (Roller and Seedhar 2002).

3. ESANSİYEL YAĞLARIN KULLANIM SINIRLILIKLARI

Esansiyel yağların, gıdalarda kullanımındaki en büyük dezavantajları; yüksek uçuculuk, düşük çözünürlük, düşük stabilite ve ısı ile bozulmalarıdır (Sharma ve ark 2021, Smaoui ve ark 2022). Bu nedenlerden dolayı esansiyel yağların gıda ambalajlarından kaybolma riski artar. Bunun önüne geçmek için nanokapsülasyon gibi yeni teknolojiler kullanılmaktadır (Sharma ve ark 2021).

Esansiyel yağın etkinliğini iç ve dış faktörler etkiler. Esansiyel yağın etkinliğini etkileyen iç faktörler; esansiyel yağın kimyasal bileşimi ve uygulandığı gıdanın içeriğidir. Dış faktörler ise ısı, ışık, nem ve paketleme türüdür (Falleh ve ark 2020, Ji ve ark 2021). Esansiyel yağların kimyasal

bileşimi; hasat zamanı, coğrafi konum, bitkinin kullanılan kısmı, bitkinin olgunluk derecesi, kurutma, depolama koşulları ve ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle aynı tür bitkilerden elde edilen esansiyel yağlarda dahi bir standardizasyon bulunmamaktadır (Falleh ve ark 2020). Esansiyel yağ, gıda sistemine uygulandığında gıdanın besin içeriği de esansiyel yağ yararlanımını azaltabilir. Esansiyel yağın gıda sistemindeki etkinliği in vitro çalışmalara göre 10-100 kat azalabilir. Gıda sistemindeki besin öğeleri, esansiyel yağın hücreye ulaşımını engeller veya mikroorganizmanın hızla onarılmasına neden olur (Silva ve ark 2021).

Esansiyel yağların gıda sistemlerinde etkinliğinin düşmesinden dolayı esansiyel yağlar çok daha yüksek dozlarda ve nanokapsülasyon, aktif ambalajlama gibi yeni teknolojilerle gıdaya uygulanmaktadır. Bu etkilerden dolayı esansiyel yağlı gıda sistemlerinin maliyeti çok daha yüksek olmaktadır. Genellikle ürün maliyeti, tüketici tarafından önemli seçim faktörlerinden biridir. Maliyetin artması ise yine bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (Smaoui ve ark 2022).

Esansiyel yağlar, güçlü aroma ve kokuları nedeni ile gıdalara düşük dozlarda uygulandığında dahi istenmeyen organoleptik değişikliklere neden olabilir. Bu da tüketici tarafından kabul edilebilirliği azaltır (Silva ve ark 2021). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, Hindistan'ın yerel sütlü şekerlemelerinden biri olan ve burfi adı verilen şekerlemeye karanfil ve köri yaprağının esansiyel yağları ilave edilerek panelistler tarafından duyuusal incelemesi yapılmıştır. Şekerlemeye 0.05, 0.1, 0.15 ml/kg miktarlarında köri yaprağı, 0.15, 0.20, 0.25 ml/kg miktarlarında karanfil esansiyel yağı ilave edilmiştir. Panelistlerden lezzet, doku, renk, görünüm ve genel kabul edilebilirliğinin değerlendirilmesi istenmiştir. Renk ve doku puanlamasında, test ve kontrol gruplarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak, tüm esansiyel yağlı şekerlemeler lezzet değerlendirmesinde kontrole göre daha düşük puanlar almıştır. Esansiyel yağların dozları arttıkça lezzet ve genel kabul edilebilirlik puanları düşmüştür (Badola ve ark 2018).

Birçok esansiyel yağ ve esansiyel yağ bileşeni Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından GRAS olarak sınıflandırılmıştır. FDA'nın sitesine göre; lavanta, mentol, gül, adaçayı, kekik, tarçın, fesleğen, karanfil, kişniş, Hindistan cevizi, zencefil ve kekik esansiyel yağları GRAS etiketlidir. Aynı şekilde esansiyel yağ bileşenleri olan timol,

karvakrol, öjenol, linalool, karvon, vanilin, sinnamaldehit, sitral ve limonen de GRAS listesine eklenmiştir (Falleh ve ark 2020). Ancak FDA, önerilen miktarlarda kullanıldığında esansiyel yağların güvenli kabul edildiğini belirtmektedir. Esansiyel yağlar bazı durumlarda alerjik reaksiyonlara sebep olabilir. Esansiyel yağların göz, cilt ve mukozaya teması tahrişe neden olabilir. Ayrıca oral alımının akut toksisiteye neden olabileceği bildirilmiştir. Örneğin karanfil yağının oral yolla alımı; asidoz, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, ketonüri, kasılma hatta komaya neden olabilir (Sharma ve ark 2021). Birçok ülkede esansiyel yağların ve bileşenlerinin kullanım dozlarına ilişkin bilgi yetersizliği bulunmaktadır. Bu nedenle esansiyel yağların rastgele ve uygunsuz kullanımı sağlık sorunlarına neden olabilir (Chen ve ark 2021).

4. SONUÇ

Esansiyel yağlar, içerdikleri terpenler ve fenolik bileşikler sayesinde antimikrobiyal ve antioksidan özellikler gösterirler. Esansiyel yağların antimikrobiyal aktiviteleri birincil olarak hücre zarı hasarına dayanmaktadır. Diğer etkileri ise enzim aktivitelerinin bozulması ve sitoplazmanın katılaştırılmasıdır. Esansiyel yağlar uygun şekillerde kullanıldıklarında sentetik kimyasallara karşı güçlü, ekolojik ve güvenli gıda koruyucuları olarak kullanılabilirler. Esansiyel yağların gıdalara uygulanmasındaki ana problemler yüksek uçuculukları ve sahip oldukları yüksek tat ve kokudur. Aktif paketleme ve enkapsülasyon yöntemleri, esansiyel yağın özelliklerini kaybetmeden ve gıdanın organoleptik özelliklerini değiştirmeden uygulanmasına olanak sağlar. Birçok esansiyel yağ FDA tarafından GRAS listesine alınmıştır ancak esansiyel yağların kronik etkilerini değerlendirmek için daha fazla araştırma gerekmektedir. Bunun yanında esansiyel yağlar için kullanılacak maksimum limit ve toksisite çalışmalarını içeren düzenlemelere ihtiyaç vardır. Bu nedenlerden dolayı gelecek çalışmalar; bitkisel kaynaklı esansiyel yağların etkinliğini azaltmadan kullanımına, kullanım dozlarının alt ve üst limitlerine ve toksisite çalışmalarına odaklanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abbas HM, Kassem JM, Mohamed SHS, Zaky WM. 2018 Oct-Dec. Quality appraisal of ultra-filtered soft buffalo cheese using basil essential oil. *Acta Sci Pol Technol Aliment*;17(4):305-312.
- Amatiste S, Sagrafoli D, Giacinti G, Rosa G, Carfora V, Marri N, Tammaro A, Bovi E, Rosati R. 2014 Oct Antimicrobial Activity of Essential Oils Against *Staphylococcus aureus* in Fresh Sheep Cheese. *Ital J Food Saf*. 28;3(3):1696.
- Artık N, Şanlıer N, Sezgin A, 2021.Gıda maddeleri ve mikroorganizma ilişkisi In Gıda Güvenliği ve Gıda Mevzuatı. 3. Baskı, Ankara. Detay Yayıncılık:455-457.
- Azizkhani, Mohammad and Fahimeh Tooryan, (2016). “Antimicrobial Activities of Probiotic Yogurts Flavored with Peppermint, Basil, and Zataria against *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*.” *Journal of Food Quality and H*. 79-86.
- Badola R, Panjagari NR, Singh RRB, Singh AK, 2018 Dec. Prasad WG. Effect of clove bud and curry leaf essential oils on the anti-oxidative and anti-microbial activity of burfi, a milk-based confection. *J Food Sci Technol*. 55(12):4802-4810.
- Bajpai VK, Yoon JI, Bhardwaj M, Kang SC, 2014 Aug. Anti-listerial synergism of leaf essential oil of *Metasequoia glyptostroboides* with nisin in whole, low and skim milks. *Asian Pac J Trop Med*. 7(8):602-608.
- Baranauskiene R, Venskutonis P, Dambrauskiene E, Viskelis P. 2013. Harvesting time influences the yield and oil composition of *Origanum vulgare* L. ssp. *vulgare* and ssp. *Hirtum*. *Industrial Crops and Products*. 49:43-51.
- Başer K, 1998. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Endüstriyel Kullanımı. Anadolu Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi Bülteni (TAB) 13-14. Eskişehir, S: 19-43.
- Bayaz M, 2014.Esansiyel yağlar: antimikrobiyal, antioksidan ve antimitojenik aktiviteleri. *Akademik Gıda Der*. 12(3):45-53.
- Bharti S, Pathak V, Alam T, Arya A, Singh V, Verma A, Rajkumar V. 2020. Materialization of novel composite bio-based active edible film functionalized with essential oils on antimicrobial and antioxidative aspect of chicken nuggets during extended storage. *Food Science*. 85(9).
- Bufrag S, 2017. Tıbbi ve aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağların bazı balık patojenleri üzerine antimikrobiyal etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.

- Burt S, 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods--a review. *Int J Food Microbiol.* 1;94(3):223-53.
- Carvalho RJ, de Souza GT, Honório VG, de Sousa JP, da Conceição ML, Maganani M, de Souza EL, 2015 Dec. Comparative inhibitory effects of *Thymus vulgaris* L. essential oil against *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* and mesophilic starter co-culture in cheese-mimicking models. *Food Microbiol*;52:59-65.
- Chaichi M, Mohammadi A, Badii F, Hashemi M, 2021. Triple synergistic essential oils prevent pathogenic and spoilage bacteria growth in the refrigerated chicken breast meat. *Biocatalysis ans Agriculture Bio.*32:101926.
- Chen K, Zhang M, Bhandari B, Mujumdar AS, 2021 Jan. Edible flower essential oils: A review of chemical compositions, bioactivities, safety and applications in food preservation. *Food Res Int*;139:109809.
- Costa MJ, Maciel LC, Teixeira JA, Vicente AA, Cerqueira MA, 2018 May. Use of edible films and coatings in cheese preservation: Opportunities and challenges. *Food Res Int*; 107:84-92.
- Cui H, Yang H, Abdel-Samie MA, Siva S, Lin L, 2021 Mar. Controlled-release casein/cinnamon essential oil nanospheres for the inactivation of *Campylobacter jejuni* in duck. *Int J Food Microbiol* 2;341:109074
- Çoban Ö, Patır B, 2010. Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Der.* 5(2):7-19.
- Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G, 2002 Mar. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int J Food Microbiol.* 25;74(1-2):101-9.
- Ehsani A, Hashemi M, Hosseini Jazani N, Aliakbarlu J, Shokri S, Naghibi SS, 2016. Effect of *Echinophora platyloba* DC. essential oil and lycopene on the stability of pasteurized cream obtained from cow milk. *Vet Res Forum.* 7(2):139-48.
- Elsherif WM, Talaat Al Shrief LM, 2021. Effects of three essential oils and their nano-emulsions on *Listeria monocytogenes* and *Shigella flexneri* in Egyptian Talaga cheese. *Int J Food Microbiol.* 2;355:109334.
- Ertekin B, 2020. Süt ve süt ürünlerinin ambalajlanmasında yenilikçi ve doğal yaklaşımlar; esansiyel yağların kullanıldığı polimerik aktif ambalaj çözümü. *ADÜ Ziraat Der.* 17(1):115-121.
- Falleh H, Ben Jemaa M, Saada M, Ksouri R, 2020. Essential oils: A promising eco-friendly food preservative. *Food Chem.* 15;330:127268.
- Guerrero A, Ferrero S, Barahona M, Boito B, Lisbinski E, Maggi F, Sañudo C, 2020 Jan. Effects of active edible coating based on thyme and garlic essential oils

- on lamb meat shelf life after long-term frozen storage. *J Sci Food Agric.* 30;100(2):656-664.
- Gurdian C, Chouljenko A, Solval KM, Boeneke C, King JM, Sathivel S, 2017 Jun. Application of Edible Films Containing Oregano (*Origanum vulgare*) Essential Oil on Queso Blanco Cheese Prepared with Flaxseed (*Linum usitatissimum*) Oil. *J Food Sci.* ;82(6):1395-1401.
- Güçbilmez Ç. 2014. Bazı esansiyel yağlarla antifungal yenilebilir zein filmi geliştirilmesi ve kase margarine uygulanması. Doktora tezi. Namık Kemal Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Hastaoğlu E. 2019. Doğal esansiyel yağlar ve doğal ekstraktlar ile emülsifiye et ürünleri üretimi ve kalite özelliklerinin incelenmesi. Doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği, Ankara.
- Honório VG, Bezerra J, Souza GT, Carvalho RJ, Gomes-Neto NJ, Figueiredo RC, Melo JV, Souza EL, Magnani M, 2015 Nov. Inhibition of *Staphylococcus aureus* cocktail using the synergies of oregano and rosemary essential oils or carvacrol and 1,8-cineole. *Front Microbiol*;6:1223.
- Hsouna A, Ben Halima N, Smaoui S, Hamdi N, 2017 Aug. Citrus lemon essential oil: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Lipids Health Dis.* 3;16(1):146.
- ITC 2020. International Trade Statistics Database <http://www.trademap.org/>, (Erişim Tarihi: 15.11.2021)
- Jemaa M, Falleh H, Neves MA, Isoda H, Nakajima M, Ksouri R, 2017 Feb. Quality preservation of deliberately contaminated milk using thyme free and nanoemulsified essential oils. *Food Chem.* .15;217:726-734.
- Ji J, Shankar S, Royon F, Salmieri S, Lacroix M, 2021 Jul. Essential oils as natural antimicrobials applied in meat and meat products-a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 26:1-17
- Karık Ü, Öztürk M, 2009. Türkiye dış ticaretinde tıbbi ve aromatik bitkiler. *BAHÇE* 38 (2): 21 – 31.
- Ksouda G, Sellimi S, Merlier F, Falcimaigne-Cordin A, Thomasset B, Nasri M, Hajji M, 2019 Aug. Composition, antibacterial and antioxidant activities of *Pimpinella saxifraga* essential oil and application to cheese preservation as coating additive. *Food Chem.* 1;288:47-56.
- Licon CC, Moro A, Librán CM, Molina AM, Zalacain A, Berruga MI, Carmona M, 2020 Jan. Volatile Transference and Antimicrobial Activity of Cheeses Made with Ewes' Milk Fortified with Essential Oils. *Foods.* 1;9(1):35.

- Maes C, Bouquillon S, Fauconnier ML, 2019 Jul. Encapsulation of Essential Oils for the Development of Biosourced Pesticides with Controlled Release: A Review. *Molecules*. 11;24(14):2539.
- Mishra A, Devkota H, Nigam M, Adetunji C, Srivastava N, Saklani S, Shukla I, Azmi L, Shariati M, Countinho H, Khaneghah A, 2020. Combination of essential oils in dairy products: a review of their functions and potential benefits. *Food Science and Tec*. 133:110116.
- Motelica L, Fikai D, Oprea OC, Fikai A, Ene VL, Vasile BS, Andronescu E, Holban AM, 2021. Antibacterial Biodegradable Films Based on Alginate with Silver Nanoparticles and Lemongrass Essential Oil-Innovative Packaging for Cheese. *Nanomaterials (Basel)*. 13;11(9):2377.
- Nasab M, Jamaljan J, Heshmati H, Haghghi-Manesh S, 2017 Dec. The inhibitory potential of *Zataria multiflora* and *Syzygium aromaticum* essential oil on growth and aflatoxin production by *Aspergillus flavus* in culture media and Iranian white cheese. *Food Sci Nutr*. 15;6(2):318-324.
- Noori S, Zeynali F, Almasi H, 2018. Antimicrobial and antioxidant efficiency of nanoemulsion-based edible coating containing ginger (*Zingiber officinale*) essential oil and its effect on safety and quality attributes of chicken breast fillets. *Food Control*. 84:312-320.
- Öner S, Yıldırım Y, 2018. Farklı esansiyel yağların vakum paketlenmiş ve soğukta depolanmış karidesler üzerinde duyuusal ve kimyasal etkileri. *Kocatepe Vet. J*. 11(4). 472-478.
- Özçakmak S, Dervişoğlu M, 2011. Peynirlere kontamine olan küflerin bazı esansiyel yağlar ile inhibisyonu. *Akademik Gıda Der*. 36(3):177-184.
- Pateiro M (a), Barba FJ, Domínguez R, Sant'Ana AS, Mousavi Khaneghah A, Gavahian M, Gómez B, Lorenzo JM, 2018 Nov. Essential oils as natural additives to prevent oxidation reactions in meat and meat products: A review. *Food Res Int*;113:156-166.
- Pateiro M (b). Munekata PES, Sant'Ana AS, Domínguez R, Rodríguez-Lázaro D, Lorenzo JM, 2021 Jan. Application of essential oils as antimicrobial agents against spoilage and pathogenic microorganisms in meat products. *Int J Food Microbiol*. 16;337:108966.
- Pedonese F, Fratini F, Pistelli L, Porta FM, Ciccio PD, Fischetti R, Turchi B, Nuvoloni R, 2017 Dec. Antimicrobial activity of four essential oils against pigmented *Pseudomonas fluorescens* and biofilm-producing *Staphylococcus aureus* of dairy origin. *Ital J Food Saf*. 11;6(4):6939.

- Roller and Seedhar, 2002. Carvacrol and cinnamic acid inhibit microbial growth in fresh-cut melon and kiwifruit at 4 °C and 8 °C. *Letters in Applied Microbiology*, 35, pp. 390-394
- Rustamlı A. 2020. Adaçayı ve biberiye esansiyel yağlarının hindi ve tavuk etlerinin raf ömrü üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Saraiva C, Silva AC, García-Diez J, Cenci-Goga B, Grispoldi L, Silva AF, Almeida JM, 2021 May. Antimicrobial Activity of *Myrtus communis* L. and *Rosmarinus officinalis* L. Essential Oils against *Listeria monocytogenes* in Cheese. *Foods*. 17;10(5):1106.
- Selim S, 2011. Antimicrobial activity of essential oils against vancomycin-resistant enterococci (vre) and *Escherichia coli* o157:h7 in feta soft cheese and minced beef meat. *Braz J Microbiol*. 42(1):187-196.
- Serna CM, Dacanal GC, Fernandes AM, Pinho SC, 2018 Oct-Dec. Antifungal activity of nanoemulsions encapsulating oregano (*Origanum vulgare*) essential oil: in vitro study and application in Minas Padrão cheese. *Braz J Microbiol*;49(4):929-935.
- Sharma H, Mendiratta SK, Agarwal RK, Kumar S, Soni A, 2017 Feb. Evaluation of anti-oxidant and anti-microbial activity of various essential oils in fresh chicken sausages. *J Food Sci Technol*;54(2):279-292.
- Sharma S, Barkauskaite S, Jaiswal AK, Jaiswal S, 2021 May. Essential oils as additives in active food packaging. *Food Chem*. 1;343:128403.
- Silva B, Cadavez V, Teixeira JA, Gonzales-Barron U, 2020 Jun. Effects of Essential Oils on *Escherichia coli* Inactivation in Cheese as Described by Meta-Regression Modelling. *Foods*. 2;9(6):716.
- Silva BD, Bernardes PC, Pinheiro PF, Fantuzzi E, Roberto CD, 2021. Chemical composition, extraction sources and action mechanisms of essential oils: Natural preservative and limitations of use in meat products. *Meat Sci*;176:108463.
- Silva FTD, Cunha KFD, Fonseca LM, Antunes MD, Halal SLME, Fiorentini ÂM, Zavareze EDR, Dias ARG, 2018 Oct. Action of ginger essential oil (*Zingiber officinale*) encapsulated in proteins ultrafine fibers on the antimicrobial control in situ. *Int J Biol Macromol*. 15;118(Pt A):107-115
- Silva H, Brandao L, Galvao M, Madruga M, Maciel J, Souza E, Magnani M, 2020. Survival of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Escherichia coli* O157:H7 in Minas Frescal cheese made with oregano and rosemary essential oils. *Food Microbiology*.86: 103348

- Singh N, Singh R, Buhania A, Stroshine L, 2002. Efficacy of Chlorine Dioxide, Ozone, and Thyme Essential Oil or a Sequential Washing in Killing *Escherichia coli* O157:H7 on Lettuce and Baby Carrots. *Lebensm.-Wiss. u.-Technol.* 35, 720–729.
- Smaoui S, Hlima H, Tavares L, Ennouri K, Braiek O, Mellouri L, Abdelkafi S, Khaneghah A, 2022. Application of essential oils in meat packaging: A systemic review of recent literature. *Food Control* J.132: 108566
- Soni A, Gurunathan K, Mendiratta SK, Talukder S, Jaiswal RK, Sharma H, 2018 Sep. Effect of essential oils incorporated edible film on quality and storage stability of chicken patties at refrigeration temperature (4 ± 1 °C). *J Food Sci Technol*;55(9):3538-3546.
- Şit I. 2021. Yoğurt üretiminde Hindistan cevizi yağı kullanımının ürün özellikleri ve raf ömrü üzerine etkisinin araştırılması. Yüksek lisans tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Tan A, 2009. Türkiye bitki genetik kaynakları ve muhafazası. *Anadolu J. of AARI* 20 (1) 9 – 37
- Tatlısu N, Yılmaz M, Arıcı M, 2019. Fabrication and characterization of thymol-loaded nanofiber mats as a novel -antimould surface material for coating cheese surface. *Food Packaging and S.* 21, 100347.
- Tayel AA, Hussein H, Sorour NM, El-Tras WF, 2015 Dec. Foodborne Pathogens Prevention and Sensory Attributes Enhancement in Processed Cheese via Flavoring with Plant Extracts. *J Food Sci*;80(12):M2886-91.
- Tebar N, González-Navarro EJ, López-Díaz TM, Santos JA, Elguea-Culebras GO, García-Martínez MM, Molina A, Carmona M, Berruga MI, 2021 Jul. Biological Activity of Extracts from Aromatic Plants as Control Agents against Spoilage Molds Isolated from Sheep Cheese. *Foods.* 7;10(7):1576.
- Temel M, Tınmaz A, Öztürk M, Gündüz O, 2018. Dünyada ve Türkiye’de Tıbbi - Aromatik Bitkilerin Üretimi ve Ticareti. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg* 21(Özel Sayı): 198-214
- Tomar O, Akarca G, 2019. Effects of ice cream produced with lemon, mandarin, and orange peel essential oils on some physicochemical, microbiological and sensorial properties. *Kocatepe Vet J.* 12(1). 62-70.
- Tural S, Sarıcaoğlu F, Turhan S, 2017. Yenilebilir film ve kaplamalar: üretimleri, uygulama yöntemleri, fonksiyonları ve kaslı gıdalarda kullanımları. *Akademik Gıda Der.* 15(1): 84-94.
- TÜİK 2019-2020 Bitkisel üretim verileri. Türkiye İstatistik Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr/>, Erişim Tarihi: 17.11.2021

- Ultee A, Slump RA, Steging G, Smid EJ, 2000 May. Antimicrobial activity of carvacrol toward *Bacillus cereus* on rice. *J Food Prot*;63(5):620-4.
- Varlı M, Hancı H, Kalafat G, 2020. Tıbbi ve aromatik bitkilerin üretim potansiyeli ve biyoyararlılığı. *Research Journal of Biomedical and B*. 1: 24-32.
- WHO: Food Safety: Erişim Tarihi 28.11.2021
- Yaman T, Kuleaşan Ş, 2016. Uçucu yağ elde etmede gelişmiş ekstraksiyon yöntemleri. *MAKÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Der.* 1:78-83.
- Yılmaztekin M, Lević S, Kalušević A, Cam M, Bugarski B, Rakić V, Pavlović V, Nedović V, 2019 Mar. Characterisation of peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil encapsulates. *J Microencapsul*;36(2):109-119.

BÖLÜM 11
FARMASÖTİK ÖNEME SAHİP OLAN TRAZODONE VE
TÜREVLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKIN KAZANCIOĞLU¹

¹ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Kilis, Türkiye. elifaakin@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7486-685X>

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir ruhsal bozukluktur. Ayrıca sakatlığa neden olabilen ve insanların hastalıklarının altında yatan ana nedenlerden birisidir. DSÖ'nün küresel hastalık yüküne ilişkin raporları, dünya genelinde sağlık sorunlarının temelinde ruhsal bozuklukların olduğuna ilişkin kanıtlar sunmaktadır (Mathers ve Loncar, 2006).

Majör depresif bozuklukların (MDB) tedavisi için dünya çapında kullanılan, çeşitli algoritmalar içeren ve doktorlara yol gösteren tedavi kılavuzları bulunmaktadır. Buna rağmen MDB'li bireylerin %25'inden azı yeterli tedavi almaktadır (Prince vd., 2010).

MDB tedavisinin ana hedefleri arasında semptomların hafifletilmesi ve fonksiyonların iyileşmesini sağlamak yer almaktadır. Genel olarak, orta veya şiddetli MDB'nin birinci basamak tedavisini; antidepresan mono terapi, kanıta dayalı psikoterapi ve her iki yaklaşımın bir arada olduğu bir kombinasyonu içerir. Şiddetli MDB'si olan hastalarda; bir antidepresanın antipsikotik ajan ile kombinasyonu, elektrokonvülsif terapi veya antidepresan(lar)ın psikoterapi ile bir kombinasyonu gerekebilir (Fagiolini vd., 2012). Birinci basamak tedaviye yeterince yanıt vermeyen hastalarda ise tedavi stratejileri, farklı bir monoterapiye geçişi, başka bir antidepresanla kombinasyon tedavisini veya farklı bir ajanla güçlendirmeyi içerir.

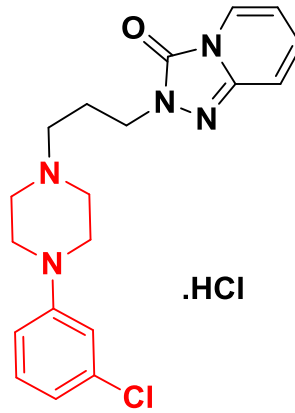
Yapılan araştırmalar son zamanlarda piyasaya (yaklaşık 30 yıl) sürülen antidepresan ilaç sınıflarından olan seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lerinin) ve bunların türev bileşiklerinin, serotonin-noradrenalin (norepinefrin) geri alım inhibitörlerinin (SNRI'lerinin) ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (NERI'lerinin); daha eski ajanlar olan trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz inhibitörlerinden (MAOI'lerinden) daha iyi tolere edilebilir ve eski ajanlar ile etkinlik açısından karşılaştırılabilir olduklarını göstermiştir (Chang ve Fava, 2010).

Trazodon, serotonin reseptör antagonist ve geri alım inhibitör (SARI) sınıfına ait bir triazolopiridin türevidir (Şekil 1). Dünya çapında birçok ülkede, yetişkin hastalarda majör depresif bozukluğunu (MDB) tedavi etmek amacıyla onaylanmış ve satışa sunulmuş olan bir ilaçtır (Fagiolini vd., 2012).

Genel olarak, trazodon hem monoterapi hem de kombinasyon stratejisinin bir parçası olarak majör depresif bozukluğunun (MDB) mevcut

tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen önemli bir antidepresandır (SARI). Trazodon çeşitli depresyon semptomlarını kontrol ederken SSRI antidepresanlarının kullanımında görülen uyku üzerindeki olumsuz etkileride göstermez.

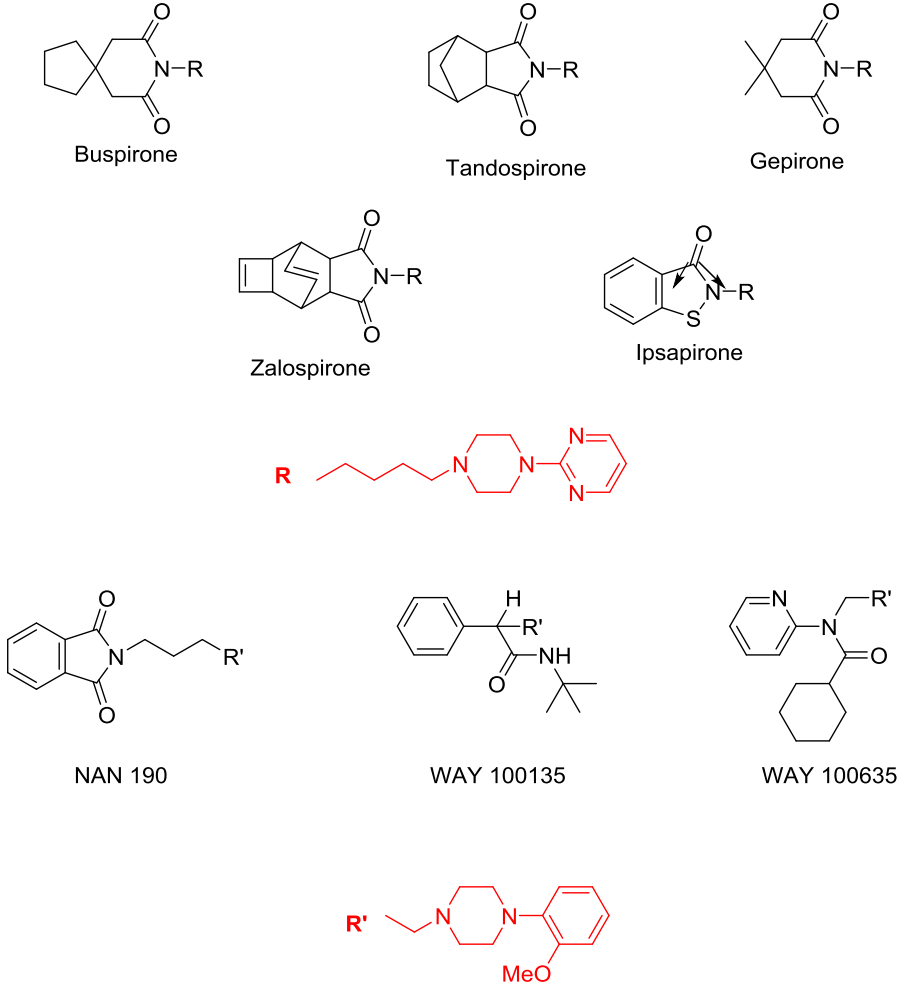
Depresyon, psikoz veya anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar, farklı nöromediatör sistemlerin işlevlerindeki bozukluklarla yakından bağlantılıdır. Bu bozuklukların daha etkili tedavilerini aramak ve nörokimyasal mekanizmalarını keşfetmek için yeni ilaç arayışları hız kesmeden devam etmektedir (Jurczyk vd., 2004).



Şekil 1. Trazodon iskelet yapısı (Fagiolini vd., 2012).

TRAZODON'UN FARMASÖTİK ÖNEMİ

Medisinal kimya (Tıbbi kimya), çeşitli hastalıkların tedavisi için yeni terapötik ajanların araştırılması ve keşfedilmesi üzerine çalışan bilim dalıdır. Medisinal kimyacılar potansiyel aktif yapıları tespit ederek bu yapılar üzerinde çalışmaktadırlar (Brito vd., 2019). Trazodon; Desyrel, Trittico gibi birçok marka adı altında satılan antidepresan bir ilaçtır ve iskelet yapısı birçok yeni bileşiğin sentezinde kullanılmaktadır (Şekil 1).



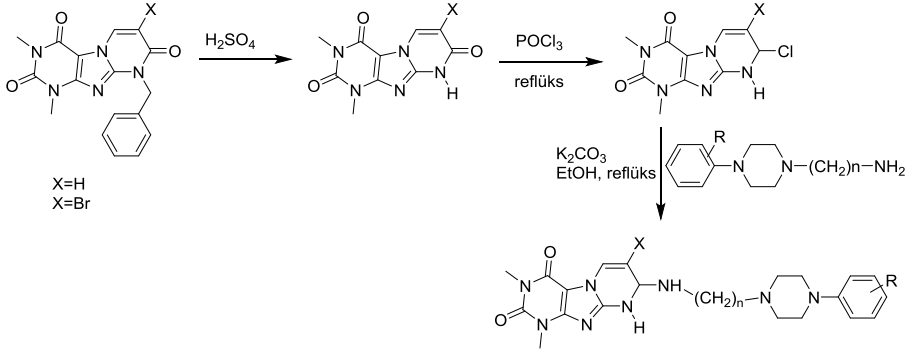
Şekil 2.Yapısında uzun zincir bulunan arilpiperazin türevleri (Herold vd., 2007)

Trazodon iskelet yapısında bulunan arilpiperazin, çeşitli farmakolojik etkiler sergileyen birçok biyoaktif bileşiğin iskelet yapısında bulunmaktadır (Herold vd., 2007) (Şekil 2).

Arilpiperazin Türevleri

Arilpiperazinin biyoaktif etkileri, serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), dopamin ve adrenerjik reseptörlerin farklı alt popülasyonlarına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (López-Rodríguez vd., 2002) Arilpiperazinin

bu çoklu reseptör potansiyeli, farklı terapötik özelliklere sahip yeni ajanların keşfinde sıklıkla tercih edilmesine neden olmaktadır (Jurczyk vd., 2004).

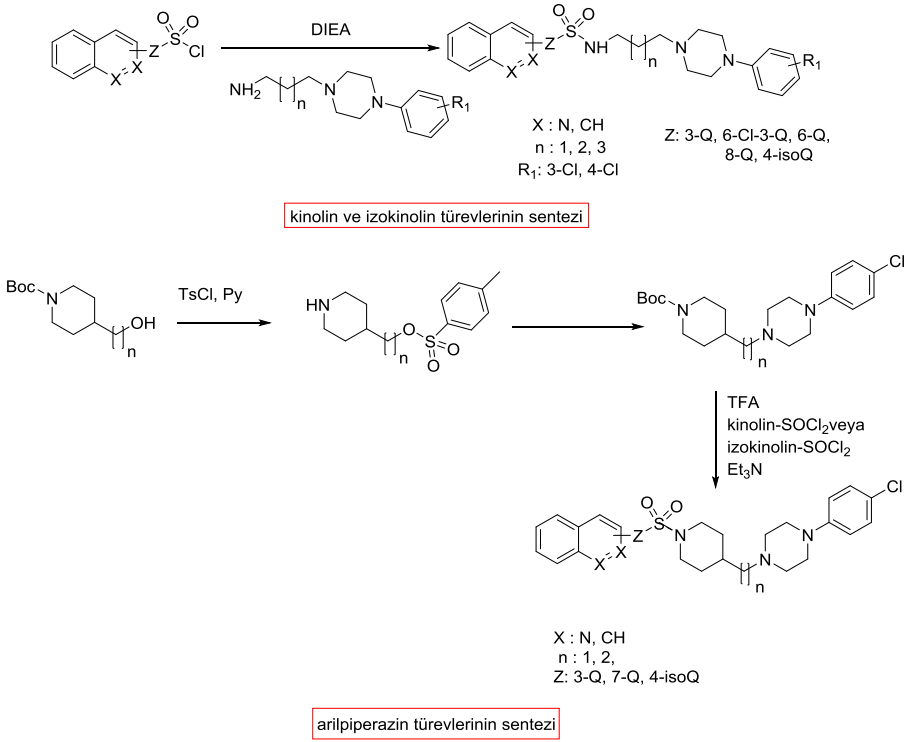


Şekil 3. Jurczyk ve arkadaşlarının sentezledikleri arilpiperazin türevleri (Jurczyk vd., 2004)

En kapsamlı şekilde incelenen arilpiperazin türevleri serotonin reseptör ligand (5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}) özelliği gösteren uzun zincirli arilpiperazinlerdir. Jurczyk ve arkadaşları pirimido[2,1-f]purin iskelet yapısını taşıyan uzun zincirli, 12 yeni arilpiperazin türevi sentezleyerek serotonerjik aktivite üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çıkış bileşiğinin %90 sülfürik asit ile debenzilasyonu daha sonrasında ise fosfor oksiklorür ile muamele edilmesiyle 1,3-dimetil-8-kloro-1H,3H-pirimido[2,1-f]pürin elde edildi. Elde edilen 2,4-dion'un çeşitli fenilpiperazin (ikame edilmemiş, m-Cl veya o-OCH₃ grubu içeren üç veya dört karbonlu bir zincir taşıyan) türevleri ile coupling reaksiyonu sonucu hedef moleküller sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin tamamının, 5-HT_{1A} reseptörlerinde yüksek in vitro aktivite gösterdiği; ayrıca bunlardan beşinin mix. 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} ligandları olarak kabul edilebileceği rapor edilmiştir (Şekil 3) (Jurczyk vd., 2004).

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), tıbbi kimyagerler için en çekici araştırma alanlarından birisidir. 5-HTR'ler arasında en çok çalışılan ise 5-HT_{1A} alt tipidir ve genel olarak anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda rol oynadığı kabul edilmektedir. Aminotetralinler, indolilalkilaminler, ergolinler, aporfinler, ariloksialkilaminler ve arilpiperazinler gibi yapısal olarak farklı birkaç yapısal ajan sınıfının 5-HT_{1A}R bölgelerini bağladığı bilinmektedir. Bunlar arasında arilpiperazin türevleri, 5-

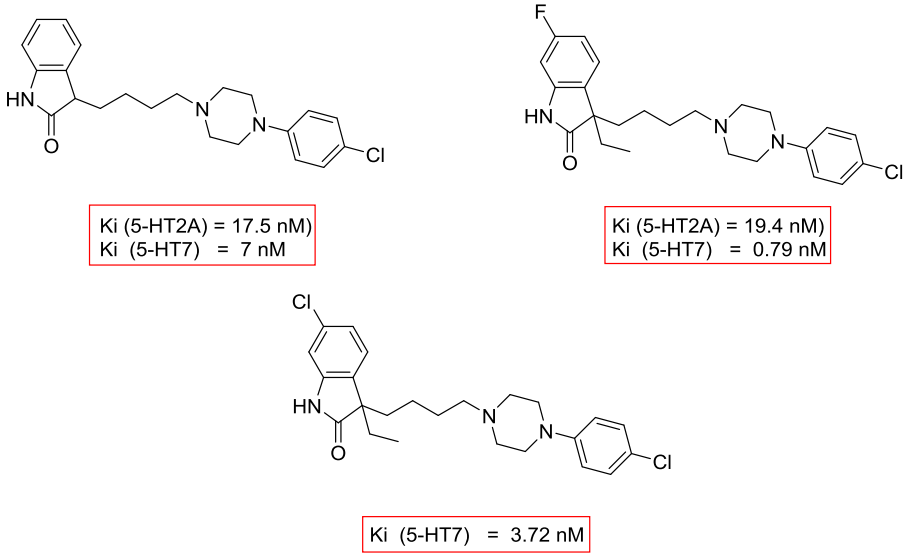
HT_{1A}R ligandlarının en önemli sınıflarından birini temsil eder. López-Rodríguez ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları çalışma ile agonistlerin ve antagonistlerin yapı-afinite ilişkilerini, ligand-reseptör etkileşimlerini farmakolojik uygulamalar üzerinde durarak 5-HT_{1A}R'larda etkili olan gepirone, tandospirone, zalospirone, buspirone gibi arilpiperazin türevlerinin gelişimini rapor etmiştir (López-Rodríguez vd., 2002).



Şekil 4. Kinolin, izokinolin ve naftalin-sülfonamid grupları taşıyan arilpiperazin türevleri (Zajdel vd., 2012)

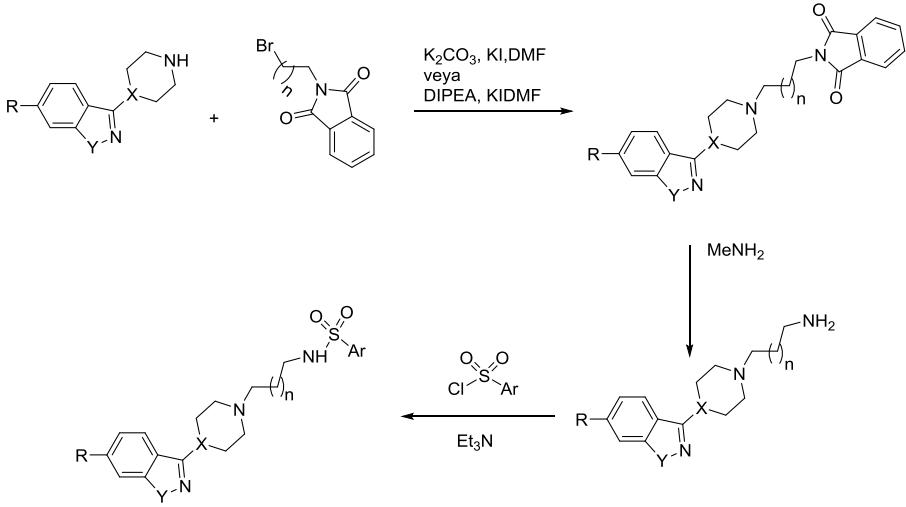
Zajdel ve arkadaşları 2012 yılında kinolin, izokinolin ve naftalin-sülfonamid grupları taşıyan dönme ve yarı-dönme serbestisi olan 2 seri arilpiperazin türevi sentezleyerek 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörleri ve seçilmiş moleküllerde D₂, D₃, D₄ reseptörlerine karşı aktivite çalışması yapmışlardır. Sentezlenen 4-izoquinolinsülfonamid türevinin antidepresan, anksiyolitik ve antipsikotik gibi önemli psikotropik aktivite ürettiği ve çoklu

reseptör 5-HT_{2A}/5-HT₇/D₂/D₃/D₄ ligandı olarak tanımlandığı rapor edilmiştir. Bu bileşik, merkezi sinir sistemi bozukluklarının karmaşıklığı ve monoterapinin sınırlamaları açısından oldukça ümit verici bulunmuştur (Zajdel vd., 2012).



Şekil 5. Halojen ihtiva eden arilpiperazin türevleri (Volk vd., 2008)

Volk ve arkadaşları halojen ihtiva eden ve karbon zinciri taşıyan arilpiperazin türevleri sentezlemiş ve 5-HT₇R'lerin aksine, 5-HT_{1A} bölgelerinin fenilpiperazin halkasındaki elektron çeken ikameler için oldukça hassas olduğunu bulmuşlardır. Fenilpiperazinin 3- ve 4-pozisyonuna klor veya flor atomu eklenmesinin, aktif 5-HT₇ ligandlarının elde edilmesi için oldukça önemli olduğunu bulmuşlardır. Bu serinin birkaç üyesinin, yüksek derecede güçlü 5-HT₇ reseptör antagonisti olduğu kanıtlanmış, ayrıca bunlardan bazılarının diğer reseptörlere göre daha iyi seçiciliğe sahip olduğu görülmüştür (Volk vd., 2008).

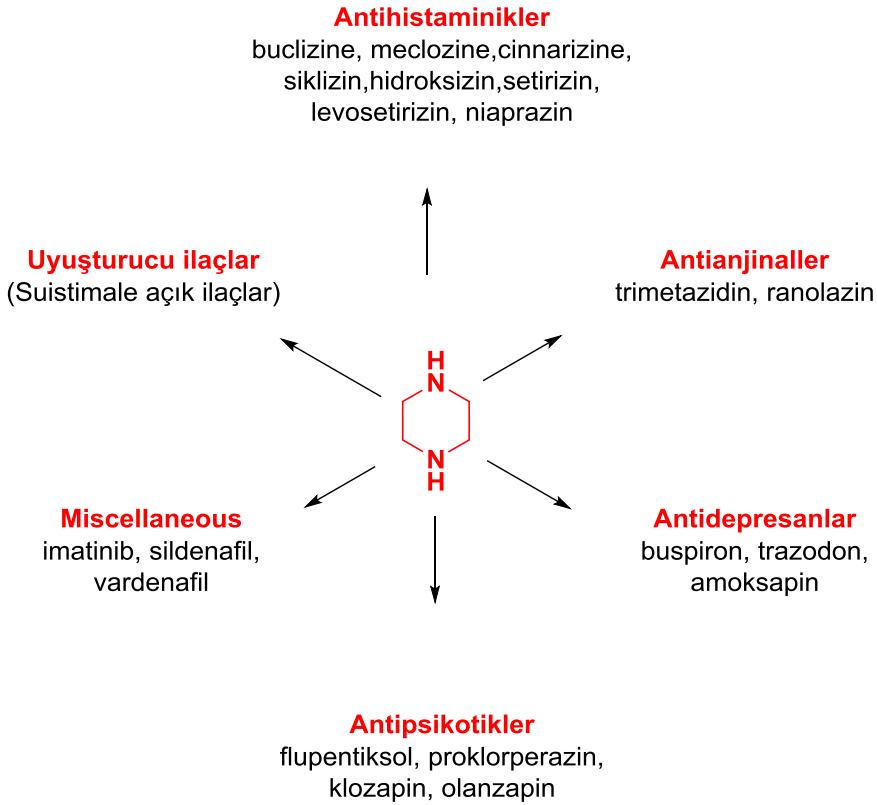


Şekil 6. Kolaczowski ve arkadaşlarının moleküler modelleme metodu kullanarak tasarladıkları arilsülfonamid türevleri (Kolaczowski vd., 2014)

Kolaczowski ve arkadaşları moleküler modelleme destekli tasarım kullanarak demansın, davranışsal ve psikolojik semptomlarını araştırmak için, M_1 reseptörleri ve hERG kanalları ile etkileşime girmeden 5-HT_{6/7/2A} ve D₂ reseptörlerini güçlü bir şekilde antagonize edecek yeni çok işlevli arilsülfonamid türevleri sentezlemeyi amaçlamışlardır. Yaptıkları in vitro çalışmalar, 5-HT_{7/2A} ve D₂ reseptörlerinin antagonizmalarını ve yan etkilerle bağlantılı temel hedeflerle (M1R ve hERG) zayıf etkileşimlerini doğruladı. Özellikle mono veya bisiklik, lipofilik arilsülfonamid parçaları ile 3–4 karbon uzunluğundaki alkil bağlayıcı ile bağlanan 6-floro-3-(piperidin-4-il)-1,2-benzoksazol türevleri için belirgin 5-HT₆ reseptör afiniteleri de gözlemlendi. N-[4-[4-(6-Floro-1,2-benzoksazol-3-il)piperidin-1-il]bütil]benzotiyofen-2-sülfonamid, 14 hedef ve karşı hedef üzerinde in vitro olarak karakterize edildi. 5-HT₆ ve D₂ reseptörlerinin ikili blokajı ve hERG ve M_1 reseptörlerinde ihmal edilebilir etkileşimler sergilediği rapor edildi. Bu türevin referans antipsikotiklerden farklı olarak, bilişsel veya motor bozukluk olmaksızın, oral uygulamadan sonra sıçanlarda belirgin antipsikotik ve antidepresan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Kolaczowski vd., 2014).

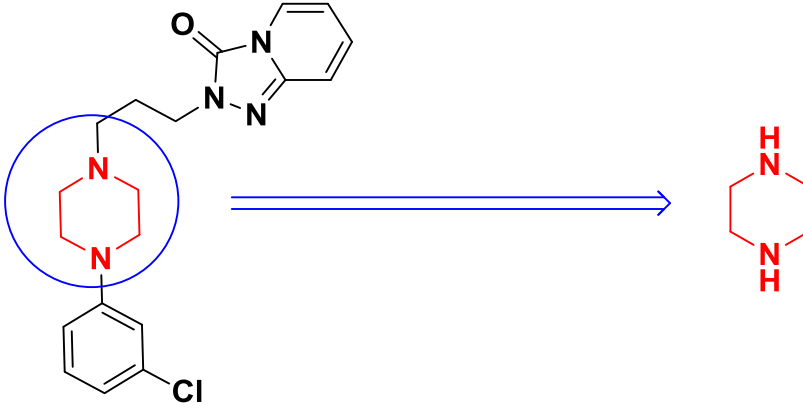
Bir grup araştırmacı, terminal amid fragmanının varlığının 5-HT_{1A} reseptör-ligand kompleksinin stabilizasyonunda önemli bir rol oynadığını ve

bu etkileşimin lipofilik, elektronik veya sterik olabileceğini bildirmiştir (Lopez-Rodriguez vd., 1999).



Şekil 7. Piperazin ihtiva eden ilaç türevleri (Rutkowski vd., 2014)

Yeni ilaçların keşfine yol açabilecek stratejilerden birisi de biyoaktif yapıların tanımlanması ve bunların birden fazla farmakolojik hedefle etkileşime giren moleküler fragmanlar olarak kullanılmasıdır (Obniska vd., 2009; Duarte vd., 2007). Piperazin türevleri, birçok doğal ürünün ve ilaç olarak kullanılan birçok molekülün yapısında bulunan temel yapı taşıdır ve çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilemektedir (Rutkowski vd., 2014; Amita vd., 2011; Lopez-Rodriguez vd., 1999). Piperazin türevleri, antibakteriyel, antimikrobiyel, antiparazit, antidepresan ve antioksidan gibi çok çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir (Parlak, 2018). Ayrıca piperazin türevlerinin antiproliferatif aktivite gösterdiği ve lösemi, kolon, meme, akciğer ve prostat kanserlerinde etkin olarak kullanıldığı bilinmektedir. (Nagesh ve ark., 2015; O'Boyle, ve ark., 2019).



Şekil 8. Piperazin iskelet yapısı

Trazodon molekülünün çekirdek yapısını oluşturan; 1 ve 4 konumunda iki tane azot atomu içeren, 4 karbonlu halkalı bir yapıya sahip olan piperazin çekirdek yapısı kullanılarak, moleküler hibridizasyon yöntemi ile potansiyel aktif olabilecek birçok molekül sentezlenmektedir. İlaç tasarımı için yaygın olarak kullanılan moleküler hibridizasyon yöntemiyle potansiyel olarak aktif olan iki veya daha fazla aktif yapı bir araya getirilebilmektedir (Viegas-Junior vd., 2007).

SONUÇ

Sonuç olarak; günümüzde yeni hastalıkların ortaya çıkışı ve çok dirençli patojenik mikroorganizmalarının oluşumu göz önüne alındığında, moleküler hibridizasyon yeni prototiplerin tasarımı için önemli bir araç haline gelmektedir. Tartışılan literatürler ışığında, piperazin kısmını içeren merkezi farmakolojik özelliklere sahip bileşiklerin geliştirilmesi, yeni nörofarmakolojik ilaçların sentezlemesinde etkili bir yol olacaktır.

KAYNAKÇA

- Amita, T., M. Mridula, and V. Manju, Piperazine: the molecule of diverse pharmacological importance. *Inter J of Ayurveda and Pharm*, 2011. 2: p. 1547-1548.
- Brito, A. F., Moreira, L., Menegatti, R., & Costa, E. A. (2019). Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools. *Fundamental & clinical pharmacology*, 33(1), 13–24. <https://doi.org/10.1111/fcp.12408>
- Chang, T., Fava, M. (2010). The future of psychopharmacology of depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(8), 971–975. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06223blu>
- Duarte, C. D., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. (2007). Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 7(11), 1108–1119. <https://doi.org/10.2174/138955707782331722>
- Fagiolini, A., Comandini, A., Catena Dell'Osso, M., & Kasper, S. (2012). Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS drugs*, 26(12), 1033–1049. <https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5>
- Herold, F.; Kałucka, M.; Król, M.; Herold, J.; Kleps, J.; Turło, J. Synthesis of a New Scaffold: the 7H, 8H-Pyrimido[1,6-b]pyridazin-6, 8-dione Nucleus. *Molecules* **2007**, 12, 2643-2657. <https://doi.org/10.3390/12122643>
- Jurczyk, S., Kołaczkowski, M., Maryniak, E., Zajdel, P., Pawłowski, M., Tatarczyńska, E., Kłodzińska, A., Chojnacka-Wójcik, E., Bojarski, A. J., Charakchieva-Minol, S., Duszyńska, B., Nowak, G., & Maciag, D. (2004). New arylpiperazine 5-HT_{1A} receptor ligands containing the pyrimido[2,1-f]purine fragment: synthesis, in vitro, and in vivo pharmacological evaluation. *Journal of medicinal chemistry*, 47(10), 2659–2666. <https://doi.org/10.1021/jm030946u>
- Kołaczkowski, M., Marcinkowska, M., Bucki, A., Pawłowski, M., Mitka, K., Jaśkowska, J., Kowalski, P., Kazek, G., Siwek, A., Wasik, A., Wesołowska, A., Mierzejewski, P., & Bienkowski, P. (2014). Novel arylsulfonamide derivatives with 5-HT₆/5-HT₇ receptor antagonism targeting behavioral and psychological symptoms of dementia. *Journal of medicinal chemistry*, 57(11), 4543–4557. <https://doi.org/10.1021/jm401895u>
- Lopez-Rodriguez, M. L., Ayala, D., Benhamú, B., Morcillo, M. J., & Viso, A. (2002). Arylpiperazine derivatives acting at 5-HT_{1A} receptors. *Current medicinal chemistry*, 9(4), 443–469. <https://doi.org/10.2174/0929867023371030>

- Lopez-Rodriguez, M. L., Morcillo, M. J., Rovat, T. K., Fernández, E., Vicente, B., Sanz, A. M., Hernández, M., & Orensanz, L. (1999). Synthesis and structure-activity relationships of a new model of arylpiperazines. 4. 1-[omega-(4-Arylpiperazin-1-yl)alkyl]-3-(diphenylmethylene) - 2, 5-pyrrolidinediones and -3-(9H-fluoren-9-ylidene)-2, 5-pyrrolidinediones: study of the steric requirements of the terminal amide fragment on 5-HT1A affinity/selectivity. *Journal of medicinal chemistry*, 42(1), 36–49. <https://doi.org/10.1021/jm980285e>
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006, 3: e442. doi: 10.1371/journal.pmed.00304424
- Nagesh, H.N., Suresh, N., Prakash, G.V.S.B. et al. Synthesis and biological evaluation of novel phenanthridinyl piperazine triazoles via click chemistry as anti-proliferative agents. *Med Chem Res* 24, 523–532 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1142-6>
- Obniska, J., Kaminski, K., Skrzynska, D., & Pichor, J. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of new N-[(4-arylpiperazin-1-yl)-alkyl] derivatives of 3-phenyl-pyrrolidine-2,5-dione. *European journal of medicinal chemistry*, 44(5), 2224–2233. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.05.020>
- O'Boyle, N. M., Ana, G., Kelly, P. M., Nathwani, S. M., Noorani, S., Fayne, D., Bright, S. A., Twamley, B., Zisterer, D. M., & Meegan, M. J. (2019). Synthesis and evaluation of antiproliferative microtubule-destabilising combretastatin A-4 piperazine conjugates. *Organic & biomolecular chemistry*, 17(25), 6184–6200. <https://doi.org/10.1039/c9ob00558g>
- Parlak, C., (2018). Piperazin ve morfolin türevli yeni benzimidazol bileşiklerinin sentezi ve bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize. 201.
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maseko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *Lancet* (London, England), 370(9590), 859–877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61238-0)
- Rutkowski, K., & Wagner, A. (2014). Cetirizine anaphylaxis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 113(3), 247–249. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.030>
- Viegas-Junior, C., Danuello, A., da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. (2007). Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current medicinal chemistry*, 14(17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>

- Volk, B., Barkóczy, J., Hegedus, E., Udvari, S., Gacsályi, I., Mezei, T., Pallagi, K., Kompagne, H., Lévy, G., Egyed, A., Hársing, L. G., Jr, Spedding, M., & Simig, G. (2008). (Phenylpiperazinyl-butyl)oxindoles as selective 5-HT7 receptor antagonists. *Journal of medicinal chemistry*, 51(8), 2522–2532. <https://doi.org/10.1021/jm070279v>
- Zajdel, P., Marciniak, K., Maślankiewicz, A., Satała, G., Duszyńska, B., Bojarski, A. J., Partyka, A., Jastrzębska-Więsek, M., Wróbel, D., Wesołowska, A., & Pawłowski, M. (2012). Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide derivatives of LCAP as potent CNS multi-receptor-5-HT1A/5-HT2A/5-HT7 and D2/D3/D4-agents: the synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(4), 1545–1556. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.12.039>



ISBN: 978-625-8405-59-0

AKADEMİK TEŞVİK BAŞVURUSU YAYINEVİ BİLGİ FORMU

03 OCAK 2022



03 Ocak 2022

İlgili Makama,

İksad Yayınevi 2014 yılından itibaren uluslararası düzeyde düzenli olarak faaliyet yürütmektedir. Yayınladığımız kitaplar Türkiye ve birçok ülkede yükseköğretim kurumlarında dijital ve fiziksel ortamda katologlanmaktadır.

16.01.2020 tarihinde **Resmî Gazetede** yayınlanan "**Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik**" tanımına göre "**Tanınmış Uluslararası Yayınevi**" kategorisinde yer almaktadır.

Bilgilerinize arz ederim.


Seda Salih BİLAL DIRİCİ
Yayın Grup Başkanı

A1 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ			
1	978-625-7954-53-2	Түркілік Отансүйгіштік Дәстүр Негізіндегі Патриоттық Тәрбие	Ақжолова Ақтоты Төлеумұратқызы, Дүйсенбаев Абай Қабақбайұлы
2	978-625-7954-48-8	Особенности Развития Творческих Способностей В Младшем Школьном Возрасте	Гусмановна Гайнуллина
3	978-625-7954-50-1	К Вопросу О Формировании И Развитии Межкультурной Компетенции В Процессе Иноязычной Подготовки Будущих Педагогов	Эльмира Шавкатовна Салимзянова
4	978-625-7954-54-9	Театрализация Как Средство Развития Творческой Самореализации Учащихся При Обучении Иностранным Языкам	Эльвира Мунировна Сафиуллина
5	978-625-7954-57-0	Основа Будущего – Образование	Марияс Садыкова
6	978-625-7029-93-3	European Union's Integrated Educational Policy Background And Involved Political Institutions	Soner Akın
7	978-605-7695-73-4	Socio - Political Functions Of Education Critical Views On The Education	Seyyed Muhammad Reza Husseini , Akbar Valadbigi
8	978-625-7897-01-3	Әлеуметтік Экология Және Тұрақты Даму	Садыкова Дамежан Әділханқызы
9	978-625-7897-03-7	Экотоксикология	Ғ.Ж.Медеуова
10	978-605-7811-86-8	Practical English For Elementary And Pre-intermediate Learners	M.Z. Berkutbayeva, B.M. Sultanova,Vd
11	978-625-7954-69-3	Информатика Сабағында Жеті Модульді Тімді Пайдалану	Meirhanova Zhanar Toleugazinovna
12	978-625-7954-72-3	Стойкость Материала Индикаторного Электрода Из Никеля В Различных Средах	A.C. Мусина Г.У. Байташева Е.П. Горбуличева Магистрант Г.Е. Амантай
13	978-605-7695-24-6	Fundamental Aspects Of Engineering Science	Editör Fatih Ünal, Ahmet Erhan Akan
14	978-605-7510-35-8	Химия Саласы Бойынша Зерттеулер	Mirzahmetova N.O. , Amisbayeva A.K.,K,Vd
15	978-605-7510-31-0	Биология Саласы Бойынша Зерттеулер	Anuarova L.E.,Azimbayeva G.E., Vd
16	978-605-7510-49-5	Егін Шаруашылығы Және Ютология Саласындағы Зерттеулер	Berik N.T.,Ösetova J.A.,Medeouva Vd
17	978-625-7897-09-9	English For Mathematicians And Physicists	R.O. Ozgambayeva, A.B. Kokazhaeva, B. Zhakashbaev
18	978-605-7811-72-1	Ecology Of Interior: Embodied Carbon Of Housing	Hayrettin Meriç
19	978-625-7897-03-7	Экотоксикология	Ғ.Ж.Медеуова
20	978-625-7897-02-0	Қазақстан Республикасының Экологиялық Проблемалары	Садыкова Дамежан Әділханқызы
21	978-605-7695-24-6	Fundamental Aspects Of Engineering Science	Edited By: Assist.. Prof. Fatih Ünal Lecturer Dr. Ahmet Erhan Akan
22	978-605-7811-72-1	Ecology Of Interior: Embodied Carbon Of Housing	Lecturer Hayrettin Meriç
23	978-625-7139-55-7	Engineering On Energy Materials	Edited By: Dr. Defne Akay
24	978-625-7279-45-1	Strategic Management Of Crisis And Disaster	Dr. Naci Büyükkaracığan
25	978-625-7279-67-3	Multidisciplinary Studies On Recent Advances In Science And Engineering – Experimental And Theoretical	Edited By: Asst. Prof. Dr. Ege Anil Diler
26	978-625-7279-76-5	Innovative Theories In Science And Environment	Edited By: Assist. Prof. Dr. Tülay Gürsoy
27	978-625-7687-10-2	Current Researches In Architecture And Engineering Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Çiğdem Bogenç
28	978-625-7687-12-6	Academic Approaches To Engineering Issues	Edited By: Dr. Ahmet Erhan Akan Dr. Aytaç Perihan Akan
29	978-625-7636-70-4	Recent Advances In Material Science And Engineering Systems	Komisyon
30	978-625-7636-73-5	Experimental And Numerical Advances In Science, Engineering And Technology	Komisyon
31	978-605-7923-21-9	New Approaches In Health Sciences	Komisyon
32	978-625-7279-35-2	Mesenchymal Stem Cells (Especially Adipose-Derived Stem Cells): Innovative Therapeutic Approachs	İlhan Özdemir, Şamil Öztürk
33	978-625-7279-36-9	Evaluation of the Effect of Fresh Embryo and Frozen Embryo Transferred on Pregnancy in Infertile Patients	Assoc. Prof. Dr. Cenap Ekinci, Lecturer İlhan Özdemir
34	978-625-7139-76-2	Medical and Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Seyhan Çankaya
35	978-625-7897-22-8	Health and Science	Edited By: Prof. Dr. Sevi Öz, Assoc. Prof. Dr. Yasemin Taşçı
36	978-625-7687-01-0	Recent Studies In Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Selen Müftuoğlu
37	978-625-7636-85-8	Different Views And Approaches in Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Müslüm Toptan Spec. Dr. Zeliha Ayhan
38	978-625-7636-82-7	Important Issues in Health Sciences	Edited By: Prof. Dr. Mehmet Bayraktar
39	978-625-7636-71-1	Overview To Covid-19 Pandemic	Editors: Assist. Prof. Dr. Şerif Kurtuluş Assoc. Prof. Dr. Nebiye Yentur Doni
40	978-605-70345-1-9	The Place and Definition of Fibrous Astrosides In The Studies	Şenay Deveci, Engin Deveci, İlhan Özdemir, Fırat Aşır
41	978-625-7687-41-6	Innovative Approaches In Meadow- Rangeland and Forage Crops	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Seyithan Seydoşoğlu
42	978-625-7687-44-7	Research In Medicinal and Aromatic Plants	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen Özyazıcı
43	978-605-70345-0-2	Aquaculture And Biotechnology	Latife Ceyda İrkin
44	978-625-7636-03-2	Veterinary Medicine And A New Look At Beekeeping	Edited By: Assist. Prof. Dr. Tuba Özge Yaşar
45	978-625-7636-37-7	Crop Production And Influencing Factors	Abdulgani Devlet
46	978-625-7636-90-2	New Development On Medicinal And Aromatic Plants	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen Özyazıcı
47	978-625-7636-89-6	Sustainable Forage Production And Ecological Safety	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Gülcan Demiroğlu Topçu, Assoc. Prof. Dr. Seyithan Seydoşoğlu

48	978-625-7562-11-9	Fertilizers And Their Efficient Use In Sustainable Agriculture	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Korkmaz Bellitürk Assoc. Prof. Dr. Zubair Aslam
49	978-625-7562-09-6	Recent Headways In Pomology	Edited By: Assist. Prof. Dr. Mine Pakyürek
50	978-625-7562-37-9	Theoretical And Practical New Approaches In Cereal Science And Technology	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Karaman
51	978-625-8423-45-7	Organic Agriculture Plant & Livestock Production	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen ÖZYAZICI Assist. Prof. Dr. Hülya HANOĞLU ORAL
52	978-625-8423-42-6	Legumes Processing And Potential	Edited By: Prof. Dr. Kağan KÖKTEN Assoc. Prof. Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU
53	978-625-8061-07-9	Different Statistical Applications In Agriculture	Edited By: Prof. Dr. İsmail KESKİN Assoc. Prof. Dr. Nazire MİKAIL Dr. Yasin ALTAY
54	978-625-8061-70-3	Cotton Production Under Abiotic Stress	Edited By: Prof. Dr. Emine KARADEMİR Prof. Dr. Çetin KARADEMİR
55	978-625-8061-46-8	Climate-Smart Agriculture For The Real Green Revolution	Editor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÇELİK
56	978-625-8061-35-2	Walnut	Editor: Muhammet Ali GUNDESLİ
57	978-625-8423-56-3	Sustainable Agriculture And Livestock For Food Security Under The Changing Climate	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Fırat BARAN Assoc. Prof. Dr. Korkmaz BELLİTÜRK Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÇELİK Assist. Prof. Dr. Tefide KIZILDENİZ
58	978-625-8423-25-9	Current Studies On Fruit Science	Editor: Assist. Prof. Dr. Mine PAKYÜREK

A2 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ

1	978-605-68528-6-2	Қазақ Әдебиеті Бойынша Зерттеулер	Береке Жұмақаева, Алтынай Тымболова, ,vd
2	978-605-68528-9-3	Чыңгыз Айтматовдун Чыгармаларында Үй-Бүлөө Жана Табият	Осекова Токтокан,Жумабаева Динара, vd
3	978-605-7923-98-1	Tebriz Aşıklık Geleneğinde Mehemed İle Güendam Destanı	Nabi Kobotarian
4	978-605-7510-41-9	Кыргыз - Башкурт Тил Жана Адабият Изилдоолору	Akinbekova Ayman, Valiyeva G.D.,Djumayeva J.T.
5	978-605-7695-39-0	Ortaq Türk Leksikasında Qırçaq Mənzəli Sözlər Və Azərbaycan Dilində Arealları	Gönül Samedova
6	978-605-7923-10-3	在幼儿语言文学中修辞艺术的角色	Li Hanlin
7	978-605-7510-30-3	Башкурт Өзәбиәте һәм Ономастикаһы БуйынсаХезмәттәр	Gulgina Şamsutdinova, Mirfatayh Zakiev, Gölfira Abdullina
8	978-605-7510-48-8	Тілдің Дамуы Және Рөлі	Abdirasilova Asel,J.N. Suleimnova,J.A. Abitjanova,vd
9	978-605-7510-45-7	Қазақ Тілі Бойынша Зерттеулер	Jetpisbay Aliya Kojamuratki,Moldagali Bakitgul,vd
10	978-605-7510-46-4	Исследования Произведений М.Гафури И Н.Ф. Катанова	Seferova Fera,Valentina Tugujekova,Seferova Esmat,vd
11	978-625-7954-23-5	The Current Approaches In Tourism	Editör Alper Ateş, Kadriye Alev Akmeşe
12	978-625-7954-09-9	Political And Institutional Reviews On Social Studies	Editör Assoc. Prof. Cengiz Aytun, Assoc Prof. Cemil Serhat Akın
13	978-625-7954-01-3	Current Issues in Business	Editör Prof. Dr. Sadettin Paksoy, Mustafa Latif Emek
14	978-625-7029-87-2	Tax Compliance And Reasons For Taxation Behaviors And Tax Peace In Turkey	Hacı Muhammet Keçeç
15	978-625-7029-90-2	Azərbaycanın Kültürel Gelişimi	Sehrana Kasimi
16	978-625-7029-93-3	European Union's Integrated Educational Policy Background And Involved Political Institutions	Soner Akın
17	978-625-7029-78-0	Academic Research In Social Sciences And Humanities	Editör Dr. Özlem Kaya
18	978-625-7029-60-5	The Basic Studies On Economics And Business	Editör Prof. Dr. Sadettin Paksoy, Prof. Dr. Mehmet Kara
19	978-625-7029-54-4	Main Themes In Tourism	Editör Kadriye Alev Akmeşe
20	978-605-7695-58-1	Beyond Budgeting: Examination Of Applicability And Potential Impacts In Turkey	Gülçin Yıldırım
21	978-605-7695-95-6	New Horizons In Communication Age	Editör Dr. Birgül Alıcı, Dr. Ömer Aydınlioğlu
21	978-605-7695-77-2	Discussions Between Economic Agents: Time Series Analysis in Social Sciences	Editör Okyay Ucan
24	978-605-7695-75-8	Studies On Social Sciences	Editör Dr. Özlem Kaya
25	978-605-7923-72-1	Studies On Economic Development	Editör Assoc Prof. Cemil Serhat AKIN, Assoc. Prof. Cengiz AYTUN
26	978-605-68667-6-0	Tarihi Sana	Üsenbek Rahmet,Kojakeeva L.T.,vd
27	978-605-9885-60-7	Contemporary World Policy, Politics And International Relations	Editör Rahmat Ullah,Editör Sabbir Hasan
28	978-605-7695-26-0	Current Issues And Humanity Sciences	Editör Doç. Dr. Gökhan Oflluoğlu
29	978-605-7875-64-8	Beynəlxalq Münasibətlərin Proqnozlaşdırılması	Prof. Dr. Gülzar İbrahimova
30	978-605-68667-0-8	Білім Беру Жүйесі Зерттеулері: Қазақстан	Medeuova G. J.,Rahimova Z. S.,Kurasbaeva A. J. vd
31	978-605-68667-2-2	Педагогикалық Білім Зерттеулері: Қазақстан	Sadikova Dinura,Adilhan Mariyaş,Beysenbaeva,vd
32	978-605-68667-4-6	Заманауи Ақпараттық Қоғам Және Әлеуметтік Ой	Kurmanova Saltanat,Kiyakbaeva U.K., Bekbenbetova K.A., vd
33	978-605-68667-3-9	Семья И Общество Тюркских Народов Евразии	Oksana Sorokina,Asilgugin Rafil,Puškina Klara, Nina Kindikova,vd
34	978-605-68667-1-5	Кәсіптік Білім Беру Жүйесі: Қазақстан	Kırbasova E. A.,Dyuskaliev G.U., Kenesbaev S.M.,vd

35	978-605-68528-7-9	Экология Зерттеулері: Қазақстан	Медеуова Ғалия, Садықова Дамежан, Жайлыбай К.Н., vd
36	978-605-68667-5-3	Қазақстандағы Ұлттық Білім	Kanat Bazarbaev, Üsenbek Rahmet, Serjankızı Jansaya, vd,
37	978-605-68667-7-7	Подготовка Будущих Педагогов В Казахстане	Presnova Lyudmila, Jumahmetova Z.J., Abaeva G.A., Ospanova B.A., vd
38	978-605-7510-01-3	Исследования Тюркской Народной Культуры	Monguş E.D., Ayıcı E.B., Asilguzhin Rafil, Yusupov Gaziz, vd
39	978-605-7510-02-0	Қазақстанда Туризмнің Дамуы	Sadıkova Damejan, Mustafa Latif Emek, Adilhan Dinura, vd
40	978-605-7510-00-6	Исследования В Области Политики	Hucahmetova Gulnara, Nakışjan A.D., vd
41	978-605-7510-24-2	Қазақстан Республикасының Экологиялық Проблемалары	Садықова Дамежан Әділханқызы
42	978-605-7510-44-0	О Праздниках Башкир	Elza Migranova, Galiyeva Farida, Hisamitdinova Firdaus
43	978-605-7510-38-9	Исследования В Области Башкирской И Южно- Сибирской Истории	Elena Tinikova, Rasih Zaytunov, Gaziz Battalov., vd
44	978-605-7510-42-6	Кыргызстанда Медиа Жана Көчмөн- Жарым Көчмөн Саясаты	Osmonov Samarbek, Mr Nietzhan Ibragimov, Mrs Aigul Niyazgulova
45	978-605-7510-39-6	Исследования В Области Социологии И Антропологии	Albakova Fatima, Raşid Hakimov, Mariyam R. Arpenteva
46	978-605-7510-43-3	Кыргызстанда Жаштар, Улуттук Оюндар Жана Улуттук Кийимдер	Matkarimov N.T., Nazarakunov Ömürbek, Gareeva V.G.
47	978-605-7510-66-2	The Social Media Report Of The Turkish Radio Market In The New Digital Age	Mihalis Kuyucu
48	978-605-7510-96-9	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Editör Okyay Ucan
49	978-605-7923-81-3	Current Studies Over Social Sciences	Editör Mustafa Talas, Abdullah Karataş, Mustafa Latif Emek
50	978-605-7875-25-9	Discussions Between Economic Agents: Trade Policy, Exchange Rates And Growth	Editör Okyay Ucan

A3 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ

1	978-625-7687-10-2	Current Researches In Architecture And Engineering Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Çiğdem Bogenç
2	978-625-7636-65-0	Planning, Design And Management In Landscape Architecture	Editör: Assoc. Prof. Dr. Arzu Altuntaş
3	978-625-7636-23-0	Artificial Intelligence-Aided Product Design Practices	Lecturer Hayrettin Meriç
4	978-625-8061-43-7	Architectural Sciences And Sustainability	Komisyon
5	978-625-8061-45-1	Architectural Sciences And Protection & Conservation & Preservation	Komisyon
6	978-625-8061-96-3	Tasarım Kavramları Üzerinden Farklı Mekânsal Okumalar	Komisyon
7	978-625-7897-92-1	Tasarım ve Tasarım Süreci	Deniz Demirarslan, Oğuz Demirarslan
8	978-605-7923-82-0	Disiplinlerarası Çevre Araştırmaları	Editör: Dr. Abdullah Karataş
9	978-605-80857-3-2	Kente Karşı İşlenen Suçların Faili İmar Afı	Dr. Mehmet Akalın
10	978-625-7562-46-1	Mimari Tasarımda Farklı Perspektifler	Editör: Dr. Fatma Kolsal
11	978-625-7562-34-8	Konutlarda Mekânsal Kalitenin Kullanıcı Yoluyla Değerlendirilmesi: Samsun Örneği	Dr. Öğretim Üyesi Alper Bodur Arş. Gör. Kader Keskin
12	978-625-7687-89-8	İç Mimaride Perde ve Perde Görevi Gören Elemanlar	Gizem Zincirkıran Can, Deniz Demirarslan
13	978-625-7636-33-9	Yaşlı Bireylerin Mekân Kullanım Tercihleri	Gizem Özer Baş
14	978-625-7897-47-1	Geleneksel ve Çağdaş Mimari Yapılar Üzerine Akademik Çalışmalar	Editör: Doç. Dr. Murat Dal
15	978-625-7914-27-7	Mekân Organizasyonunda Eyvanın Rolü ve Önemi	Arş. Gör. Mazlum Kalak, Arş. Gör. Merve Akdaş
16	978-625-7914-29-1	Gelenekselden Moderne Yapı Tasarımı ve Malzemesi	Editör: Dr. Öğr. Üyesi Berivan Yılmaz Polat
17	978-625-7954-74-7	Enerji Etkin Kent Planlaması	Komisyon
18	978-625-7954-75-4	Enerji Etkin Kent Tasarımı	Komisyon
19	978-605-7695-25-3	Mimarlık Alanında Güncel Çalışmalar	Komisyon
20	978-625-7914-01-7	Kentsel Dönüşüm ve Karabük	Sevilay Doğdu Kaya, Dr. Öğretim Üyesi Kemal Yaman

A4 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ

1	978-605-7510-07-5	Azərbaycan Musiqisində Bahar Mövzusu Və Novruz Motivlərinin İzləri	İlqar İmamverdiyev
2	978-605-7923-80-6	Academic Studies in Fine Arts And Design	Editör Prof. Dr. Mustafa Hilmi Bulut, Dr. Özlem Kaya
3	978-625-7954-60-0	Семантика Названия Татарских Народных Танцев	Асия Алексеевна Айдарова
4	978-625-7954-59-4	Этноконфессиональное Мировоззрение Наивных И Самодеятельных Художников	Дина Иреквна Ахметова
5	978-625-7954-62-4	Виды Орнаментов В Оформлении Татарских Рукописных Книг Хvii – Начала Хх Веков	Фирдаус Гумаровна Вагапова
6	978-625-7954-61-7	Влияние Гуманистических Идей Джадидизма На Становление Татарского Национального Музыкального Образования (Исторический Аспект)	Альфия Николаевна Валиахметова
7	978-625-7954-71-6	Татар Музыкасы Сәнгәтендә Г. Тукай Мирасы	Эльмира Мөһир Кызы Галимова
8	978-625-7954-66-2	Традиционные Виды Женского Рукоделия Татар Иркутской Области	Наталья Владимировна Герасимова

9	978-625-7954-70-9	Истоки Комплекса Технология-Орнамент В Татарской Ювелирной Традиции Чеканки	Лариса Николаевна Донина
10	978-625-7954-65-5	Национальные Мотивы В Творчестве Художников Татарстана Эпохи Постмодернизма (1960–80-Е Годы)	Г. Ибрагимова
11	978-625-7954-68-6	Национальные Мотивы Творчества Казанской Фотогруппы «Тасма»	Дарья Владимировна Рахманова
12	978-625-7954-64-8	Возрождение Войлочного Ковроделия В Республике Татарстан (Творчество Д. И. Р. Рахматуллиных)	Рауза Рифкатовна Султанова
13	978-625-7954-63-1	Скульптура В Дереве Баки Урманче И Отечественная Деревянная Пластика Второй Половины Хх Века	Дина Диасовна Хисамова
14	978-625-7954-67-9	Хайльям» - Народная Песня На Стихи Габдуллы Тукая	Гузель Файзрахмановна Юнусова
15	978-625-7279-17-8	Azerbaycan Raks Havaları Atlası 1. Cilt	Prof. Dr. İlgar Cemiloğlu İmamverdiyev Ali İmamverdi
16	978-625-7897-32-7	Abdurrahim Bey Hakverdiyev ve Çağdaş Azerbaycan Tiyatrosu	Huseyn Ahmadov
17	978-625-7562-76-8	İran Türklerinde Âşık Düğün Törenleri	Prof.Dr. İlgar Cemiloğlu, Firuze İmamverdi
18	978-625-8007-48-0	Azerbaycan Folkloru	Ramil Aliyev
19	978-625-7562-87-4	مثال تاج العروس من جواهر	Muhammed Ali Muhammedi
20	978-625-8423-68-6	Nature and its textures	Komisyon

YAYINLANAN BAZI KİTAPLAR

	ISBN	YAYIN YILI	ESER ADI	YAZAR- EDITÖR
1	978-605-9885-00-3	2015	Sürdürülebilir Kalkınma ve Yenilenebilir Enerji	Komisyon
2	978-605-9885-07-2	2016	مؤسسات العمل الخيرية الواقع والمأمول دراسة تقييمية للمؤسسات في المملكة العربية السعودية	Maha Hamdan Alanazi
3	978-605-9885-54-6	2017	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy
4	978-605-68528-7-9	2018	Экология Зерттеулері: Қазақстан	Медеуова Ғалия, Садыкова Дамежан, Жайлыбай К.Н., Vd
5	978-605-7923-98-1	2019	Tebriz Âşıklık Geleneğinde Muhammed İle Güleendam Destanı	Nabi Kobotarian
6	978-625-7954-23-5	2020	The Current Approaches In Tourism	Editör Alper Ateş, Kadriye Alev Akmeşe
7	978-625-7687-76-8	2021	Zafer Sedası	Zərangiz Dəmirçi Qayalı

**ÜNİVERSİTELERİN KÜTÜPHANELERİNDE BULUNAN BAZI KİTAPLARIMIZ
A- BASILI YAYIN KATOLOG BİLGİSİ**

	KİTAP ADI	YAZAR-EDITÖR	KURUM	KATALOG NUMARASI
1	Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uçucu Yağlı Bitkiler	Komisyon	Tatarstan Academy of Sciences	193479
2	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Komisyon	Tatarstan Academy of Sciences	193480
3	Klâsik Türk Edebiyatı Yazıları (Mecmû'a Tasnifi, Gazel Şerhi, Küçürek Hikâye, Mesnevî Şerhi Sözlüğü, Münşe'ât Mecmû'aları	Prof. Dr. Atabey Kılıç, Öğr. Gör. Mustafa Alkan, vd.	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	39836 3836-1
4	İlkokullar İçin Analitik Yazma	Doç.Dr. Yasin Özkara	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	3837
5	Yeni Dünya Düzeninde Yönetim Yaklaşımları	Komisyon	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	3838
6	Uluslararası Göç Bağlamında Türkiye'deki Suriyeli Göçmenlerin Mekânsal Yoğunlaşması	Celal İnce	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	T-10532
7	Çocukluk Gençlik ve Yaşlılık Üzerine Araştırmalar	Prof.Dr. Mustafa Talas	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	T-10531

8	Küreselleşme Sürecinde Teknolojik Yenilikler ve Eğitim Araştırmaları	Doç. Dr. E. Yalçınkaya	Azerbajan National Library	125D1C2EBA62
9	Osmanlı Askeri Teşkilatında Deli Ocağı	Ş. Mehibe; Edt. Prof. Dr. H. Selçuk	Azerbajan National Library	125D1C2EB9F3
10	Studies on Economic Development	Edt. Prof. C. S. Akın, C. Aytun	Azerbajan National Library	125D1C2EBA02
11	İnançın İman Hayatına Yansımaları Bağlamında Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Ходжа Ахмет Йесеви университеті	211.5 ÇET
12	George Orwell'in Bin Dokuz Yüz Seksen Dört Ve Hayvan Çiftliği Adlı Eserlerinin "Soğuk Savaş" Üzerinden Değerlendirilmesi	Gökhan Bak vd.	Ходжа Ахмет Йесеви университеті	909- BAK
13	Anadolu'da Rum İhtilal Teşkilatı (Pontus Meselesi)	M. Salih Mercan	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E2147828810.1
14	KURAN'IN IŞIĞINDA İSTİŞARELER	Ali Rıza Gül,Abdulhalim Aydın, Naif Yaşar	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E2333297737.1
15	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E3392869326.1
16	Anadolu'da Rum İhtilal Teşkilatı (Pontus Meselesi)	M. Salih Mercan.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	DR 589 M47 2019
17	Küreselleşme, Siyasal Gruplar, Siyasal Kültür- Siyasal İletişim Ve Türkiye	Talas, Mustafa.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	JQ 1809 T35 2019
18	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Ucan, Okyay.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	HC 492 D57 2018
19	Mısır Arapçasındaki Türkçe	Uysal, Halil	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	PJ 6582. T8 U97 2018
20	Türk Yaratılış Ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Aksoy, Numan Durak.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	GR 280 A36 2018
21	Orta Gelir Tuzağı ve BRICS Ülkeleri	Ülger, Özlem,	ODTÜ 3rd Floor A Block	HC59.7. U38 2018
22	Sivil Toplum, Siyasal Sistem ve Siyasal Yönetim	Mustafa Talas, Erdem Hilal.	ODTÜ 3rd Floor A Block	JQ1809.A15. S624 2018
23	Uluslararası Göç Bağlamında Türkiye'deki Suriyeli Göçmenlerin Mekânsal Yoğunlaşması	Celal İnce	ODTÜ 3rd Floor A Block	JV8745. I36 2018
24	Osmanlı Askeri Teşkilatında "Deli Ocağı"	Dr. Mehibe Şahbaz.	ODTÜ 3rd Floor A Block	UA812. S131 2018
25	İnançın İman Hayatına Yansımaları Bağlamında: Deizm Eleştirisi	Dr. Erol Çetin.	ODTÜ 3rd Floor A Block	BL2773 .C423 2018
26	Göçün Ardından	Fatma Nisan, Eylem Şentürk Kara	ODTÜ 3rd Floor A Block	JV8745. N722 2018
27	Çok Kültürlülük Yaklaşımı ve Sorunsalları	Doç. Dr. Akif Akto.	ODTÜ 3rd Floor A Block	HM1271. A315 2018
28	Academic Studies in Fine Arts and Design	Editedby Mustafa Hilmi Bulut, Özlem Kaya.	ODTÜ 3rd Floor A Block	ND699.T447. A18 2018
29	Toplumsal ve Siyasal Bilim Araştırmaları	Editör Mustafa Talas.	ODTÜ 3rd Floor A Block	JA81. T626 2018
30	Türk Yaratılış ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Numan Durak Aksoy; editör Yunus Emre Tansü	ODTÜ 3rd Floor A Block	GR280. A315 2018
31	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms and Countries	Editedby Okyay Uçan	ODTÜ 3rd Floor A Block	HD2346.T92. Y195 2018
32	Studies On Economic Development	Editedby Cemil Serhat Akın, Cengiz Aytun	ODTÜ 3rd Floor A Block	HD82. A31 2018
33	Göçün Ardından	Nisan, Fatma. Şentürk Kara, Eylem	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	JV8745 N57 2018
34	Academic Studies in Fine Arts and Design	Bulut, Mustafa Hilmi. Kaya, Özlem.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	N85 A23 2018
35	Mısır Arapçasındaki Türkçe	Uysal, Halil	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PJ6582.T8 U97 2018
36	Osmanlı Askeri Teşkilatında "Deli Ocağı"	Şahbaz, Mehibe.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	UA812 S24 2018
37	Coreldraw & Grafik Tasarım	Kavasoğlu, B. Ruhsar.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	T385 K38 2018
38	Başkurt Destanı Kuzukürpesi ile Mayanılıu'nun Varyantlarının ve Dilinin Karşılaştırılması İncelenmesi	Şamsutdinova, Gulgina	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PL72.6 S26 2018
39	Türk Yaratılış ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Aksoy, Numan Durak.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	GR280 A37 2018
40	The Social Media Report Of The Turkish Radio Market In The New Digital Age	Kuyucu, Mihalis (Michael).	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PN1991.3.T9 K89 2018
41	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrırcı, Ahmet Mazlum vd.	Adıyaman Üniversitesi Gölbaşı MYO Kütüphanesi	JV 6225/A33
42	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Adıyaman Üniversitesi Gölbaşı MYO Kütüphanesi	DR477/D87
43	Қазақстанда Туризмнің Дамуы	Садықова Дамежано	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK36BC2D90
44	Қазақ Әдебиеті Бойынша Зерттеулер	Bereke Zhumakaeva (vd)	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK6C9418BA
45	Contemporary World: Policy, Politics And International Relations	Edited by Rahmat Ullah, Co-Editor Sabbir Hasan	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EKC1CB4E65

46	Azərbaycan Musiqisində Bahar Mövzusu Və Novruz Motivlərinin İzləri	İlqar İmamverdiyev	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EKF9144FAB
47	İnancın İman Hayatına Yansıması Bağlamında: Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK729884DC
48	KURAN'IN IŞIĞINDA İSTİŞARELER	Ali Rıza Gül, Abdulhalim Aydın, Naif Yaşar	Şırnak Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	ocm0001864555
49	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrıçı, Ahmet Mazlum vd.	Şırnak Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	ocm0001864552
50	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrıçı, Ahmet Mazlum vd.	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	6225A3142017 0214758
51	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	1318K9692017 0214759
52	İnancın İman Hayatına Yansıması Bağlamında Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Dil ve Edebiyat Salonu	BP166.22Ç3392018 0214762
53	Кәсптк Блім Беру Жүйесі: Қазақстан	Қырасова З.А....[Et.AL.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu Salonu	LC 1043K275201 8 0214764
54	Тарихи Сана	Қожақеева П.Т... [et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	D16.9T2692018 0214765
55	Исследования В Области Политики	хужахмтова гульнара...[et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu Salonu	JQ 1802N776201 8 0214766
56	исследования тюркской народной культуры	гульнар юлдыбаева...[et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu	DS26N776 2018 0214767

B. ELEKTRONİK ORTAMDA KATOLOGLAYAN KURUMLAR*

Cumhurbaşkanlığı Beştepe Kütüphanesi	Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniv.	Mersin Üniversitesi
Abant İzzet Baysal Üniversitesi	Giresun Üniversitesi	Mimar Sinan Üniversitesi
Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi	Gümüşhane Üniversitesi	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Adıgüzel Meslek Yüksek Okulu	Hakkari Üniversitesi	Mustafa Kemal Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi	Harran Üniversitesi	Namık Kemal Üniversitesi
Afyon Kocatepe Üniversitesi	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	Necmettin Erbakan Üniversitesi
Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi	Hitit Üniversitesi	Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi
Aksaray Üniversitesi	İğdır Üniversitesi	Ordu Üniversitesi
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi
Amasya Üniversitesi	İskenderun Teknik Üniversitesi	Ömer Halis Demir Üniversitesi
Anadolu Üniversitesi	İstanbul Arel Üniversitesi	Sakarya Üniversitesi
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi	İstanbul Bilgi Üniversitesi	Süleyman Demirel Üniversitesi
Ankara Üniversitesi	İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi	Türk – Alman Üniversitesi
Ardahan Üniversitesi	İstanbul Gelişim Üniversitesi	Uluslararası Fırat Üniversitesi
Artvin Çoruh Üniversitesi	İstanbul Kavram MYO	Uşak Üniversitesi
Atatürk Üniversitesi	İstanbul Kültür Üniversitesi	Üsküdar Üniversitesi
Atılım Üniversitesi	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	Yaşar Üniversitesi
Bahçeşehir Üniversitesi	İstanbul Üniversitesi	Yüzüncüyıl Üniversitesi
Balıkesir Üniversitesi	İstinye Üniversitesi	Bursa Büyükşehir Belediyesi
Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi	Kafkas Üniversitesi	Kayseri Büyükşehir Belediyesi
Bartın Üniversitesi	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi	Kocaeli Büyükşehir Belediyesi
Başkent Üniversitesi	Kıbrıs Amerikan Üniversitesi	Sultangazi Belediyesi
Bayburt Üniversitesi	Kıbrıs Sosyal Bilimler Üniversitesi	Nilüfer Belediyesi
Beykent Üniversitesi	Kırklareli Üniversitesi	Kocaeli BŞB Gebze
Bozok Üniversitesi	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi	İzmit Belediyesi
Bülent Ecevit Üniversitesi	KKTC Doğu Akdeniz Üniversitesi	Gölcük Belediyesi
Cumhuriyet Üniversitesi	KKTC Girne Amerikan Üniversitesi	Başakşehir Belediyesi
Çağ Üniversitesi	Kocaeli Üniversitesi	Büyük Çamlıca Camii Kütüphanesi
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	Hatay Büyükşehir Belediyesi
Çankırı Karatekin Üniversitesi	Maltepe Üniversitesi	Avcılar Belediyesi
Çukurova Üniversitesi	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Adana Sarıçam Belediyesi
Doğuş Üniversitesi	Marmara Üniversitesi	Darıca Belediyesi
Ege Üniversitesi	MEF Üniversitesi	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi
Eskişehir Teknik Üniversitesi		

* HİPERLİNK ALTYAPISI İLE

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ SENATOSU KARARI İLE ALANINDA ETKİNLİĞİ VE SAYGINLIĞI
KABUL EDİLEN ULUSAL VE ULUSLARARASI YAYINEVLERİ

https://webadmin.selcuk.edu.tr/BirimDosyalar/Dosyalar/rektorluk/ULUSAL_VE_ULUSLARARASI_YAYINEVLERI.pdf

<p>4T YAYINEVİ 7 TURHAN KİTAPEVİ ADALET YAYINEVİ AKADEMİ YAYINEVİ AKADEMİSYEN YAYINEVİ AKÇAĞ YAYINLARI ALFA YAYINLARI ALKİM ANAYASA MAHKEMESİ ANKARA ARIKAN ARİSTO YAYINEVİ ARKEOLOJİ VE SANAT YAYINLARI ASTANA ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ BASINEVİ ATLAS AKADEMİ ATLAS YAYINEVİ BANKACILIK VE TİCARET H. ARAŞ. E BERİKAN YAYINLARI BEŞİR KİTAPEVİ BETA YAYINLARI BİLGİN KÜLTÜR SANAT YAYINLARI BİLGİTEK BİLİM BİLLUR YAYINEVİ CAMBRIDGE SCHOLARS PUBLISHING COMİNG SOON CRC PRESS/TAYLOR ANDA FRANCİS ÇAĞA HUKUK VAKFI ÇANKIRI ARAŞTIRMA MERKEZİ YAYINEVLERİ ÇİZGİ KİTAPEVİ DAYINLARLI DER YAYINLARI LEGAL YAYINCILIK DİGESTA DİVAN KİTAP DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ DORA YAYINLARI EĞİTEN KİTAP YAYINCILIK EĞİTİM YAYINEVİ EKİN YAYINEVİ ELSEVIER PUBLICATION ENDÜLÜS YAYINLARI</p>	<p>GÜLER OFSET GÜLERMAT MATBAA VE YAYINCILIK GÜNAY OFSET YAYINEVİ GÜNEŞ TIP HECE YAYINLARI ANKARA HEDEF CS HİPER YAYINEVİ HUKUK AKADEMİSİ HUKUK YAYINLARI HÜNER YAYINEVİ IJOPEC PUBLICATION INTECH OPEN INTERTIP IRCICA YAYINLARI İVPE İDEA YAYINEVİ İDEAL KÜLTÜR YAYINCILIK İKİNCİ SAYFA YAYINEVİ IKSAD INTERNATIONAL PUBLISHING İLAHİYAT YAYINLARI İLETİŞİM YAYINLARI İMAJ YAYINEVİ İNSAN YAYINLARI İSAM YAYINLARI İSTANBUL BİLGİ ÜNİVERSİTESİ İZ YAYINCILIK JAGIELLONLAN UNİVERSİTY İNSTITUTE OF PUBLIC AFFAIRS JOHN WILEY&SONS KADİR HAS ÜNİVERSİTESİ KARABÜK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI KAZANCI HUKUK KİTAP DÜNYASI YAYINLARI KÖK YAYINCILIK KÖMEN YAYINEVİ KÜLTÜR YAYINEVİ LAMBERT AKADEMİK YAYINEVİ LAP LAMBERT PUBLISHİNG LEGAL LGI GLOBAL LİSANS YAYINLARI LİTERA YAYINCILIK LİTERATÜR YAYINEVİ M.Ü İLAHİYAT FAKÜLTESİ VAKFI MAHYA YAYINLARI MALİYE VE HUKUK MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI YAYINEVİ MONOPOL YAYINLARI</p>	<p>NİKA NOBEL YAYINEVİ ON İKİ LEVHA ÖTÜKEN YAYINLARI PEGEM YAYINCILIK PALET YAYINEVİ PALME YAYINEVİ PARADİGMA AKADEMİ PETER LANG YAYINEVİ RAĞBET YAYINLARI REMZİ KİTABEVİ S.Ü. MEVLANA ARAŞTIRMALARI ENSTİTÜSÜ YAYINLARI SAGE YAYINEVİ SAVAŞ YAYINEVİ SAY YAYINLARI SAYRAM YAYINLARI SEÇKİN YAYINCILIK SELÇUK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI SELENGE YAYINLARI SENTEZ YAYINCILIK SİVAS CUMHURİYET ÜNV. MATBAASI VE YAYINEVİ SONÇAĞ YAYINLARI SPRİNGER SRA (STRATEGİC RESEARCHES ACEDEMY) TAYLOR ANDA FRANCİS TİMAŞ YAYINLARI TÜRK DİL KURUMU YAYINLARI TÜRK TARİH KURUMU YAYINLARI TÜRKİYE BAROLAR BİRLİĞİ TÜRKİYE DİYANET VAKFI TÜRKİYE KLİNİKLERİ YAYIN EVİ UNİVERSİTY PRESS "ST. KLİMENTOHRIDSKI" US AKADEMİ YAYINLARI UYUŞMAZLIK MAHKEMESİ YAYINLARI VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ YAYINLARI VEDAT KİTAPÇILIK YAPI KREDİ YAYINLARI YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ YEDİTEPE YAYINLARI YEDİVEREN KİTAP YEM YAYINEVİ YETKİN</p>
---	--	--



05/02/2022

Konu:Bölümlü kitap yazarlık daveti

Sayın *Recep AKKAYA & Birnur AKKAYA*,

Yayınevimiz tarafından "**MANYETİK ALANIN KANSER HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİ BİYOKİMYASAL VE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN İNCELEME**" başlıklı bölümünüz, editörlüğünü *Fikriye Yasemin ÖZATİK 'in ve Orhan ÖZATİK 'in* yapacağı, alanında özgün çalışmalar içeren, **FARKLI BİLİM ALANLARINDA GÜNCEL FARMAKOTERAPİK ÇALIŞMALAR** adlı kitapta yayınlanmaya uygun görülmüştür. Uluslararası olarak yayınlanacak olan kitap çalışmamızda bölümünüzün yer almasını düşünmekteyiz. Cevabınızı bekler, çalışmalarınızda başarılar dileriz.


Seva Sahin BİLDİRİCİ
Yayın Grup Başkanı

T.C.
Kültür ve Turizm Bakanlığı
Ruhaniyat No: 2015/21220
www.iksad.net



**INSTITUTE OF ECONOMIC
DEVELOPMENT AND SOCIAL
RESEARCHES**

www.iksad.net www.iksad.com
www.iksadcongress.org