

TEMEL TIP BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR 4

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI



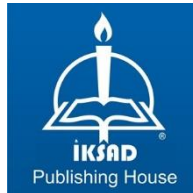
TEMEL TIP BİLİMLERİNDE GÜNCEL ÇALIŞMALAR 4

EDİTÖRLER

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV
Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI

YAZARLAR

Prof. Dr. Birgül KURAL
Prof. Dr. Sevcin TUĞ BOZDOĞAN
Prof. Dr. Zehranur YÜKSEKDAĞ
Doç.Dr. İlkay YILMAZ
Doç.Dr. Burcu GUL
Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN
Öğr. Gör. Dr. Berat ÇINAR ACAR
Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ
Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR
Öğr. Gör. Berrak DELİKANLI-KIYAK
Ulku YEREBASAN, PhD.
Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ



Copyright © 2023 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 – 2023©

ISBN: 978-625-6404-84-7
Cover Design: İbrahim KAYA
March / 2023
Ankara / Turkey
Size = 16x24 cm

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI1

BÖLÜM 1

İSTMİNLER

Prof. Dr. Birgül KURAL

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR3

BÖLÜM 2

AFAMİN

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR

Prof. Dr. Birgül KURAL21

BÖLÜM 3

MONOSODYUM GLUTAMAT'IN ORGANLAR VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ: LİTERATÜR İNCELEMESİ

Öğr. Gör. Dr. Ferhan BÖLÜKBAŞ41

BÖLÜM 4

GENETİK DANIŞMANLIK VE HEMŞİRELİK

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ

Prof. Dr. Sevcan TUĞ BOZDOĞAN61

BÖLÜM 5

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE GENETİK DANIŞMANLIĞIN ÖNEMİ

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ77

BÖLÜM 6

ANJİOGENEZ

Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN99

BÖLÜM 7

SOĞUK ATMOSFERİK PLAZMA (CAP) SİSTEMİNİN KANSER TEDAVİSİ VE YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANIMI

Öğr. Gör. Dr. Berat ÇINAR ACAR

Prof. Dr. Zehranur YÜKSEKDAĞ113

BÖLÜM 8

PROBİYOTİKLER VE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Öğr. Gör. Berrak DELİKANLI-KIYAK

Doç. Dr. İlkay YILMAZ149

BÖLÜM 9

TOKSİKOLOJİK AÇIDAN AĞIR METALLER

Ülkü YEREBASAN , PhD.

Doç. Dr. Burcu GÜL.....171

ÖNSÖZ

Temel tıp bilimleri alanında güncel yaklaşımlara değinen bu kitap 9 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; son yıllarda insülin benzeri adipokin özellikleri, anti-anjiyogenik ve antiviral gibi etkileri gösterilen istminler hakkında literatüre katkı sunulmuş, gelecekte yapılacak çalışmalar için önemli veri sağlanmıştır. İkinci bölümde; bir hepatokin olarak nitelendirilen afaminin, yapısı, genel özellikleri, fonksiyonları ve hastalıklar ile olan muhtemel ilişkisi literatürle paylaşılmıştır. Üçüncü bölümde; gıda endüstrisinde en yaygın kullanılan lezzet arttırıcı gıda katkı maddelerinden biri olan monosodyum glutamatın insan sağlığı ile arasındaki ilişkisine odaklanılmıştır. Monosodyum glutamatın çeşitli organları ve sistemleri olumsuz etkileyebileceğine ve özellikle hamilelik döneminde yasaklanması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Dördüncü bölümde; genetik danışmanlıkta hemşirelerin rol ve sorumlulukları irdelenmiştir. Genetik hemşireliği yapan hemşirelerin genetik danışmanlık rollerinin desteklenmesi, birey ve toplum için kişiselleştirilmiş bakım hizmeti sunma yetilerinin geliştirilmesi için hem hemşirelik lisans eğitimine genetik/genomik bilgi içeriğinin entegre edilmesi hem de mezuniyet akabinde eğitim programlarına eklenmesi, bu yönde görev tanımlarının belirlenmesinin verilen bakımın kaliteli, etkili ve güvenli olmasını sağlayacağı düşünülmektedir. Beşinci bölümde; jinekolojik kanserlerde genetik danışmanlığın gerekliliği üzerinde durulmuştur. Herediter jinekolojik kanserler açısından kadınların bilgi eksikliğinin giderilmesi, farkındalıklarının artırılması, risk faktörlerinin tanılanıp gerekli genetik testler yapılarak genetik danışmanlık verilmesi önem arz etmektedir. Altıncı bölümde; anjiyogenez regülasyonu, mekanizması, inhibitörleri ve stimülatörleri detaylandırılmış, erken evre kanserlerin önlenmesinde ve tedavisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Yedinci bölümde; klasik yöntemlere alternatif olarak ortaya çıkan soğuk atmosferik plazma tedavisinin çeşitli kanser hastalıkları, cilt yenileme ve yara iyileşmelerindeki kullanımları incelenmiş, cildin yaşlanmasını önlemede yenilikçi ve umut verici bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği fikri üzerinde durulmuştur. Sekizinci bölümde; probiyotiklerle ilişkili güncel çalışmalara değinilmiş, mikrobiyota çalışmalarının hız kazanmasıyla birlikte probiyotiklerin terapötik ve tıbbi amaçlı kullanımlarının artacağı düşünülmüştür. Dokuzuncu bölümde; önemli ağır metal çeşitleri ile ilgili genel bilgi, maruziyet, toksisite ve zehirlenme semptomları hakkında bilgiler verilmiştir. Ağır metallerin gıda zincirine geçişleri azaltılıp sağlık açısından risklerinin azaltılması gerektiğine vurgu yapılmıştır.

Bu kitabın sağlık alanında çalışan bütün meslektaşlarımıza yararlı olmasını umarız. Kitabın oluşmasında emeği geçen değerli yazarlara ve yayınlanmasını sağlayan İKSAD Yayın ailesine teşekkür ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Toğrul NAĞIYEV¹

Dr. Ali ÜÇKAYABAŞI²

2023

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

ORCID NO: 0000-0002-5719-370X. E-mail: ttnagiyev@gmail.com

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

ORCID NO: 0000-0001-9650-4286. E-mail: ckybsiali@gmail.com

BÖLÜM 1

İSTMİNLER

Prof. Dr. Birgül KURAL ¹

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR ²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. bvanizorkural@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0003-0730-9660

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. sevil.kor@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0001-6935-2889

GİRİŞ

İstmin (ISM) ingilizce yazılışı ile “Isthmin” son yıllarda önemi ortaya konmuş güncelliğini koruyan bir proteindir. Bu protein ilk olarak 2002 yılında *Xenopus* embriyolarında orta beyin-arka beyin sınırında ithmus düzenleyicisinde fibroblast büyüme faktörü 9 (FGF9) ile birlikte eksprese edilen bir protein olarak tanımlanmıştır (*Pera vd., 2002*). *Xenopus laevis* beyninin isthmus düzenleyicisinde erken embriyo gelişimi sırasında keşfedildiği için istmin olarak adlandırılmıştır (*Liv vd., 2022*).

ISM’in ISM1 ve ISM2 olarak bilinen iki türü olup her ikisinde de bir trombozpondin tip 1 tekrarlama alanı (TSR1) ve bir C-terminal kısmında MUC4 ve diğer proteinlerde adezyonla ilgili alanı (AMOP) bulundurulur (Tablo 1 ve 2) (*Shakhawat vd., 2022*). ISM ailesi üyelerinde TSR1 ve AMOP alanına ilaveten bir N-terminal sinyal peptidi de bulunur (*Yoshimoto vd., 2021*).

Glukozla düzenlenen protein 78 (GRP78) ve $\alpha\beta 5$ integrin, ISM için hücre yüzeyi reseptörleri olarak işlev görürler. $\alpha\beta 5$ integrin ISM için düşük afinite sergilerken, GRP78 yüksek afinite sergiler (*Hu vd., 2022; Chen vd., 2014*).

1. İSTMİNLERİN ÖZELLİKLERİ

1.1. İstmin 1’in Özellikleri

İstmin 1 (ISM1) geni, insanlar, tavuklar, zebra balığı, köpekler ve inekler dahil olmak üzere çeşitli organizmalarda korunmuş bir sekansa sahiptir (*Shakhawat vd., 2022*). ISM1 geni, insan kromozomu 20’de (20p12.1) bulunur; 464 amino asit dizi uzunluğu, 77.7 kb’yi kapsayan altı ekzondan oluşur. Protein 3 α -heliks ve 2 β -tabaka içermektedir ve ~60 kDa molekül ağırlığındadır (*Shakhawat vd., 2022; Xiang vd., 2011*). ISM1 farelerde 2. kromozomda (2;2F3) yer alır; amino asit dizisi uzunluğu 454 ve molekül ağırlığı yaklaşık 52 kDa’dur (*Shakhawat vd., 2022; Hu vd., 2022*). Fare ISM1’i insanla yüzde 93 oranında özdeşlik gösterir (*Hu vd., 2022*). Sıçan geni, insan geni ile güçlü bir homoloji (özdeşliğin %89.52’si) paylaşır (*Sahiri vd., 2023*). Tavuklarda bu genin konumu 3. kromozomda ve amino asit dizisi 443 iken, zebra balığında 13. kromozom konumundadır ve 443 amino asit dizisi uzunluğundadır (*Shakhawat vd., 2022*).

ISM1 ilk olarak *Xenopus* beyninde tanımlandı (*Valle-Rios vd., 2014*). Daha sonra yapılan çalışmalarla, akciğer, karaciğer, meme, beyin, mide, kas,

deri, bağışıklık hücreleri, periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC), adipositler, kemik iliği, ince bağırsak ve kolon gibi çok sayıda yerde eksprese edildiği tespit edilmiştir (*Rivera-Torruco vd. 2022; Shakhawat vd., 2022; Wang vd., 2022*). ISM1, türler arasında oldukça korunmuş bir gendir ve solunum yolu, mukozal dokular ve hematopoetik hücreler dahil olmak üzere bariyer dokularda yüksek oranda eksprese edilmektedir. T ve doğal öldürücü (NK) hücreleri de dahil olmak üzere akciğerde bulunan bağışıklık hücrelerinin ISM1'u eksprese etmektedir (*Rivera-Torruco vd., 2022*). *Rivera-Torruco vd. (2022)*, multiparametrik akım sitometrisini kullanarak, ISM1 eksprese eden mezenkimal, endotel ve hematopoetik progenitör hücreler tanımlamışlardır. Ayrıca Sca-1, CD105, CD146, c-kit, CD34 ve CD45'i birlikte eksprese eden hücrelerde ISM1'in var olduğunu belirlemişler ve bu sonuca göre ISM1 ekspresyonunun progenitör benzeri hücrelerin yeni bir biyobelirteci olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer bir çalışmada ISM1 deri, mukozal dokular ve NK, NKT ve Th17 hücrelerinde eksprese edilen salgılanmış bir protein olarak tanımlanmıştır (*Valle-Rios vd., 2014*). *Shakhawat vd. (2022)*, fare embriyolarında, ISM1 transkriptlerinin ön mezoderm (AM), paraksiyal ve yanal plaka mezoderm (LPM), orta beyin arka beyin sınırı (MHB) ve nöral tüpde gözlemlendiğini, yetişkin evrelerinde ise en yüksek olduğunu, aynı zamanda ISM1 ekspresyonunun akciğer ve beyinde de olmakla beraber kalp, böbrek, yumurtalık, testis ve kemik iliğinde orta derecede ekspresyon seviyesi gözlemlendiğini ifade etmişlerdir.

ISM1 proteini, (N)-terminal sinyal peptidinden (SP), TSR alanından ve korunmuş C-terminal AMOP alanından oluşur (*Hu vd., 2022*). N39 ve N285 pozisyonlarında iki N-glikozilasyon bölgesi bulunur (*Shakhawat vd., 2022; Yoshimoto vd., 2021; Osório vd., 2019*). Hücre içi ISM1 ağırlıklı olarak oligomannoz N-glikanları içermekte iken salgılanan ISM1 daha karmaşık bir N-glikan türü içermektedir. ISM1'deki N-glikozilasyon, salgılanması için gereklidir (*Osório vd., 2019*). ISM1'in N-glikozilasyonu, C-mannozilasyonu ile düzenlenir (*Yoshimoto vd., 2021*). Yani ISM1'in N-glikozilasyonu için C-mannozilasyonu gereklidir (*Shakhawat vd., 2022*). Trp²²³ ve Trp²²⁶ üzerinden C-mannozilasyona uğrar (*Yoshimoto vd., 2021*).

1.2. İstmin 2'nin Özellikleri

ISM2 insanda 14q24.3 kromozomu üzerinde yer alır (*Hu vd., 2022*). Bu protein Tail1 olarak da bilinir (*Hu vd., 2022*). İnsanlarda, TAIL1 geni, ARVD1 (aritmogenik sağ ventrikül displazisi / kardiyomiyopati, tip 1) kritik

bölgedeki kromozom 14q24.3 üzerinde bulunur (Rossi vd., 2004). ~63.9 kDa molekül ağırlığındadır (Shakhawat vd., 2022).

ISM2 esas olarak plasentada eksprese edilir (Hu vd., 2022). Bu nedenle, plasentaya özgü bir protein olarak tanımlanır (Martinez vd., 2020).

2. İSTMİN PROTEİNLERİNİN TSR1 VE AMOP ALANLARI

ISM1’de merkezi olarak konumlandırılmış bir TSR1 alanı ile birlikte N-ucunda bir hidrofobik sinyal peptidi içerir. TSR1 alanıyla birlikte, ayrıca C-terminal AMOP alanı da bulundurur (Tablo1) (Shakhawat vd., 2022; Wang vd., 2022). ISM1’deki TSR ve AMOP türler arasında korunmuştur (Hu vd., 2022). TSR homolojisi, fare ve insan arasında %98 iken, fare ve zebra balığı ile fare ve Xenopus arasında %87-88 arasındadır. Diğer yandan, C-terminal AMOP kısmı ise, fare ve insan arasında %99 homoloji ile yüksek oranda korunmuştur. Bu kısım farede, Xenopus ile %91 ve zebra balığı ile %85 homoloji gösterir (Hu vd., 2022). TSR hücre migrasyonu, iletişim ve doku yeniden şekillenmesi ile ilgiliyken, AMOP hücre adezyonu ve anjiyogenez ile ilgilidir (Hu vd., 2022).

Tablo 1. İstmin alanları ve önemli amino asitleri (Shakhawat vd., 2022; Yoshimoto vd., 2021).

İSTMİN 1	
TSR1	AMOP
DEG α2β2 ligand dizisi WSLW TGF-β aktivasyonu CSVTCG 1. CD36 bağlama 2. Antianjiogenik aktivite T223 ve T226 C-mannozilasyon	RKD 1. Hücre adezyonu 2. αvβ5 integrinlere bağlanma ve hücre göçü KGD 1. Trombositlerdeki αIIbβ3 integrine bağlanma 2. Hücre adezyonu ve tümör metastazı
İSTMİN 2	
TSR1	AMOP
EPQ Karbhidrat bağlama WSPV TGF-β aktivasyonu	WSRL Otofaji indüksiyonu KGD 1. Trombositlerdeki αIIbβ3 integrine bağlanma 2. Hücre adezyonu ve tümör metastazı

Tablo 2. İstmin proteinlerinin alanlarının özellikleri ve fonksiyonları (*Shakhawat vd., 2022; Hu vd., 2022; Yoshimoto vd., 2021*).

Alan	Özellikleri ve Fonksiyonu
Sinyal Peptid	<ul style="list-style-type: none"> ➤ N-terminalinde bulunur. ➤ Proteini ER ve Golgi aparatına ve daha sonra salgı yoluna yönlendirir. ➤ ISM1 sinyal peptidi hidrofobik karakterli ve 29 amino asitlidir.
TSR1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ TSR1, ters üç sarmallı bir β-tabakadan oluşan 60 kalıntı içerir ve çekirdeği, triptofan (W), arginin (R) ve sistein (C) içeren korunmuş bir amino asit kalıntısından oluşur. ➤ Trp 223 ve Trp 226'da iki konsensüs C-mannozilasyon dizisi içerir; bu diziler, ISM1'in salgılanmasında rol alır ve N-glikozilasyonunu etkiler. ➤ Hücre dışı proteinlerde veya zara bağlı proteinlerde bulunur. ➤ Bağışıklıkta, nöronal gelişimde, hücreden hücreye etkileşimde, hücre proliferasyonunda, hücreden matrise etkileşimde, hücresel adezyonunda ve göçünde, ve apoptozda rol oynar. ➤ F-spondinin hücre dışı matrikse (ECM) bağlanmasına aracılık eder. ➤ Beyin omurilik sıvısından mono-aminlerin çıkarılmasını kolaylaştırır. ➤ TSR alanının iki motifi, TGF-β aktivasyonu için gereklidir. ➤ WSXW motifi, TSR bölgesinin heparine bağlanmasını kolaylaştırır. ➤ WSLW motifi, ISM1'in TSR1 alanında ve ISM2'de WSPW'de bulunur. ➤ TSR alanının CSVTCG motifi, endotel hücrelerinin apoptozu yoluyla anti-anjiyogenik aktiviteyi tetikleyen CD36 ile etkileşimi kolaylaştırır. ➤ ISM1 ayrıca TSR1 alanında bir CSVTCG motifine sahiptir. ➤ ISM1'de TSR1, 218 ila 220 pozisyonunda bir DGE motifine sahiptir ve bu, trombositler üzerinde ana kollajen reseptörü olan ve aynı zamanda efektör T hücrelerinin önemli bir yardımcı uyarıcı yolu olan bir $\alpha 2\beta 1$ ligand sekansıdır. ➤ Ayrıca EPQ motifi, ISM2'nin TSR1 alanında mevcuttur ve bu motif karbohidrat bağlama özgülüğüne sahiptir.
AMOP	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hücre dışı lokalizasyonda bulunur. ➤ ~100 kalıntı uzunluğundadır. 8 sistein kalıntısı vardır. ➤ ISM1'in AMOP alanı, hücre yüzeyi GRP78 proapoptotik ligandları olarak işlev görür. ➤ ISM1 ve $\alpha\beta 5$ integrin arasındaki etkileşimi düzenleyerek anjiyogeneze aracılık edebilir. ➤ ISM1'in anjiyogenezin endojen bir inhibitörü olarak hareket etmesinde rol alır. ➤ ISM1 ile insan göbek damarı endotel hücreleri (EC'ler) ve NODAL sinyali arasındaki etkileşime aracılık edebilir. ➤ ISM1 ve ISM2'deki AMOP, trombosit agregasyonunun çoklu antagonistlerinde bulunan integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$'e bağlanan ve integrin aracılı hücresel adezyon ve tümör metastazı ile ilgilenen bir KGD motifine sahiptir. ➤ ISM1'in AMOP alanında bulunan RKD motifi, hücre göçü ve vasküler geçirgenlikle rol alan $\alpha\beta 5$ integrinlerin hücre dışı yüzeyi ile seçici bağlanır. ➤ ISM2'deki AMOP alanı, otofaji indüksiyonunda yer aldığı bilinen bir WSRL motifine de sahiptir.

3. İSTMİN 1'İN FONKSİYONLARI VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Son birkaç yılda, anjiyogenez, metabolizma, organ homeostazı, bağışıklık, kraniofasiyal gelişim, tümör oluşumu, hücre büyümesi, endotel hücrelerinin geçirgenliği ve fizyogenez gibi çeşitli olaylarda ISM protein ailesinin fonksiyonel analizine odaklanan çalışmalar mevcuttur (*Shakhawat vd., 2022; Hu vd., 2022*).

ISM1'in fonksiyonları şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. ISM1'in fonksiyonları (*Hu vd., 2022; Shakhawat vd., 2022; Rivera-Torruco vd., 2022; Li vd., 2022*).

ISM1 endojen glukoz metabolizmasını düzenlemektedir ve bu rolünü insülin ile paylaşmaktadır (*Jiang vd., 2021*). ISM1'in insülin yokluğunda adipositlere glukoz alımını artırma yeteneğine sahip olduğu, ISM1 insülin ile birlikte verildiğinde katkı maddesi etkisi gösterdiği belirlenmiştir (*Shimizu vd., 2022*). ISM1'in insan ve fare adipositlerinde plazma zarına GLUT4 translokasyonunu indükleyerek glukoz alımını artırabileceğini vurgulanmıştır (*Wang vd., 2022*). Ayrıca, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c'nin

ekspresyonundaki insülin aracılı artışı engellediği tespit edilmiştir (*Shimizu vd., 2022*).

ISM1 glukoz homeostazına ilaveten lipid metabolizmasında da rol oynayan bir adipokindir (*Wang vd., 2022*). *Heeren ve Scheja (2021)*, ISM1'i insülin benzeri adipokin olarak tanımlamışlardır. Polipeptid hormon olarak işlev görmektedir (*Jiang vd., 2021*). Endokrin veya otokrin yollarla çeşitli patofizyolojik süreçlerde çok önemli roller üstlenir (*Hu vd., 2022*). *Jiang vd. (2021)*, ISM1'i adipositlerde glukoz alımını teşvik eden, insülin sensitivitesini arttıran, hepatositlerde ise protein sentezini artırırken lipogenezi baskılayan benzersiz bir hormon olarak tanımlamışlardır.

Serum ISM1 düzeyleri ile 75 g OGTT ile değerlendirilen bir çalışmada insülin direnci arasında ilişki gözlenmiştir. Ayrıca serum ISM1 düzeylerinin tip 2 diabetli (T2DM) hastalarda albüminürinin şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak insülin direnci ile korelasyon göstermediğini bulmuşlar ve makroalbüminüri olanlarda en yüksek serum ISM1 düzeyleri belirlemişlerdir (*Wang vd., 2022*).

Heeren ve Scheja (2021), ISM1'in farmakolojik dozlarda uygulandığında, insülin benzeri ve insülin antagonistik etkiler yoluyla kardiyometabolik hastalıkların tedavisi için umut verici bir aday olarak görmüşlerdir. ISM1 ve insülin sinyalleme arasında %53'lük bir örtüşme tespit edilmiştir (*Zhao vd., 2022*). ISM1, ayrı bir reseptör aracılığıyla insülin ile ortak bir hücre içi sinyal yolunu uyararak güçlü bir glukoz düşürücü etkiye sahiptir ve ancak karaciğerde lipogenez üzerinde inhibitör özelliği ile insüline ters etki sergilemektedir (*Shimizu vd., 2022; Jiang vd., 2021*). ISM1'in tanımlanamayan bir reseptör tirozinkinaz yoluyla etki ettiği belirtilmektedir (*Heeren ve Scheja, 2021*). İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörlerinden bağımsız olarak fosfatidilinositol 3 kinaz - protein kinaz B (PI3K-AKT) sinyal yolunu aktive ettiği vurgulanmıştır (*Jiang vd., 2021*). ISM1'in AKT'yi dakikalar içerisinde güçlü bir şekilde fosforile edebildiği belirlenmiştir (*Shimizu vd., 2022*). *Zhao vd. (2022)*, protein transasyonu, mTOR yolu ve ISM1 sinyal ağındaki kas fonksiyonu ile ilgili proteinler üzerinde bilinmeyen birkaç fosforilasyon bölge bulmuşlardır.

ISM1 serum düzeylerinin erkeklerde vücut kitle indeksi ve yağ kütlesi ile pozitif ve miyeloperoksidaz ile negatif ilişkili olduğunu, obez çocuklarda ISM1'in iki CpG bölgesinde DNA metilasyonu bulmuşlar ve ergenlik

çağındaki erkeklerde obezite ile ilişkili iken kızlarda metabolik sonuçlar ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (*Ruiz-Ojeda vd., 2023*).

Rekombinant ISM1'in terapötik uygulanması ile diyetle bağlı obez farelerde diyabeti iyileştirdiği ve diyetle bağlı yağlı karaciğer fare modelinde hepatik steatozu azalttığı belirlenmiştir. Buna göre aşırı ISM1 ekspresyonun, insülin direncini ve hepatik steatozu önlediğini ifade edilmiştir (*Jiang vd., 2021*). *Wang J vd. (2022)*, T2DM hastalarında serum ISM1 seviyesinin anlamlı azaldığını, alkolik olmayan karaciğer hastalığı (NAFLD) olan diyabetik kişiler ile NAFLD olmayan diyabetik kişiler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır ve lojistik regresyon analizi sonucuna göre ISM1'in T2DM gelişimi için bağımsız bir koruyucu faktör ve diyabetin erken teşhisi ve yönetimi için potansiyel yararlı yeni bir biyobelirteç olduğunu raporlamışlardır. Bu protein, hepatositleri bir lipojenik durumdan bir protein sentezi durumuna geçirerek karaciğerde lipid birikimine karşı koyar (*Jiang vd., 2021*).

ISM1 fare akciğerinde oldukça yüksek oranda eksprese edilmektedir (*Nguyen vd., 2022*). Farelerde ISM1 eksikliğinde, intratrakeal lipopolisakkarit uygulaması ile akut akciğer inflamasyonunun yoğunlaştığını, nötrofiller ve monosit kaynaklı alveoler makrofajlar dahil olmak üzere lökosit infiltrasyonunun arttığını, tümör nekroz faktör α (TNF- α) dahil olmak üzere birçok pro-inflamatuvar sitokinlerin/kemokinlerin yukarı yönde regülasyonuna yol açtığını ortaya konmuştur (*Nguyen vd., 2022*). Zebra balığı ile yapılan bir çalışmaya göre ISM1 knockdown edildiğinde, nötrofillerin, makrofajların ve eritrositlerin sayısı azalmaktadır; ISM1 azalması, oluşan hematopoietik kök hücrelerin sayısını ve olgun eritrositleri, nötrofilleri ve makrofajları düzgün bir şekilde üretme yeteneklerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu bulgularına bağlı olarak ISM1'in hematopoietik kök ve progenitor hücre oluşumunu ve farklılaşmasını sağlayan moleküler yollarda görev alabileceğini ileri sürmüşlerdir (*Berron vd., 2018*).

Bir çalışmaya göre rISM1 virüs bulaşmış hücrelerde ve konakçıda virüs miktarını azaltmıştır ve bu nedenle bağışıklık düzenleyici antiviral faktör olarak tanımlanmıştır (*Li vd., 2021*).

Hücre yüzeyi reseptörü olan GRP78, ISM1'i yüksek afinite ile bağlar. ISM, aktive olmuş endotel hücreleri ve yüksek metastatik ve agresif kanser hücreleri de dahil olmak üzere yüksek seviyeli hücre-yüzey GRP78 barındıran hücrelerde seçici olarak apoptozu indükler. Hücre yüzeyi GRP78'in güçlü bir

proapoptotik ligandı olan ISM, özellikle kemodirençli ve agresif kanserleri hedef alan bir ilaç olma potansiyeline sahiptir (Cao vd., 2018). rISM, hem kanser hücrelerinin hem de kanser endotel hücrelerinin apoptozunu indükleyerek farelerde tümör büyümesini baskılar. ISM-GRP78 etkileşimi, aktifleştirilmiş endotel hücrelerde ve yüksek düzeyde hücre yüzeyi GRP78 eksprese eden kanser hücrelerinde apoptozu tetiklemektedir (Chen vd., 2014). GRP78'e bağlandıktan sonra ISM, proapoptotik aktivitesi için gerekli olan klatrin bağımlı endositoz yoluyla endotel hücrelere içselleştirilir Hücre içine girdikten sonra ISM, GRP78 ile mitokondriyi birlikte hedefler ve burada iç zardaki ADP/ATP taşıyıcıları ile etkileşime girer ve mitokondriden sitozole ATP taşınmasını bloke ederek apoptoza neden olur (Qiao vd., 2020; Chen vd., 2014). ISM kaynaklı küçük siklik peptid BC71 de GRP78'e bağlanır ve farelerde tümör büyümesini baskılar (Qiao vd., 2020). Bu nedenle ISM, mitokondriyal disfonksiyonu indükleyerek apoptozu tetiklemek için hücre yüzeyi GRP78'i hedefleyen yeni bir proapoptotik ligand olarak tanımlanmıştır (Chen vd., 2014).

ISM1 endotel hücrelerinin apoptozunda yer alan bir anti-anjiyogenik proteindir (Sahiri vd., 2023). Yani, ISM1 bir anjiyogenez inhibitörüdür (Shakhawat vd., 2022; Wang vd., 2022; Xiang vd., 2011). Bir anjiyogenez inhibitörü olarak ISM1, düşük afiniteli reseptör $\alpha\beta 5$ integrin ve yüksek afiniteli GRP78 yoluyla vasküler geçirgenliği indüklemektedir (Wang vd., 2022). Rekombinant fare ISM'in, C-terminal AMOP alanı aracılığıyla endotel hücresi kılcal ağ oluşumunu inhibe ettiği; farede vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-bazık fibroblast büyüme faktörünü (bFGF) baskıladığı; kaspaz bağımlı bir yoldan VEGF varlığında endotel hücre apoptozunu indüklediği; endotel hücre göçünü etkilemeden VEGF ile uyarılmış endotel hücre proliferasyonunu azalttığı; EC yüzeyindeki $\alpha\beta 5$ integrine bağlanarak endotel hücre adezyonunu desteklediği; ISM1'in aşırı ekspresyonunun tümör hücresi proliferasyonunu etkilemeden tümör anjiyogenezini ve dolayısıyla fare B16 melanom tümörü büyümesini baskıladığı raporlanmıştır (Xiang vd., 2011).

ISM1, kolorektal kanser de dahil olmak üzere tümörigenez ve invazyonda önemlidir. ISM1, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) gibi çeşitli yollarla kolorektal kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (Wu vd., 2021). Zheng vd. (2019), kolon karsinoma hücrelerinde normal hücrelere kıyasla ISM1 ekspresyonun arttığını, ISM1'i, miR-1307-3p'nin bir hedef geni olduğunu, miR-1307-3p'in, ISM1'i ekspresyonunu baskılayarak Wnt3a/ β -katenin sinyalleme sinin aktivasyonunu engellediğini, hücre proliferasyonunu ve

apoptozunu inhibe ettiği belirlemişlerdir. hsa_circ_0091570 düşük ekspresyonu, ISM1'in ekspresyon seviyesini azaltan miR-1307 seviyesini artırır, böylece hücre çoğalmasını ve göçünü uyarır, ve hepatoselüler karsinomada apoptozu baskılar (Wang vd., 2019).

Yapılan bir çalışmada ISM1'in beş farklı glomerüler hastalık modelinde aşırı ifade edildiği; bu anormal ekspresyonun, özellikle apoptoz ve glomerüler hasar ürettiği podositlerde meydana geldiği; insan podositlerinin düşük dozlarda rekombinant ISM1 ile tedavisi, hücre canlılığını azalttığı ancak kaspaz aktivasyonunu indüklediği belirlenmiştir. Buna göre, ISM1'in glomerüler hastalıkların ilerlemesine katıldığını ve podosit apoptozunu desteklediği sonucuna varılarak ISM1'in böbrek fonksiyon bozukluğu ile de ilişkili olduğu raporlanmıştır (Sahiri vd., 2023).

Yuan vd. (2012), rekombinant adenovirüs istminin (Ad-istmin) VEGF ile uyarılmış endotel hücre proliferasyonunu inhibe edebileceğini ve kaspaza bağımlı bir yolla apoptozu indükleyebileceğini göstermişler; Ad-istmin, belirgin yan etkileri olmadan antianjiyogenez yoluyla glioma büyümesini önemli ölçüde baskıladığını bulmuşlardır. ISM1'in bir anjiyogenez inhibitörü olarak glioma antianjiyogenez tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

ISM1, NODAL sinyal yolunun hücre dışı bir antagonistidir. Erken embriyogenez esnasında ISM1, NODAL sinyalizasyonunun negatif düzenlenmesinde rol oynamaktadır. ISM1, NODAL ligand ve tip I reseptörü ACVR1B ile etkileşime girer. ISM1 tarafından NODAL sinyalizasyonunun inhibisyonu AMOP etki alanını gerektirir. Bu protein, gelişim sırasında NODAL sinyallemesini ve asimetric organ morfogenezini düzenler (Osório vd., 2019). Orofasiyal yarıklar, 1000 doğumda 1-2'yi etkileyen en yaygın doğum kusurlarından biridir ve karmaşık bir etiyolojiye sahiptir. ISM1 hem yeni bir insan yarık lokusu hem de anahtar bir kraniofasiyal modelleme geni olarak tanımlanmıştır (Lansdon vd., 2018).

Küçük ve kısa ömürlü bir balık olan nothobranchius guentheri ile yapılan bir çalışmada, rISM1'in balık kaslarında yaşa bağlı histolojik belirteçlerin birikimini azalttığı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ancak süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir. Buna göre ISM1'i yaşlanmayı tersine çevirdiği için potansiyel bir gençleşme faktörü olarak düşünülmüşlerdir (Li vd., 2022).

4. İSTMİN 2'NİN FONKSİYONU VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

ISM2 hepatoselüler karsinomlu hastalarda yüksek bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (*Huang vd., 2020*).

ISM2'nin, TGF- β yoluyla mezenkimal ve stromal hücrelerin aktivitesini destekleyen ve NF- κ B sinyal yolu aracılığıyla inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını düzenleyen, epidermal mezenkimal geçişi teşvik eden bir trombospondin bileşeni olduğu ifade edilmiştir (*Huang vd., 2020*).

Koriokarsinom ve preeklampsi ile ilişkilidir (*Hu vd., 2022*). *Martinez vd. (2020)*, preeklampsili ve gestasyonel hipertansiyonlu hastalarda ISM1 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlememişler ancak ISM2 düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca ISM2 proteini, akciğer, prostat, kolorektal, mide ve meme kanseri dokularına kıyasla koryokarsinomda yüksek oranda eksprese edildiği belirlemişlerdir (*Martinez vd., 2020*).

SONUÇ

İstminler, özellikle istmin 1, insülin benzeri adipokin özelliği ile birlikte anti-anjiyogenik ve anti-viral gibi etkileri ile son zamanlarda araştırma konusu olmasına rağmen hakkında birçok bilinmeyen olduğu için gelecekte çok sayıda araştırmaların yapılması mümkündür. Bu derlemede istminler hakkında bilgi verilerek muhtemel araştırmalar için ışık tutulmaya çalışılmıştır.

KAYNAKÇA

- Berrun, A., Harris, E., & Stachura, D. L. (2018). Isthmin 1 (ism1) is required for normal hematopoiesis in developing zebrafish. *PloS one*, 13(5), e0196872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196872>.
- Chen, M., Qiu, T., Wu, J., Yang, Y., Wright, G. D., Wu, M., & Ge, R. (2018). Extracellular anti-angiogenic proteins augment an endosomal protein trafficking pathway to reach mitochondria and execute apoptosis in HUVECs. *Cell death and differentiation*, 25(11), 1905–1920. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0092-9>.
- Chen, M., Zhang, Y., Yu, V. C., Chong, Y. S., Yoshioka, T., & Ge, R. (2014). Isthmin targets cell-surface GRP78 and triggers apoptosis via induction of mitochondrial dysfunction. *Cell death and differentiation*, 21(5), 797–810. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.3>.
- Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Isthmin 1 - a novel insulin-like adipokine. *Nature reviews. Endocrinology*, 17(12), 709–710. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00569-z>.
- Hu, M., Zhang, X., Hu, C., Teng, T., & Tang, Q. Z. (2022). A brief overview about the adipokine: Isthmin-1. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 939757. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.939757>.
- Huang, R., Chen, Z., Li, W., Fan, C., & Liu, J. (2020). Immune system-associated genes increase malignant progression and can be used to predict clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *International journal of oncology*, 56(5), 1199–1211. <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4998>.
- Jiang, Z., Zhao, M., Voilquin, L., Jung, Y., Aikio, M. A., Sahai, T., Dou, F. Y., Roche, A. M., Carcamo-Orive, I., Knowles, J. W., Wabitsch, M., Appel, E. A., Maikawa, C. L., Camporez, J. P., Shulman, G. I., Tsai, L., Rosen, E. D., Gardner, C. D., Spiegelman, B. M., & Svensson, K. J. (2021). Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis. *Cell metabolism*, 33(9), 1836–1852.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.07.010>.
- Kao, C., Chandna, R., Ghode, A., Dsouza, C., Chen, M., Larsson, A., Lim, S. H., Wang, M., Cao, Z., Zhu, Y., Anand, G. S., & Ge, R. (2018). Proapoptotic Cyclic Peptide BC71 Targets Cell-Surface GRP78 and Functions as an Anticancer Therapeutic in Mice. *EBioMedicine*, 33, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.06.004>.

- Lansdon, L. A., Darbro, B. W., Petrin, A. L., Hulstrand, A. M., Standley, J. M., Brouillette, R. B., Long, A., Mansilla, M. A., Cornell, R. A., Murray, J. C., Houston, D. W., & Manak, J. R. (2018). Identification of Isthmin 1 as a Novel Clefting and Craniofacial Patterning Gene in Humans. *Genetics*, 208(1), 283–296. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300535>.
- Li, C., Song, L., Zhou, Y., Yuan, J., & Zhang, S. (2022). Identification of Isthmin1 in the small annual fish, *Nothobranchius guentheri*, as a novel biomarker of aging and its potential rejuvenation activity. *Biogerontology*, 23(1), 99–114. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09948-5>.
- Li, C., Zhong, S., Ni, S., Liu, Z., Zhang, S., & Ji, G. (2021). Zebrafish Ism1 is a novel antiviral factor that positively regulates antiviral immune responses. *Developmental and comparative immunology*, 125, 104210. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2021.104210>.
- Martinez, C., González-Ramírez, J., Marín, M. E., Martínez-Coronilla, G., Meza-Reyna, V. I., Mora, R., & Díaz-Molina, R. (2020). Isthmin 2 is decreased in preeclampsia and highly expressed in choriocarcinoma. *Heliyon*, 6(10), e05096. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05096>.
- Nguyen, N., Xu, S., Lam, T. Y. W., Liao, W., Wong, W. S. F., & Ge, R. (2022). ISM1 suppresses LPS-induced acute lung injury and post-injury lung fibrosis in mice. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 28(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00500-w>.
- Osório, L., Wu, X., Wang, L., Jiang, Z., Neideck, C., Sheng, G., & Zhou, Z. (2019). ISM1 regulates NODAL signaling and asymmetric organ morphogenesis during development. *The Journal of cell biology*, 218(7), 2388–2402. <https://doi.org/10.1083/jcb.201801081>.
- Pera, E. M., Kim, J. I., Martinez, S. L., Brechner, M., Li, S. Y., Wessely, O., & De Robertis, E. M. (2002). Isthmin is a novel secreted protein expressed as part of the Fgf-8 synexpression group in the *Xenopus* midbrain-hindbrain organizer. *Mechanisms of development*, 116(1-2), 169–172. [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00123-5).
- Qiao, Y., Dsouza, C., Matthews, A. A., Jin, Y., He, W., Bao, J., Jiang, F., Chandna, R., Ge, R., & Fu, L. (2020). Discovery of small molecules targeting GRP78 for antiangiogenic and anticancer therapy. *European journal of medicinal chemistry*, 193, 112228. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112228>.

- Rivera-Torruco, G., Martínez-Mendiola, C. A., Angeles-Florian, T., Jaimes-Ortega, G. A., Maravillas-Montero, J. L., García-Contreras, R., González, Y., Juárez, E., Nava, P., Ortiz-Navarrete, V., Medina-Contreras, O., Licona-Limón, P., & Valle-Rios, R. (2022). Isthmin 1 is Expressed by Progenitor-Like Cells in the Lung: Phenotypical Analysis of Isthmin 1+ Hematopoietic Stem-Like Cells in Homeostasis and during Infection. *Journal of immunology research*, 2022, 2909487. <https://doi.org/10.1155/2022/2909487>.
- Rossi, V., Beffagna, G., Rampazzo, A., Bauce, B., & Danieli, G. A. (2004). TAIL1: an isthmin-like gene, containing type 1 thrombospondin-repeat and AMOP domain, mapped to ARVD1 critical region. *Gene*, 335, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.03.008>.
- Ruiz-Ojeda, F. J., Anguita-Ruiz, A., Rico, M. C., Leis, R., Bueno, G., Moreno, L. A., Gil-Campos, M., Gil, Á., & Aguilera, C. M. (2023). Serum levels of the novel adipokine isthmin-1 are associated with obesity in pubertal boys. *World journal of pediatrics : WJP*, 10.1007/s12519-022-00665-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00665-8>.
- Sahiri V, Caron J, Roger E, Desterke C, Ghachem K, Mohamadou I, Serre J, Prakoura N, Fellahi S, Placier S, Adriouch S, Zhang L, Chadjichristos CE, Chatziantoniou C, Lorenzo HK, Boffa J-J (2023). The Angiogenesis Inhibitor Isthmin-1 (ISM1) Is Overexpressed in Experimental Models of Glomerulopathy and Impairs the Viability of Podocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2723. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032723>.
- Shakhawat, H. M., Hazrat, Z., & Zhou, Z. (2022). Isthmin-A Multifaceted Protein Family. *Cells*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.3390/cells12010017>.
- Shimizu, T., Takahashi, Y., Fujita, H., & Waki, H. (2022). Pick the best of both glucose and lipid metabolism. *Journal of diabetes investigation*, 13(7), 1132–1133. <https://doi.org/10.1111/jdi.13774>.
- Valle-Rios, R., Maravillas-Montero, J. L., Burkhardt, A. M., Martinez, C., Buhren, B. A., Homey, B., Gerber, P. A., Robinson, O., Hevezi, P., & Zlotnik, A. (2014). Isthmin 1 is a secreted protein expressed in skin, mucosal tissues, and NK, NKT, and th17 cells. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 34(10), 795–801. <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0137>.

- Venugopal, S., Chen, M., Liao, W., Er, S. Y., Wong, W. S., & Ge, R. (2015). Isthmin is a novel vascular permeability inducer that functions through cell-surface GRP78-mediated Src activation. *Cardiovascular research*, 107(1), 131–142. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv142>.
- Wang, C., Xu, M., Feng, R., Zhang, L., Yin, X., Feng, R., Liang, K., & Liu, J. (2022). Serum isthmin-1 levels are positively and independently correlated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open diabetes research & care*, 10(5), e002972. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-002972>.
- Wang, J., Du, J., Ge, X., Peng, W., Guo, X., Li, W., & Huang, S. (2022). Circulating Ism1 Reduces the Risk of Type 2 Diabetes but not Diabetes-Associated NAFLD. *Frontiers in endocrinology*, 13, 890332. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.890332>.
- Wang, Y. G., Wang, T., Ding, M., Xiang, S. H., Shi, M., & Zhai, B. (2019). hsa_circ_0091570 acts as a ceRNA to suppress hepatocellular cancer progression by sponging hsa-miR-1307. *Cancer letters*, 460, 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.007>.
- Wu, Y., Liang, X., Ni, J., Zhao, R., Shao, S., Lu, S., Han, W., & Yu, L. (2021). Effect of ISM1 on the Immune Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 681240. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.681240>.
- Xiang, W., Ke, Z., Zhang, Y., Cheng, G. H., Irwan, I. D., Sulochana, K. N., Potturi, P., Wang, Z., Yang, H., Wang, J., Zhuo, L., Kini, R. M., & Ge, R. (2011). Isthmin is a novel secreted angiogenesis inhibitor that inhibits tumour growth in mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(2), 359–374. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00961.x>.
- Yoshimoto, S., Katayama, K., Suzuki, T., Dohmae, N., & Simizu, S. (2021). Regulation of N-glycosylation and secretion of Isthmin-1 by its C-mannosylation. *Biochimica et biophysica acta. General subjects*, 1865(3), 129840. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129840>.
- Yuan, B., Xian, R., Ma, J., Chen, Y., Lin, C., & Song, Y. (2012). Isthmin inhibits glioma growth through antiangiogenesis in vivo. *Journal of neuro-oncology*, 109(2), 245–252. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0910-8>.
- Zhang, Y., Chen, M., Venugopal, S., Zhou, Y., Xiang, W., Li, Y. H., Lin, Q., Kini, R. M., Chong, Y. S., & Ge, R. (2011). Isthmin exerts pro-survival

and death-promoting effect on endothelial cells through alphavbeta5 integrin depending on its physical state. *Cell death & disease*, 2(5), e153. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.37>.

Zhao, M., Banhos Danneskiold-Samsøe, N., Ulicna, L., Nguyen, Q., Voilquin, L., Lee, D. E., White, J. P., Jiang, Z., Cuthbert, N., Paramasivam, S., Bielczyk-Maczynska, E., Van Rechem, C., & Svensson, K. J. (2022). Phosphoproteomic mapping reveals distinct signaling actions and activation of muscle protein synthesis by Isthmin-1. *eLife*, 11, e80014. <https://doi.org/10.7554/eLife.80014>.

BÖLÜM 2

AFAMİN

Arş. Gör. Dr. Sevil KÖR¹

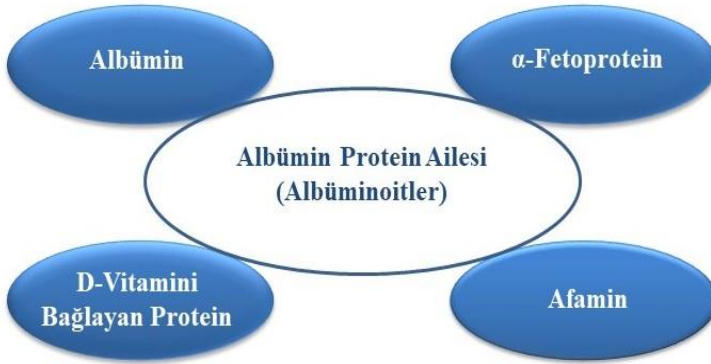
Prof. Dr. Birgül KURAL²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. sevil.kor@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0001-6935-2889

² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. bvanizorkural@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0003-0730-9660

GİRİŞ

Albümin protein ailesi (albüminoitler), vücuttaki birçok ligandın taşınmasından sorumlu olan D vitamini bağlayıcı protein, serum albümin, alfa-fetoprotein ve afaminden oluşur (Şekil 1). Bu proteinler, fizyolojik ve tıbbi olarak önemlidir (*Broussard vd., 2022; Dieplinger vd., 2015*).



Şekil 1. Albümin protein ailesi

Afamin ilk kez 1994 yılında *Lichtenstein vd. (2014)* tarafından tanımlanmıştır. Afamin, başlıca karaciğerde sentezlenen bir hepatokin olarak nitelendirilmektedir (*Chen vd., 2022*). Afaminin vücut sıvılarında E vitamini taşınımından potansiyel olarak sorumlu olduğu ve E vitamini için spesifik bir bağlayıcı protein olduğu vurgulanmaktadır (*Varga vd., 2018*). E vitamini terimi, benzer biyolojik ve kimyasal özelliklere sahip bitkiler tarafından sentezlenen bir grup lipofilik molekül (α , β , γ ve δ -tokoferol ve α , β , γ ve δ -tokotrienol) için yaygın olarak kullanılır. En çok çalışılan E vitamini formları, insanlarda en bol bulunan E vitamini formları oldukları için α -tokoferol ve γ -tokoferoldür. Afamin α ve γ -tokoferol için bağlama bölgelerine sahiptir (*Juhász vd, 2022; Stakhneva vd., 2022*). Afamin molekülü başına E vitamini için maksimum 18 bağlanma bölgesi olduğu raporlanmıştır (*Dieplinger vd., 2015*).

1. AFAMİN SENTEZİ, YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

İnsanlarda kromozom 4q11-q13 üzerinde yer alan genler tarafından kodlanan, albümin protein ailesinin üyesi olan afamin (α -albümin) esasen karaciğer tarafından sentezlenmektedir (*Juhász vd., 2022; Pitkänen vd., 2021*). Afaminin öncül yapısında 21 amino asitlik bir lider peptit bulunur. Olgun protein 578 amino asitten oluşur. İnsan afamin proteini 87 kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Karbohidrat içeriği %15'dir (*Li vd., 2022; Kollerits vd., 2017; Dieplinger vd., 2015*). Albümin ile %55 amino asit dizisi benzerliği (%34 özdeşlik) gösterir. Triptofandan yoksundur (*Dieplinger vd., 2015*).

Karaciğerde sentezlenen afamin, ilgili ekstrasvasküler sıvılara dağıtılmak üzere kana salgılanır (*Hubalek vd., 2014*). Kan dolaşımındaki afamin miktarı, kısmen yüksek yoğunluklu lipoprotein subfraksiyonları içeren apolipoprotein A-I (ApoA1) ile ilişkilidir (*Zasada vd., 2019*). Afaminin %13'ünün dolaşımdaki lipoproteinlere, kısmen yüksek dansiteli lipoproteine (HDL) ve tercihen küçük-yoğun HDL parçacıklarına bağlı olduğu ifade edilmiştir (*Juhász vd., 2022*).

Afamin, insan yumurtalık foliküllerinde, seminal sıvılarda, beyin omurilik sıvısında ve plazma gibi biyolojik sıvılarda bulunmaktadır (*Juhász vd., 2022; Dieplinger vd., 2015*). Yumurtalık foliküllerinde ve beyin omurilik sıvılarında oldukça yüksektir (*Juhász vd., 2022*). Ancak bu dokularda eksprese edilen afaminin dolaşımdaki plazma afaminine katkıda bulunup bulunmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır (*Dieplinger vd., 2015*).

Sıçanlarda, afaminin karaciğer ekspresyonu doğumla başlar; yetişkin hayvanlarda yolk kesesi, fetal ve yenidoğan karaciğerinde yoğun olarak eksprese edilen α -fetoprotein aksine yetişkin karaciğerinde devam etmez. Bu nedenle, sıçanlarda afamin, α -fetoprotein yetişkin formu olarak kabul edilebilir. Sıçan afamininde altı N-glikosilasyon bölgesi bulunur (*Dieplinger vd., 2015*).

Buzağılarla yapılan çalışmada, en yüksek afamin ekspresyonunu karaciğerde, daha az oranda böbrek korteksinde tespit etmişlerdir. Ayrıca duodenum, jejunum gibi bağırsak bölmelerinde de afamin mRNA ekspresyonu gözlemişlerdir. Bunlara ilaveten, oral α -tokoferol uygulamasının afamin ekspresyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir (*Haga vd., 2015*).

Afamin oldukça stabildir, serum veya plazmada ölçülebilir ve dolaşımdaki değerleri yaş, cinsiyet, adet döngüsü, tokluk durumu veya sirkadiyen ritimlerden etkilenmez (*Kurdivova vd., 2021*). Afaminin *in vitro* stabilitesi üzerine yapılan çalışmalar, oda sıcaklığında 24 saat, 4°C'de 48 saat, -20°C ve -80°C'de en az bir yıl boyunca stabil olduğunu göstermiştir. Bu nedenle afamin tahlili rutin laboratuvar ortamında kullanım için çok uygundur ve afaminin analit stabilitesi uygun numune nakliyesine ve saklanmasına imkan verir. Referans değer çalışması, afamin konsantrasyonlarının erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermediğini ve sağlıklı kan donörlerinde yaş veya böbrek fonksiyonu ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (*Dieplinger vd., 2015*).

Kurdivova vd. (2021), ELISA yöntemi ile serum afamin düzeylerini zayıf kişilerde 50-100 mg/L civarında, obez ve diyabetiklerde ise daha yüksek bulmuşlardır. *Chen vd. (2022)* ise yine aynı yöntemle sağlıklı kontrollerde serum değerini 10.83 ± 3.24 mg/L olarak belirlemişlerdir. Büyüme hormonu afamin düzeyini arttırmaktadır (*Tan vd., 2017*).

2. AFAMİNİN FONKSİYONLARI

Afaminin fizyolojik ve patolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (*Wang vd., 2020*). Ancak hücre dışı bir E vitamini taşıyıcısı olarak hizmet ettiği bilinmektedir. Afamin E vitamininin biyoyararlanımına katkıda bulunmaktadır (*Kurdivova vd., 2021*). Spesifik α ve γ -tokoferol bağlayıcı bölgelere sahip olduğundan dolayı E vitamini metabolizmasında çok önemli bir rol oynamaktadır (*Juhász vd., 2022*). Kan beyin bariyeri endotel hücrelerinde de bulunan afamin, kan-beyin bariyeri boyunca E vitamini taşınmasını kolaylaştırmaktadır (*Abbasi vd., 2022*; *Polkowska vd., 2019*; *Kratzer vd., 2009*).

Lipoprotein sisteminin E vitamini taşımacılığının çoğunluğunun gerçekleştiği yer olduğu öne sürülmektedir (*Ward vd., 2018*). Afaminin E vitamini için yüksek bağlanma kapasitesi nedeniyle, lipoprotein sisteminin E vitamini taşınması için yeterli olmadığı durumlarda vücut sıvılarında E vitamini taşıyıcısı rolünü üstlenmektedir (*Dieplinger vd., 2015*). Böylece, lipid peroksidasyonu yolu ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna karşı rol alabilir (*Juhász vd., 2022*). Oksidatif stresle ilgili antiapoptotik hücresel süreçlerde rol oynamaktadır. Ayrıca, insülin direnci ve metabolik sendromun bazı özellikleri ile ilişkilidir (*Polkowska vd., 2019*).

Afamin nöroprotektif özellikli olup doğurganlıkta, kemik metabolizmasında/yeniden şekillenmesinde de önemli roller üstlenmektedir (*Kurdiova vd., 2021*).

Sonuç olarak, afamin, E vitamini taşıyıcılığı ve antiapoptotik ve antioksidan özellikleri ile oksidan-antioksidan dengenin muhafazasına katkı sağlamaktadır (*Ruszala vd., 2022*).

3. AFAMİNİN HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Kan afamin düzeyleri diyabet, metabolik sendrom, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, gebelik patolojileri, karaciğer hastalıkları (özellikle alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığında), polikistik over sendromu gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (*Chen 2022; Juhász vd., 2022; Ruszala vd, 2022; Nowicki vd., 2021*). Afamin düzeyinin etkilendiği bazı patolojik durumlar şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2. Afamin ve patolojik durumlar

Afamin ve inflamatuvar biyobelirteçler arasında gözlenen ilişki, afaminin bir akut faz proteini olabileceğini göstermektedir (*Pitkänen vd., 2021*). Yapılan bir çalışmada, afaminin C-reaktif protein (CRP) ve interlökin

6 gibi inflamatuvar biyobelirteçlerle negatif ilişki göstermesi onun negatif bir akut faz proteini olabileceğini düşündürmüştür (*Ward vd. 2018*).

Popülasyona dayalı çalışmaların analizi, afaminin prediyabet, insülin direnci, tip 2 diyabet prevalansı ve ayrıca ana metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 diyabet gelişimi ile yüksek oranda ilişkili olduğunu göstermiştir. Artan plazma afamin konsantrasyonları, erken bir aşamada tip 2 diyabet gelişimini gösterebilir (*Kollerits vd., 2017*).

Afamin oksidatif stres, insülin rezistansı ve obezite ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (*Cai vd., 2021*). Afamin konsantrasyonundaki 10 mg/L'lık artışın metabolik sendrom bileşenlerinde %19'luk bir artışa neden olabileceği ifade edilmiştir (*Kronenberg vd., 2014*). Obez, diyabetik olmayan hastalarda afamin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca afaminin açlık glukozu, HbA1c, yüksek hassasiyetli CRP, trigliserid, okside LDL ve küçük HDL düzeyleri ile pozitif, ortalama LDL büyüklüğü ve büyük HDL miktarı ile negatif korelasyonlar gösterdiğini gözlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda afaminin, α ve γ -tokoferol seviyelerini etkileyerek değil, insülin direncinin gelişmesi yoluyla obeziteye bağlı oksidatif stresin gelişiminde rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir (*Juhász vd., 2022*).

İnsülin tedavisi gören hastalarda afamin düzeylerinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (*Atakul vd., 2021*). *Polkowska vd. (2019,)* Tip 1 diyabetli çocuklarda afamin düzeyini kontrole göre daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca 10 yıl süre ile bu hastalıktan müzdarip olan çocuklarda, hastalık süresine bağlı olarak değişkenlik gösterse de afamin düzeyinin artış yönünde olduğunu gözlemlemişlerdir. Afamin genini aşırı eksprese eden transgenik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, hayvanların vücut ağırlıklarının, kan glukoz ve lipid değerlerinin arttığı gösterilmiştir (*Kronenberg vd. (2014)*). *Nowicki vd. (2021)*, afamin konsantrasyonu ile bel-kalça oranı, lipit birikim ürünü ve trigliserit-glukoz indeksi arasında pozitif korelasyon gözlemlemişlerdir. Ayrıca miyokard infarktüsünden sonra afamin düzeylerini düşük bulmuşlardır. Buna ilaveten, afaminin, aşırı kilo ve obezite ile ilgili antropometrik göstergelerle birlikte, miyokard infarktüsü hastalarında rekrutasyon sırasında önemli bir rol oynayabileceğini ve bu proteinin seviyelerinin terapötik bir hedef olarak değerlendirilebileceğini raporlamışlardır. *Kheiripour vd. (2021)*, metabolik sendromlu hastaların nono-kurkumin ile tedavi öncesi ve sonrası değerlerini ile karşılaştırdıklarında, afamin seviyelerinin azaldığını ve bu düzeylerin HDL-K ile negatif ilişki, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ise pozitif ilişki bulmuşlardır.

İdrarda afamin düzeyleri diyabetik nefropatinin ilerleyişini yansıtabilir (*Kaburagi vd., 2019*). Diğer taraftan *Araumi vd. (2021)*, membranöz nefropatili hastalarda idrar afamin seviyesinin diyabetik nefropatili hastalardan önemli ölçüde daha yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.

Afamin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının yaygınlığını ve görülme sıklığını tahmin etmede kullanılabilir (*Chen vd., 2022; Chang vd., 2022; Pitkänen vd., 2022*). Bu proteinin konsantrasyonu, karaciğer hasarlarını bir göstergesi olan alanin aminotransferaz gibi bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının gelişimini yansıtabilmektedir ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olayların erken belirtici olarak hizmet edebilir. Böylece bu hastalığın erken tanısına katkı sağlayarak metabolik sendrom ve ilgili hastalıkların gelişim riskini azaltabilir (*Pitkänen vd., 2021*). Bir çalışmada, metabolik olarak sağlıklı obez kişileri alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerle karşılaştırdığında afamin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş ve afaminin bu iki durumu ayırt etmede aday protein olabileceği ifade edilmiştir (*Cheng vd. 2022*).

Ailesel hiperkolesterolemili hastalarda afamin düzeyi yüksek bulunmuş ve bu artışın anormalliklere karşı koruyucu mekanizmaların bir parçası olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hastalarda, LDL aferezi HDL ve ApoA1 seviyelerini düşürmeye paralel olarak dolaşan afamin seviyelerini orta derecede azaltmaktadır (*Varga vd., 2018*). Bu arada tokoferol lipoproteinlerin en önemli antioksidanlarından biri olarak kabul edilmektedir (*Varga vd., 2018*).

Kadınlarla yapılan bir çalışmada, karotis endarterektomide plak bölgesinde afaminin önemli ölçüde arttığı, bu aterosklerotik lezyonlarda görülen afamin yüksekliğinin anti-inflamatuvar profilin göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Proteomdaki bu farklılıklara bağlı olarak, kadınların daha düşük inflamatuvar profile sahip plaklar geliştirmesine ve erkeklerden daha fazla stabiliteye sahip olduğunu düşünmüşlerdir (*Ward vd., 2018*).

Kratzer vd. (2009), serebrovasküler endotelial hücrelerde afamin ekspresyonu gözlemişlerdir. Diğer bir çalışmaya göre afamin iskemik hastalarda artmış, ancak hemorajik hastalarda azalmıştır. *Song vd. (2014)* çalışmasına göre, Alzheimer hastalığında plazma afamin düzeyi düşmektedir ve bu nedenle afamin nörolojik sorunlar için bir aday belirteç olabilir. Ayrıca, *Kitamaru vd., (2017)* plazmada bu proteinin ekspresyonun baskılandığını ve

Alzheimer hastalığının erken tanısı için bir biyobelirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. *Jiang vd. (2019)*, özellikle 65 yaş üstü kişilerde en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Parkinson hastalığında afamin proteini ekspresyon düzeyinin önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir.

Seminal sıvıda da afamin bulunmaktadır (*Nuñez-Calonge vd., 2021; Dieplinger vd., 2015*). Afamindeki genetik mutasyonun erkek kısırlığı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (*Nuñez-Calonge vd., 2021*).

Afaminin kadın doğurganlığında önemli yeri olduğu belirtilmektedir. Foliküler sıvıda bulunan afamin oosit gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamaktadır. Afamin konsantrasyonlarının, β -insan koryonik gonadotropin, insan plasental laktojeni ve serbest östriol gibi gebelik belirteçleri ile korelasyon gösterdiği, gebelik komplikasyonu gösteren bayanlarda serum afamin konsantrasyonunun yüksek olduğu belirtilmiştir (*Hubalek vd., 2014*). Ayrıca serum afamin düzeylerinin, karmaşık olmayan gebelikler sırasında doğrusal olarak arttığını ancak plasental afamin ekspresyonu belirlenemediği için dolaşımdaki afaminin anne kaynaklı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (*Hubalek vd., 2014*). Ayrıca, hamileliğe bağlı hormonal değişikliklerin afamin düzeyinin artışına neden olduğu raporlanmıştır (*Ruszala vd. 2022*).

Hamilelik sırasında solunumsal, kardiyovasküler, hematolojik ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında değişiklikler görülebilmektedir. Bu esnada fetal büyüme için yeterli perfüzyon ve oksijenasyon gerekli olduğundan dolayı kalp debisi ve kan hacmi artarken sistemik vasküler direnç azalır (*Erol vd., 2021*). Hamilelik genellikle artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile karakterizedir (*Hubalek vd., 2014*). Plasenta kaynaklı mitokondriyal aktivite nedeniyle reaktif oksijen türleri üretimi ve dolayısıyla oksidatif stres artar (*Erol vd., 2021*). Düzensiz trofoblast gelişimiyle ilgili kontrol edilemeyen oksidatif stres, hipertansif bozukluklar, fetal büyüme geriliği gibi obstetrik yani gebelik ile ilgili komplikasyonlar gelişebilir (*Erol vd., 2021; Hubalek vd., 2014*). E Vitamini, reaktif oksijen türleri etkisi ile gelişen lipid peroksidasyonunu engelleyen önemli bir vitamindir (*Erol vd., 2021*). Bu vitamin, gebe kalma anından, hamilelik sırasında, bebeğin doğum sonrası gelişimi boyunca ve yaşamın erken evrelerinde başlıca lipofilik antioksidan olarak kabul edilir (*Hubalek vd., 2014*).

Wang vd. (2021), çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucu, anne yaşı, erken gebelik afamin düzeyi, trigliseritler ve trombosit/lenfosit oranının gestasyonel diyabet için bağımsız risk faktörleri olduğunu

göstermiştir. Bu parametreler birlikte değerlendirildiğinde gebelik diyabetinin tahmini, erken tanısı ve müdahalesi için faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir. Gebelikte ortaya çıkan preeklemside plasentada sorunlar gelişir ve multisistem, maternal vasküler endotel disfonksiyonu ve mikroanjiyopati ile sonuçlanabilir. Yüksek oksidatif stres preeklemsinin bir özelliğidir. Afamin, E vitamininin hızla tüketildiği yerlere daha fazla antioksidan E vitamini taşımak için telafi edici bir mekanizma ile katkı sağlayabilir. Yüksek afamin konsantrasyonu (14 haftaya kadar) anormallikle ilişkili olabilmektedir (*Uchida vd., 2021*). Bu nedenle, afamin preeklemsinin erken evrelerinde bir biyobelirteç olabilir (*Köninger vd., 2018*). Diğer taraftan *Çalışkan vd. (2021)*, ikinci üç aylık dönemde olan preeklemsik kadınlarda afamin düzeyini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca ikinci üç aylık dönem serum afamin düzeyi 96.2 ng/mL ve gebelerde pre-elemlpsi riski 28.6 kat daha yüksek olduğu, serum afamininin preelemlpsi gelişimini % 66.67 hassasiyet ve % 93.48 özgüllük ile yansıttığını ifade etmişlerdir.

Gebelikte, artan gebelik yaşı insülin rezistansı (IR) şiddetini artırır (*Cai vd., 2021*). En sık görülen gebelik komplikasyonlarından biri olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ve sonrasında hem anne hem de fetal bebek sonuçlarını etkiler. Afamin seviyelerinin bebeklerin glisemik kontrol durumundan bağımsız olarak riski tahmin edebileceği ve fetüslerin patogenezeine dair fikir verebileceği belirtilmektedir (*Atakul vd., 2021*). İlk üç aylık gebelik döneminde afamin düzeyleri yükselmektedir ve GDM gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle artan afamin düzeyi GDM için bir biyobelirteç olabilir (*Tramontana vd., 2018; Köninger vd., 2018; Eroğlu vd., 2021*). Afamin, oksidatif strese bağılı olan GDM'nin altında bulunan patofizyolojik anahtar mekanizması olan IR'yi gösterir. Bu çalışmanın sonuçları, hamilelikte patolojik glukoz metabolizması için yeni bir biyobelirtecini umut verici bir rolünü göstermektedir (*Köninger vd., 2018*).

Zasada vd. (2019), bronkopulmoner displazili bebeklerin kordon kanında afamin düzeyini düşük bulmuşlardır. Kordon kanındaki afamin ve ApoA1 düzeyinin azalmasının, tokoferole bağılı olarak prematüre bebeklerin yaşamının başlangıcında mevcut olan oksidatif hasarı nötralize etme potansiyelinin daha düşüklüğü, kronik akciğer hasarına yakalanma riskini arttırabileceği sonucuna varmışlardır.

Kim vd. (2013), yaptıkları çalışma ile, daha önce kemik kaynaklı olmayan ve preosteoblast migrasyonunu uyaran bir kenetlenme faktörü olarak tanımlanan afaminin osteoklastogenezi ve *in vitro* kemik rezorpsiyonunu

arttırdığını ortaya koymuşlardır. Afaminin yüksek kemik oluşumuna katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ek olarak, Gi-bağı reseptör ve kalsiyum kalmodulin bağımlı kinaz yoluyla azalmış hücre içi cAMP seviyelerinin, afaminin osteoklastlar üzerindeki etkilerine aracılık ettiğini bulmuşlardır.

Kim vd. (2012) fare kemik iliğindeki afamin konsantrasyonunun fare serumundakinden yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca afaminin kemotaktik etkilerini Akt sinyal yolu ile gerçekleştirdiğini ancak afaminin kemotatik etkilerinin değişken E vitamini konsantrasyonuna bağlı olarak önemli ölçüde farklı olmadığını belirtmişlerdir.

Köninger vd. (2014) çalışmasına göre, polikistik over sendromunda afamin seviyelerinin yüksekliği ve homeostatik model değerlendirme-insülin direnci (HOMA-IR), açlık glukozu, vücut kitle indeksi, serbest testosteron indeksi ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin ile anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Yüksek afamin değerleri, insülin rezistansı ile güçlü bir şekilde ilişkili ve obeziteden bağımsız olarak polikistik over sendromlu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı göstergesi sunan oksidatif stres ve inflamasyon durumunu gösterebileceği vurgulanmıştır.

Afamin, yumurtalık kanseri, papiller tiroid karsinomu, kolanjiokarsinom ve endometriozis için potansiyel bir yeni serum belirteçidir (*Pitkänen vd., 2021*). *Melmer vd. (2012)*, over kanserli hastalarda afamin düzeyinin azaldığını ancak tümör cerrahisi ve kemoterapi sonrası sağlıklı bireylerin değerlerine geri döndüğünü, plazma afamin konsantrasyonlarının tedavi ve sağkalıma yanıt ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. *Chang vd. (2020)*, afaminin sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerlerini hepatoselüler karsinom için %58.1 ve %87.7, kolanjiokarsinom için %83.1 ve %61.7 bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada akciğer metastazları olan papiller tiroid karsinom hastalarının serumunda afaminin azaldığı tespit edilmiştir (*Song vd, 2013*). Mide kanseri olan hastaların serum afamin düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (*Humphries vd., 2014*). Benzer şekilde *Punno vd. 2012*'de gastrik kanserli hastalarda düşük afamin seviyesi bulmuşlar ve afaminin gastrik kanser için aday biyobelirteç olduğunu raporlamışlardır. Diğer taraftan, *Choi vd., (2013)* kolorektal karsinomlu hastalarda afaminin azaldığını gözlemişlerdir. *Wang vd. (2020)*, meme kanserli hastalarla yaptıkları çalışma sonuçlarına göre, afaminin prognostik değeri olmadığını ifade etmişlerdir.

SONUÇ

Albüminoit sınıfından olan afamin, E vitamini bağlayabilen, akut faz proteini olan glikoprotein yapılı bir hepatokindir. Literatürde, bazı hastalıklarla ilişkisi belirlenmiş olup, son yıllarda afaminle ilgili çalışmalara ağırlık verilmiştir. Bu derlemenin önemli bir protein olan afamin ile ilgili çalışmalara ışık tutabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

- Abbasi, D. A., Nguyen, T. T. A., Hall, D. A., Robertson-Dick, E., Berry-Kravis, E., & Cologna, S. M. (2022). Correction to: Characterization of the Cerebrospinal Fluid Proteome in Patients with Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome. *Cerebellum (London, England)*, 21(1), 99–100. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01321-z>
- Araumi, A., Osaki, T., Ichikawa, K., Kudo, K., Suzuki, N., Watanabe, S., Watanabe, M., & Konta, T. (2021). Urinary and plasma proteomics to discover biomarkers for diagnosing between diabetic nephropathy and minimal change nephrotic syndrome or membranous nephropathy. *Biochemistry and biophysics reports*, 27, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101102>
- Atakul, N., Atamer, Y., Selek, Ş., Kılıç, B. S., & Unal, F. (2021). Novel metabolic marker Afamin: A predictive factor for Large-for-Gestational-Age (LGA) fetus estimation in pregnancies with gestational diabetes mellitus?. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 50(10), 102201. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102201>
- Broussard, E. M., Rodriguez, Z. B., & Austin, C. C. (2022). Evolution of the albumin protein family in reptiles. *Molecular phylogenetics and evolution*, 169, 107435. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2022.107435>
- Cai, Z., Yang, Y., & Zhang, J. (2021). Hepatokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and the subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 26(6), 517–531. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1928754>
- Chang, T. T., & Ho, C. H. (2020). Plasma proteome atlas for differentiating tumor stage and post-surgical prognosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *PloS one*, 15(8), e0238251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238251>
- Chen, S., Liu, Z., Cen, L., Wang, J., Zhang, J., Zhang, X., & Xu, C. (2022). Association Between Serum Afamin Levels with Nonalcoholic Associated Fatty Liver Disease. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 7175108. <https://doi.org/10.1155/2022/7175108>

- Cheng, Q., Yuan, X., Lin, S., Zhao, Y., Wang, H., Zhu, F., Wang, Y., Xu, T., Wu, J., Wang, K., Zhang, J., Sun, X., Li, C., Liang, H., Fang, L., & Xue, B. (2022). Serum proteome profiling reveals differentially expressed proteins between subjects with metabolically healthy obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of proteomics*, 260, 104556. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104556>
- Choi, J. W., Liu, H., Shin, D. H., Yu, G. I., Hwang, J. S., Kim, E. S., & Yun, J. W. (2013). Proteomic and cytokine plasma biomarkers for predicting progression from colorectal adenoma to carcinoma in human patients. *Proteomics*, 13(15), 2361–2374. <https://doi.org/10.1002/pmic.201200550>
- Çalışkan, C. S., Celik, S., & Avcı, B. (2021). Is afamin a potential early biomarker for subsequent development of preeclampsia? A nested case-control study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(12), 2006–2011. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1818201>
- Dieplinger, H., & Dieplinger, B. (2015). Afamin--A pleiotropic glycoprotein involved in various disease states. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 446, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.010>
- Eroğlu, H., Örgül, G., Tonyalı, N. V., Biriken, D., Polat, N., Yücel, A., Yazihan, N., & Şahin, D. (2021). The Role of Afamin and Other Trace Elements in the Prediction of GDM: a Tertiary Center Experience. *Biological trace element research*, 199(12), 4418–4422. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02559-0>
- Erol, S. A., Tanacan, A., Anuk, A. T., Tokalioglu, E. O., Biriken, D., Keskin, H. L., Moraloglu, O. T., Yazihan, N., & Sahin, D. (2021). Evaluation of maternal serum afamin and vitamin E levels in pregnant women with COVID-19 and its association with composite adverse perinatal outcomes. *Journal of medical virology*, 93(4), 2350–2358. <https://doi.org/10.1002/jmv.26725>
- Haga, S., Nakano, M., Ishizaki, H., Roh, S. G., & Katoh, K. (2015). Expression of α -tocopherol-associated genes and α -tocopherol accumulation in Japanese Black (Wagyu) calves with and without α -tocopherol supplementation. *Journal of animal science*, 93(8), 4048–4057. <https://doi.org/10.2527/jas.2015-9106>

- Hubalek, M., Buchner, H., Mörtl, M. G., Schlembach, D., Huppertz, B., Firulovic, B., Köhler, W., Hafner, E., Dieplinger, B., Wildt, L., & Dieplinger, H. (2014). The vitamin E-binding protein afamin increases in maternal serum during pregnancy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 434(100), 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.03.036>
- Humphries, J. M., Penno, M. A., Weiland, F., Klingler-Hoffmann, M., Zuber, A., Boussioutas, A., Ernst, M., & Hoffmann, P. (2014). Identification and validation of novel candidate protein biomarkers for the detection of human gastric cancer. *Biochimica et biophysica acta*, 1844(5), 1051–1058. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.018>
- Jiang, R., Rong, C., Ke, R., Meng, S., Yan, X., Ke, H., & Wu, S. (2019). Differential proteomic analysis of serum exosomes reveals alterations in progression of Parkinson disease. *Medicine*, 98(41), e17478. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017478>
- Juhász, I., Ujfalusi, S., Seres, I., Lőrincz, H., Varga, V. E., Paragh, G., Jr, Somodi, S., Harangi, M., & Paragh, G. (2022). Afamin Levels and Their Correlation with Oxidative and Lipid Parameters in Non-diabetic, Obese Patients. *Biomolecules*, 12(1), 116. <https://doi.org/10.3390/biom12010116>
- Kaburagi, Y., Takahashi, E., Kajio, H., Yamashita, S., Yamamoto-Honda, R., Shiga, T., Okumura, A., Goto, A., Fukazawa, Y., Seki, N., Tobe, K., Matsumoto, M., Noda, M., & Unoki-Kubota, H. (2019). Urinary afamin levels are associated with the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*, 147, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.034>
- Kheiripour, N., Khodamoradi, Z., Ranjbar, A., & Borzouei, S. (2021). The positive effect of short-term nano-curcumin therapy on insulin resistance and serum levels of afamin in patients with metabolic syndrome. *Avicenna journal of phytomedicine*, 11(2), 146–153.
- Kim, B. J., Lee, Y. S., Lee, S. Y., Park, S. Y., Dieplinger, H., Yea, K., Lee, S. H., Koh, J. M., & Kim, G. S. (2013). Afamin stimulates osteoclastogenesis and bone resorption via Gi-coupled receptor and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) pathways. *Journal of endocrinological investigation*, 36(10), 876–882. <https://doi.org/10.3275/8975>
- Kim, B. J., Lee, Y. S., Lee, S. Y., Park, S. Y., Dieplinger, H., Ryu, S. H., Yea, K., Choi, S., Lee, S. H., Koh, J. M., & Kim, G. S. (2012). Afamin

- secreted from nonresorbing osteoclasts acts as a chemokine for preosteoblasts via the Akt-signaling pathway. *Bone*, 51(3), 431–440. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.06.015>
- Kollerits, B., Lamina, C., Huth, C., Marques-Vidal, P., Kiechl, S., Seppälä, I., Cooper, J., Hunt, S. C., Meisinger, C., Herder, C., Kedenko, L., Willeit, J., Thorand, B., Dähnhardt, D., Stöckl, D., Willeit, K., Roden, M., Rathmann, W., Paulweber, B., Peters, A., ... Kronenberg, F. (2017). Plasma Concentrations of Afamin Are Associated With Prevalent and Incident Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis in More Than 20,000 Individuals. *Diabetes care*, 40(10), 1386–1393. <https://doi.org/10.2337/dc17-0201>
- Köninger, A., Enekwe, A., Mach, P., Andrikos, D., Schmidt, B., Frank, M., Birdir, C., Kimmig, R., Gellhaus, A., & Dieplinger, H. (2018). Afamin: an early predictor of preeclampsia. *Archives of gynecology and obstetrics*, 298(5), 1009–1016. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4897-z>
- Köninger, A., Edimiris, P., Koch, L., Enekwe, A., Lamina, C., Kasimir-Bauer, S., Kimmig, R., & Dieplinger, H. (2014). Serum concentrations of afamin are elevated in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine connections*, 3(3), 120–126. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0053>
- Kratzer, I., Bernhart, E., Wintersperger, A., Hammer, A., Walzl, S., Malle, E., Sperk, G., Wietzorrek, G., Dieplinger, H., & Sattler, W. (2009). Afamin is synthesized by cerebrovascular endothelial cells and mediates alpha-tocopherol transport across an in vitro model of the blood-brain barrier. *Journal of neurochemistry*, 108(3), 707–718. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05796.x>
- Kronenberg, F., Kollerits, B., Kiechl, S., Lamina, C., Kedenko, L., Meisinger, C., Willeit, J., Huth, C., Wietzorrek, G., Altmann, M. E., Thorand, B., Melmer, A., Dähnhardt, D., Santer, P., Rathmann, W., Paulweber, B., Koenig, W., Peters, A., Adham, I. M., & Dieplinger, H. (2014). Plasma concentrations of afamin are associated with the prevalence and development of metabolic syndrome. *Circulation. Cardiovascular genetics*, 7(6), 822–829. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.113.000654>
- Kurdiova, T., Balaz, M., Kovanicova, Z., Zemkova, E., Kuzma, M., Belan, V., Payer, J., Gasperikova, D., Dieplinger, H., Ukropcova, B., & Ukropec, J. (2021). Serum Afamin a Novel Marker of Increased

- Hepatic Lipid Content. *Frontiers in endocrinology*, 12, 670425. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.670425>
- Li, Q., Li, C., Jin, J., Shen, Y., & Wang, M. (2022). Clinical Significance of Neuregulin 4, Afamin, and SERPINB1 in Gestational Diabetes Mellitus and Their Relationship with Insulin Resistance. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2022, 2829662. <https://doi.org/10.1155/2022/2829662>
- Lichenstein, H. S., Lyons, D. E., Wurfel, M. M., Johnson, D. A., McGinley, M. D., Leidli, J. C., Trollinger, D. B., Mayer, J. P., Wright, S. D., & Zukowski, M. M. (1994). Afamin is a new member of the albumin, alpha-fetoprotein, and vitamin D-binding protein gene family. *The Journal of biological chemistry*, 269(27), 18149–18154
- Melmer, A., Fineder, L., Lamina, C., Kollerits, B., Dieplinger, B., Braicu, I., Sehoul, J., Cadron, I., Vergote, I., Mahner, S., Zeimet, A. G., Castillo-Tong, D. C., Ebenbichler, C. F., Zeillinger, R., & Dieplinger, H. (2013). Plasma concentrations of the vitamin E-binding protein afamin are associated with overall and progression-free survival and platinum sensitivity in serous ovarian cancer--a study by the OVCAD consortium. *Gynecologic oncology*, 128(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.032>
- Nowicki, G. J., Ślusarska, B., Polak, M., Naylor, K., & Kocki, T. (2021). Relationship between Serum Kallistatin and Afamin and Anthropometric Factors Associated with Obesity and of Being Overweight in Patients after Myocardial Infarction and without Myocardial Infarction. *Journal of clinical medicine*, 10(24), 5792. <https://doi.org/10.3390/jcm10245792>
- Núñez-Calonge, R., Cortes, S., Caballero Peregrín, P., Gutierrez Gonzalez, L. M., & Kireev, R. (2021). Seminal Plasma and Serum Afamin Levels Are Associated with Infertility in Men with Oligoasthenoteratozoospermia. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(5), 1498–1506. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00436-8>
- Pitkänen, N., Finkenstedt, A., Lamina, C., Juonala, M., Kähönen, M., Mäkelä, K. M., Dieplinger, B., Viveiros, A., Melmer, A., Leitner, I., Kedenko, L., Seppälä, I., Viikari, J. S. A., Mueller, T., Kronenberg, F., Paulweber, B., Lehtimäki, T., Zoller, H., Raitakari, O. T., & Dieplinger, H. (2021). Afamin predicts the prevalence and incidence

- of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 60(2), 243–251. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0837>
- Polkowska, A., Pasierowska, I. E., Paśławska, M., Pawluczuk, E., & Bossowski, A. (2019). Assessment of Serum Concentrations of Adropin, Afamin, and Neudesin in Children with Type 1 Diabetes. *BioMed research international*, 2019, 6128410. <https://doi.org/10.1155/2019/6128410>
- Penno, M. A., Klingler-Hoffmann, M., Brazzatti, J. A., Boussioutas, A., Putoczki, T., Ernst, M., & Hoffmann, P. (2012). 2D-DIGE analysis of sera from transgenic mouse models reveals novel candidate protein biomarkers for human gastric cancer. *Journal of proteomics*, 77, 40–58. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.07.002>
- Ruszała, M., Niebrzydowska, M., Pilszyk, A., Kimber-Trojnar, Ż., Trojnar, M., & Leszczyńska-Gorzelak, B. (2021). Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11578. <https://doi.org/10.3390/ijms222111578>
- Song, F., Poljak, A., Kochan, N. A., Raftery, M., Brodaty, H., Smythe, G. A., & Sachdev, P. S. (2014). Plasma protein profiling of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease using iTRAQ quantitative proteomics. *Proteome science*, 12(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-12-5>
- Song, H. J., Xue, Y. L., Qiu, Z. L., & Luo, Q. Y. (2013). Comparative serum proteomic analysis identified afamin as a downregulated protein in papillary thyroid carcinoma patients with non-131I-avid lung metastases. *Nuclear medicine communications*, 34(12), 1196–1203. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000001>
- Stakhneva, E. M., Kashtanova, E. V., Polonskaya, Y. V., Striukova, E. V., Shramko, V. S., Sadovski, E. V., Kurguzov, A. V., Murashov, I. S., Chernyavskii, A. M., & Ragino, Y. I. (2022). The Search for Associations of Serum Proteins with the Presence of Unstable Atherosclerotic Plaque in Coronary Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 12795. <https://doi.org/10.3390/ijms232112795>
- Tan, S. H., Lee, A., Pascovici, D., Care, N., Birzniece, V., Ho, K., Molloy, M. P., & Khan, A. (2017). Plasma biomarker proteins for detection of human growth hormone administration in athletes. *Scientific reports*, 7(1), 10039. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09968-7>

- Tramontana, A., Dieplinger, B., Stangl, G., Hafner, E., & Dieplinger, H. (2018). First trimester serum afamin concentrations are associated with the development of pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 476, 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.031>
- Uchida, Y., Higuchi, T., Shiota, M., Kagami, S., Saigusa, D., Koshiba, S., Yasuda, J., Tamiya, G., Kuriyama, S., Kinoshita, K., Yaegashi, N., Yamamoto, M., Terasaki, T., & Sugawara, J. (2021). Identification and Validation of Combination Plasma Biomarker of Afamin, Fibronectin and Sex Hormone-Binding Globulin to Predict Pre-eclampsia. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 44(6), 804–815. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-01043>
- Wang, X., Zheng, X., Yan, J., Xu, R., Xu, M., Zheng, L., Xu, L., & Lin, Z. (2021). The Clinical Values of Afamin, Triglyceride and PLR in Predicting Risk of Gestational Diabetes During Early Pregnancy. *Frontiers in endocrinology*, 12, 723650. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.723650>
- Wang, Z., Ji, C., Han, Q., Wang, Z., & Huang, Y. (2022). Data-Independent Acquisition-Based Serum Proteomic Profiling of Adult Moyamoya Disease Patients Reveals the Potential Pathogenesis of Vascular Changes. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 72(12), 2473–2485. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02092-w>
- Wang, W. K., Tsai, C. H., Liu, Y. W., Lai, C. C., Huang, C. C., & Sheen-Chen, S. M. (2020). Afamin expression in breast cancer. *Asian journal of surgery*, 43(7), 750–754. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.09.014>
- Ward, L. J., Olausson, P., Li, W., & Yuan, X. M. (2018). Proteomics and multivariate modelling reveal sex-specific alterations in distinct regions of human carotid atheroma. *Biology of sex differences*, 9(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0217-3>
- Varga, V. E., Lőrincz, H., Szentpéteri, A., Juhász, L., Seres, I., Paragh, G., Jr, Balla, J., Paragh, G., & Harangi, M. (2018). Changes in serum afamin and vitamin E levels after selective LDL apheresis. *Journal of clinical apheresis*, 33(5), 569–575. <https://doi.org/10.1002/jca.21636>
- Zasada, M., Suski, M., Bokinić, R., Szwarc-Duma, M., Borszewska-Kornacka, M. K., Madej, J., Bujak-Giżycka, B., Madetko-Talowska, A., Revhaug, C., Baumbusch, L. O., Saugstad, O. D., Pietrzyk, J. J., &

Kwinta, P. (2019). Comparative two time-point proteome analysis of the plasma from preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Italian journal of pediatrics*, 45(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0676-0>

BÖLÜM 3

MONOSODYUM GLUTAMAT'IN ORGANLAR VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ: LİTERATÜR İNCELEMESİ

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

Günümüzde yaşam tarzı değişiklikleri ve çalışan nüfustaki hızlı artışa bağlı olarak besin değerleri düşük hazır gıdaların tüketimi giderek artmaktadır (Bhoge, 2015; Rahimi vd., 2019). Gıda katkı maddesi, tek başına bir gıda olarak tüketilmeyen ve besleyici değeri olsun ya da olmasın, gıdaya kasıtlı olarak ilave edilen herhangi bir madde anlamına gelir (Nguyen vd., 2020). Son yıllarda, ülkemizde ve dünyada gıda katkı maddeleri ile kimyasal olarak işlenmiş gıdaların düzenli tüketimi önemli ölçüde artmıştır. Bu tür maddeler, belirli yiyeceklere karşı bağımlılığı tetiklemiştir (Chazelas vd., 2020; Schulte vd., 2015).

Gıda katkı maddeleri kullanım amaçlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Gıda katkı maddeleri içerisinde yer alan lezzet artırıcı maddeler, gıda üretim sanayinde en önemli ve en ağırlıklı grubu oluşturmaktadır. Lezzet arttırıcılar, tek başına kullanıldığında bir tada sahip olmamasına rağmen gıdalara eklendiğinde gıdaların lezzetini arttıran ve lezzet veren maddelerdir (Saltmarsh ve Insall, 2013). En yaygın kullanılan gıda katkı maddelerinden şüphesiz en dikkat çekici olanı gıdalara lezzet vermek amacıyla kullanılan Monosodyum Glutamat (MSG, E 621)'tir (McCabe ve Rolls, 2007). Günlük ortalama MSG tüketimi, Amerika ve Avrupa'da 1 g iken gelişmekte olan ülkelerde 0,3-1 gr/gündür (Metcalf vd., 2003; Geha vd., 2000). Çin tuzu olarak da bilinen MSG, hazır çorbalarda, baharat karışımlarında, soslarda, salatalarda, etlerde, dondurulmuş gıdalarda, cipslerde ve atıştırmalıklarda lezzet arttırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Zanfirescu, 2019; Airaodion vd., 2019).

MSG vücutta doğal olarak fazla bulunan esansiyel olmayan aminoasitlerden biri olan L-Glutamik asitin sodyum tuzudur (Ataseven vd., 2016). MSG'deki glutamat, gıda proteinlerinde bulunan doğal glutamattan kimyasal olarak ayırt edilemez ve aynı şekilde metabolize olur (Rogers ve Blundell, 1990). ABD Gıda ilaç dairesi MSG'yi genellikle güvenli kabul edilir (GRAS) olarak sınıflandırmıştır. Lezzet arttırıcı gıda katkı maddelerinin, gıdalardaki kullanım miktarı, toplum sağlığı açısından önemlidir. FAO/WHO 1970 yılında MSG'nin günlük alım miktarını (ADI) vücut ağırlığı başına 120 mg/kg olarak belirlemiştir. Ancak 2017'de EFSA tarafından MSG'nin güvenilirliği tekrar değerlendirilerek günlük tüketimi vücut ağırlığı başına 30 mg/kg şeklinde yeniden düzenlenmiştir (Mortensen vd., 2017). Renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışındaki gıda katkı tebliği (Türk

Gıda Kodeksi Yönetmeliği' ne göre, MSG'nin gıda ile birlikte veya tek başına kullanım sınırı 10 g/kg dır.

Yapılan çalışmalar, MSG'nin çeşitli organları hedef alan farklı zararlı etkilerini ortaya koymuştur (Çakmakçı ve Salık, 2022). Son yıllarda yapılan birçok deneysel çalışmada MSG'nin merkezi sinir sistemi ve retina (Abass ve El-Haleem, 2011; Bölükbaş ve Öznurlu, 2023a; Espinar vd., 2000; Hashem vd., 2012; Bölükbaş ve Öznurlu, 2023b; Narayanan vd., 2010; Bölükbaş ve Öznurlu, 2021), immun sistem (Bölükbaş ve Öznurlu, 2022, Pavlovic vd., 2007), sindirim ve boşaltım sistemi (Ateya vd., 2016; Doaa A. El-Morsi vd., 2019; El-Beltagy, 2016; Sharma vd., 2014) üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca MSG'nin alerjik astım, baş ağrısı, ürtiker, atopik dermatit, nöropati, ventriküler aritmi, ödem, rinit, ve abdominal rahatsızlıklarda dahil olmak üzere çok sayıda duruma neden olabileceği bildirilmiştir (Wilson, 2005; Woods vd., 1998; Williams ve Woessner, 2009).

1.MSG'NİN GENEL ÖZELLİKLERİ

MSG, Karl Heinrich Leopold Ritthausen 1866'da tanımlanmıştır. 1908 yılından itibaren umami lezzetinin temel kaynağı olan ve Japonyada "Ajinomoto" adıyla bilinen MSG'nin üretimine başlanmıştır. Lezzeti arttırarak daha fazla yemek yeme isteği uyandırdığı bildirilmiştir (Nguyen vd., 2020; Kazmi vd., 2017). MSG, gıdalara bilimsel açıdan, tatlı, tuzlu, ekşi ve acı'nın yanında beşinci tat olarak kabul edilen "umami" olarak isimlendirilen farklı bir tat katmaktadır (Kurihara, 2015).

Monosodyum glutamat (MSG) glutamik asitin sodyum tuzudur (El-Mawla ve Osman, 2011). Moleküler formülü $C_5H_8NNaO_4$ şeklindedir. Kokusuz kristal toz halinde bulunan MSG, 169.111 g/mol molar kütleyle sahip olup, 225°C' de erir ve 5-8 pH'da maksimum reaksiyon gösterir (Löligler, 2000; Rogers ve Blundell, 1990).

1.1. MSG'nin Günlük Hayatımızdaki Yeri ve Sağlık Üzerindeki Etkileri

MSG ülkemizde ve dünyada mevzuatlara uygun ve lezzet verici olarak gıdalarda kullanılabilen bir gıda katkı maddesidir. MSG'nin kullanımı bazı insanlarda "Çin Restoranı Sendromu (CRS)" olarak tanımlanan nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, ödem, yüzde kızarıklık ve terleme gibi yan etkilere sebep olabilmektedir (Hashem vd., 2012). CRS olarak bilinen MSG hassasiyeti, düzensiz kalp atışları ve boyunda, sırtta, bacak ve kollarda yayılan

uyuşma hissi septomlarını içerir (Geha vd., 2000; Appaiah, 2010). MSG tüketiminin ilerleyen zamanlarda insanlarda diyabet, obezite ve Alzheimer v.b. hastalıkların görülmesinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir (Špolcová vd., 2015; Madhavadas vd., 2014).

İnsanlar üzerinde MSG'nin kilo alımı üzerine etkilerini göstermek amacıyla Çin'de 752 sağlıklı denek ile bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılanlar yemeklerini genellikle evde hazırlayan kişilerden seçilerek, hazırlanan yemeklere ilave edilen MSG miktarlarının takibi kolaylaştırılmıştır. Çalışma sonucunda MSG kullananların, kullanmayanlara göre daha yüksek ağırlıkta oldukları, bunun sonucu olarak MSG'nin kilo artışına sebep olabileceği bildirilmiştir. (He vd., 2008). Amerika Birleşik Devletleri, Meksika ve Kanada gibi bazı ülkelerde obezite ile ilgili artan endişeler nedeniyle MSG yasaklanmıştır (Kazmi vd., 2017).

Daha önceki çalışmalar, MSG'nin çok düşük dozlarının (iki hafta boyunca 0.6 ve 1.6 mg/g vücut ağırlığı veya üç hafta boyunca 100-500 mg/kg vücut ağırlığı) insan ve deney hayvanları üzerinde zararlı etkilere sahip olduğunu bildirmiştir (Zanfirescu vd., 2019; Biodun ve Biodun, 1993; Solomon vd., 2015). Savcheniuk vd., (2014), farelerde MSG'nin neden olduğu obezite üzerine probiyotiklerin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, probiyotiklerin MSG'nin neden olduğu obezite gelişimini önlediğini ve lipid metabolizmasını iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca MSG'nin artan saldırganlık, azalan lokomotor aktivite ve kas gücü kaybı gibi davranışsal ve fizyolojik değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (Campos- Sepúlveda vd., 2009).

2. MONOSODYUM GLUTAMAT'IN ORGANLAR VE SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

MSG'nin insan sağlığı üzerindeki etkileri ve güvenli kullanımı 1970'lerin başından beri tartışmalı bir konu olmuştur. MSG'nin organlar ve sistemler üzerine etkilerini belirlemek amacıyla birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda MSG'nin merkezi sinir sistemi üzerine etkileri incelenmiş, deney hayvanlarında hipokampus ve korteksin çeşitli kısımlarında, retina, arkuat çekirdek ve optik sinirde dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (Chambille ve Serviere, 1993; Beas-Zárate vd., 2002; Olney, 1969a; Olney, 1969b). Monosodyum Glutamatın rat ve farelerde serbest radikallerin oluşumuna, endonükleazların, fosfolipazların ve proteazların aktivasyonuna, genotoksositeye ve apoptotik programların

aktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (Goldsmith, 2000; Farombi ve Onyema, 2006). Ayrıca beyin hasarı, retina dejenerasyonu ve karaciğer toksisitesi gibi vücut organları üzerinde zararlı etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Foran vd., 2017, Zanfırescu vd., 2019).

Yapılan çalışmalar, MSG'nin gebe hayvanlara enjekte edilmesi durumunda plasentayı geçip fetüse ulaşabileceğini göstermiştir (Toth vd., 1987). Bazı çalışmalar MSG'nin çeşitli organlar üzerinde oksidatif etkileri olduğunu (Anbarkeh vd., 2019) ve belirli kanserlerin riskini artırdığını bildirmiştir (Eid vd., 2019). Ataseven vd., (2016), MSG'nin DNA hasarına neden olabileceğini ve kan lenfositleri için genotoksik olduğunu bildirmişlerdir.

2.1. MSG'nin Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Glutamat memeli merkezi sinir sisteminde en çok bulunan eksitator nörotransmitter olup nöronların farklılaşmasında, korunmasında ve hayati fonksiyonlarında önemli bir rol oynar (Hawkins ve Vina, 2016). Beyindeki glutamat konsantrasyonu fizyolojik seviyeyi aştığında glutamat reseptörlerine etki ederek nöronlarda toksik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (Limbrick vd., 2003, Blandini ve Greenamyre, 1998;). Glutamatın önemli bir nörotransmitter madde olmasından dolayı gıdalarla alınan fazla MSG'nin sinir sistemi üzerine olumsuz etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır (Dief, 2014; Mallick, 2007). Yapılan çalışmalar Glutamat reseptörlerinin MSG'nin neden olduğu bozuklukların patojenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ve hücre içi kalsiyum artışı nöronal ölüme neden olabilir (Bojanić vd., 2009).

Yapılan çalışmalarda, MSG'nin apoptoz ve nekroza neden olduğu, hafıza ve öğrenme üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Abass ve El-Haleem, 2011; Espinar vd., 2000). Narayanan vd., (2010), neonatal ratlara günde 4 mg/kg vücut ağırlığı MSG enjekte ederek doğumdan sonra dördüncü ayda, yer öğrenme testi uygulamıştır. Sonuç olarak MSG uygulanan gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yer öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının zarar gördüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca neonatal dönemde MSG uygulanmasının hipokampusta CA1 piramidal hücrelerde dejenerasyona neden olduğu ve dolayısıyla öğrenme bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Beas- Zárata vd., 2002; Ishikawa vd., 1997).

Bölükbaş ve Öznurlu (2023a), yumurtaya verilen MSG'nin civciv embriyolarında beyin dokusunda nekroz, nöronofaji ve gliosis gibi

histopatolojik değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir. Rasyona ilave edilen MSG'nin civcivlerde orta beyin ve beyincikte histopatolojik lezyonlara neden olduğu bildirilmiştir (Khadiga vd., 2009). Alao vd., (2010) MSG'nin ratlarda nörodejeneratif değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir. MSG'ye embriyonik dönemde maruz kalan deney hayvanlarında erişkinlikte davranış bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir (Horvath vd., 2013, Rosa vd., 2015).

2.2. MSG'nin Hepatik Sistem Üzerindeki Etkileri

Hepatik sistem üzerine MSG'nin etkilerini araştıran birçok deneysel çalışma yapılmıştır. MSG'nin hepatotoksiteye neden olduğu ve karaciğer fonksiyon parametrelerini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Diab ve Hamza, 2016). Okediran vd., (2014)' de rasyona farklı oranlarda ilave edilen MSG'nin ratlarda kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde yükselmeye ve hepatotoksiteye neden olduğunu, hepatoselüler hasar ve dislipidemiye indükleyebileceğini göstermişlerdir. AL-Mosaibih (2013), ratlara dört hafta boyunca günlük oral olarak 30 mg/kg MSG uygulanması sonucu, hepatosit kordonlarında vakuolar dejenerasyon, hepatositlerde piknoz ve kan damarlarında tıkanıklık meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Doaa A. El-Morsi vd., (2019), ratlara oral yoldan MSG uygulanması sonucu, karaciğerde vakuolasyon, hepatositlerde yaygın fibroz ve apopitoziste artışın yanısıra biyokimyasal parametrelerden; antioksidan glutatyon transferaz ve superoksit dismutazda azalma ile birlikte hepatik enzimler, kolesterol ve lipid peroksidasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır. El-Beltagy (2016), gebe ratlara MSG enjeksiyonu sonucu, yavru ratların karaciğerinde sitoplazmik vakuolasyon, sinüzodler ve merkezi damarlarda genişleme, Kupffer hücreleri ve hepatositlerde hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Bhattacharya vd., (2011) yenidoğan farelere farklı dozlarda MSG enjeksiyonu sonucu karaciğerde hepatositlerde dejenerasyon ve piknoz, remark kordonlarında bozulma görüldüğünü bildirmişlerdir. Eweka vd., (2011) rasyona farklı dozlarda ilave edilen MSG ile beslenen ratlarda hepatositlerde dejenerasyon, karaciğerde dejeneratif değişiklikler ve biyokimyasal parametrelerde önemli artış olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda MSG uygulanan gruplarda; karaciğer hasarına bağlı olarak lipid peroksidasyon (MDA) düzeyinde artış ve antioksidan enzimlerde (GST ve SOD) azalma görüldüğü bildirilmiştir (Ortiz vd., 2006; Egbonu vd., 2010; Ashry vd., 2012; Diab ve Hamza, 2016). Ateya vd.,

(2016) rasyona farklı oranlarda ilave edilen MSG'nin japon bildircinlarında hepatotoksisite ve karaciğer hasarına bağlı olarak AST, ALT ve GGT serum aktiviterinde ve serum glikoz seviyesinde önemli ölçüde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca El-Meghawry El-Kenawy vd., (2013), MSG'nin, karaciğerde hepatosellüler apoptozu indüklediğini bildirmiştir. Gad EL-Hak vd., (2021) gebe ratlara MSG verilmesi sonucu, gebe ratların ve fetüslerin karaciğerlerinde önemli fonksiyonel, histolojik ve immünohistokimyasal değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir.

2.3. MSG'nin Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri

Vücuttaki en hassas organlardan olan üreme organları zararlı faktörlerden etkilenmeye daha yatkındır (Abdollahzadeh vd., 2017). Yapılan çalışmalarda, MSG'nin testisin tipik histomorfolojik yapısında değişikliklere ve spermelerde çeşitli anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir (Nosseir vd., 2012). Ayrıca MSG'ye maruz kalan ratların testislerinde biyokimyasal ve histolojik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (Hamza ve AL-Harbi, 2014). Jubaidi vd., (2019), MSG'nin düşük miktarlarının bile ratlarda sperm kalitesinde önemli bir düşüşe, üreme organlarının ağırlığında azalmaya ve oksidatif strese neden olduğunu, bunun sonucu olarakta üreme sisteminde önemli hasara neden olabileceğini bildirmiştir. Mondal vd., (2018), günlük diyetle MSG tüketiminin, spermatositlerde ve spermatogenezde bozulmalara neden olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca, MSG'nin dişi üreme sistemi üzerinde zararlı etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Eweka ve Om'iniabohs, 2011, Eweka vd., 2010). Ali vd., (2014), MSG'nin ratlarda yumurtalıkta dejeneratif değişikliklere neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Onakewhor vd., (1998), MSG'nin farelerde doza bağlı olarak sperm sayısında azalmaya ve anormal spermelerde artışa neden olarak testis üzerinde önemli toksikolojik etkiye sahip olduğunu öne sürmüştür. Alalwani (2014), MSG uygulamasının ratlarda vücut ağırlığında artışa ve testis dokusunda toksik etkilere neden olduğunu bildirmişlerdir.

2.4. MSG'nin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Yapılan çalışmalar, MSG'nin farelerde kalp dokusunda alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi kardiyak enzimlerinde artışın yanı sıra kalp ritminde değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir (Kumar ve Bhandari, 2013; Liu vd., 2013; Baky vd., 2009). Ayrıca Baky vd., (2009), MSG'nin kalp dokusunda nekrotik lezyonlara ve histopatolojik değişikliklere neden olduğunu bildirmiştir. Singh ve Pushpa

(2005) farelere farklı dozlarda MSG'nin subkutan enjeksiyonu sonucu doza bağlı olarak kalp dokusunda lipid peroksidasyonu ve ksantin oksidaz seviyesini önemli ölçüde artırarak; süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir

Banerjee vd., (2021b), MSG uygulaması sonucu ratlarda vücut ağırlığı, dislipidemi, inflamatuvar yanıt ve hepato-kardiyak belirteç enzimlerinde artışa neden olduğu, sonuç olarak MSG'nin karaciğer ve kalpte hepato-kardiyak düzensizliğe neden olduğu bildirilmiştir.

2.5. MSG'nin Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkileri

Böbrekler, vücuttan toksik maddeleri uzaklaştıran ve vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyen boşaltım sisteminin merkezi organıdır (Banerjee vd., 2021a). Sharma vd., (2014) MSG'nin böbreklerde oksidatif strese neden olduğunu bildirmiştir. Oksidatif stresin, ROS oluşumunu ve yetersiz endojen antioksidanlarla daha yüksek serbest radikal üretimini tetiklediği, bununda renal sistemde nefrotoksisiteye ve hücrel hasara yol açtığı bildirilmiştir (Ortiz vd., 2006; Paul vd., 2012).

Ayrıca, deney hayvanlarında farklı dozlarda MSG uygulanması sonucu, böbrek hasarına işaret eden kandaki üre ve kreatinin düzeylerinde azalmaya, bunun yanı sıra vakuolizasyon, piknoz ve bowman alanında genişleme gibi histolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Elbassuoni vd., 2018, Sharma, 2015). Ayrıca, MSG'nin böbreklerde hiperemi, nekroz ve hidropik dejenerasyon gibi histopatolojik değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (El-Mawla ve Osman, 2011)

2.6. MSG'nin Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

MSG'nin immun sistem üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Hassan vd., (2014) ratlara 3 g/kg MSG uygulanması sonucu timusun lobüler yapısında bozulmaya, T lenfosit sayısında belirgin azalmaya ve medullada genişlemeye neden olduğunu bildirmiştir. Das vd., (2022), MSG'nin dalakta oksidatif strese ve hücrel hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Pavlovic vd., (2007), rat timosit kültürlerinde MSG'nin apoptotik hücre ölümüne neden olduğunu göstermiştir. Bölükbaş ve Öznurlu (2022), yumurtaya verilen MSG'nin bursa Fabricii ve timus dokusunun embriyonik gelişimini olumsuz etkileyebileceğini ve periferik kanda ANAE-pozitif lenfosit yüzdeleri azaltılabileceğini bildirmişlerdir. Alsalmi vd., (2019), ratlarda MSG'nin dalakta splenositlerin apoptozuna ve kırmızı pulpa dejenerasyonuna neden olduğunu bildirmiştir. Bramardipa vd., (2019) yeme

%20 MSG ilavesi sonucu civcivlerde bursa Fabricii'de foliküler atrofi ve interfoliküler ödem oluşturduğunu bildirmiştir.

Motwadie vd., (2021) ratlarda MSG'nin lökopeni, lenfositopeni, nötrofili ve eozinofili oluşturduğunu göstermişler, ayrıca MSG'nin doğal ve hümmoral immün fonksiyonları, hematolojik parametreleri ve inflamatuvar yanıtları olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir.

SONUÇ

Gıda endüstrisinde en yaygın kullanılan lezzet arttırıcı gıda katkı maddelerinden biri olan MSG gıda güvenliği düzenleme kuruluşları tarafından genellikle güvenli kabul edilir (GRAS) olarak sınıflandırılrsa da, yapılan birçok deneysel çalışma MSG' nin organlar ve sistemler üzerine etkilerini araştırarak, güvenliğini ve toksisitesini tartışmalı bir konu haline getirmiştir. Günümüzde, çeşitli şekillerde MSG'ye maruz kalma ve tüketimi hızlı ve güvensiz bir şekilde artarken, özellikle hamilelik döneminde MSG içeren gıdaların tüketiminin en aza indirilmesi ve hatta yasaklanması önerilebilir.

KAYNAKÇA

- Abass, M., El-Haleem, M.A. (2011). Evaluation of monosodium glutamate induced neurotoxicity and nephrotoxicity in adult male albino rats. *J Am Sci*, 7(8), 264-76
- Abdollahzadeh, A., Kianifard, D., Saiah, G.V. (2017). Study of the long-term and dose dependent effects of methylphenidate and monosodium glutamate on the hormonal alterations of the pituitary-testicular axis and sperm analysis in adolescence rats, *Bull. Univ. Agri. Sci. Vet. Med.* 74 (1), 75–81
- Airaodion, A.I., Ogbuagu, E.O., Osemwowa, E.U., Ogbuagu, U., Esonu, C.E. (2019). Toxicological Effect of Monosodium Glutamate in Seasonings on Human Health. *Glob J Nutri Food Sci.* 1 (5), 1-9
- Alalwani, A.D. (2014). Monosodium glutamate induced testicular lesions in rats (histological study). *Middle East Fertil. Soc. J.*, vol. 19, pp. 274-280
- Alao O. A., Ashaolu J. O., Ghazal O. K., and Ukwenya V. O. (2010). Histological and biochemical effects of monosodium glutamate on the frontal lobe of adult Wistar rats. *Int. J. Biomed. Health Sci.*, vol. 6, pp. 197- 203
- Ali, A.A., El-Seify, G.H., El Haroun, H.M., Soliman, M.A.E.M.M. (2014). Effect of monosodium glutamate on the ovaries of adult female albino rats and the possible protective role of green tea. *Menoufia Med. J.*, 27, 793
- AL-Mosaibih, M.A. (2013). Effects of monosodium glutamate and acrylamide on the liver tissue of adult Wistar rats. *Life science journal* 10, 35-42
- Alsalmi, F., Hamza, R., El-Shenawy, N. (2019). Effect of green tea and zinc oxide nanoparticles complex on histopathology of spleen of male rats induced by monosodium glutamate. *Instant Journal of Hematology and Oncology* 2, 04–11. <https://doi.org/10.36811/ijho.2019.110002>
- Anbarkeh, F.R., Baradaran, R., Ghandy, N., Jalali, M., Nikraves, M.R., Soukhtanloo, M. (2019). Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: an experimental study. *Int J Reprod Biomed* 17(4):261–270
- Appaiah, K.M. (2010). Monosodium glutamate in foods and its biological effects. *Ensuring Global Food Safety*. Eds: Elsevier, 217-26

- Ashry, M.A., Abdellah, H.F. and Gheth, E.M.M. (2012). The possible ameliorative effect of propolis in rat's liver treated with monosodium glutamate (MSG). *Nature and Science*, 10 (12): 209-19
- Ataseven, N., Yüzbaşıoğlu, D., Çelebi Keskin, A., Ünal, F. (2016). Genotoxicity of monosodium glutamate. *Food Chem. Toxicol.*, vol. 91, pp. 8-18, 2016
- Ateya, R., Taha, N., Mandour, A., Lebda, M. and ElMorshedy, A. (2016). Effect of Monosodium Glutamate and Sodium Nitrite on Some Biochemical Parameters in Japanese Quails. *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 48, 107
- Baky, N.A., Mohamed, A.M. and Faddah, L.M. (2009). Protective effect of N-acetyl cysteine and/or pro vitamin A against monosodium glutamate-induced cardiopathy in rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 4(5), 178–193
- Banerjee, A., Mukherjee, S., Maji, B.K. (2021a). Worldwide favor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicol Rep* 8:938–961
- Banerjee, A., Mukherjee, S., Maji, B.K. (2021b). Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum. Exp. Toxicol.* 40(11):1825-1851
- Beas-Zárate, C., Pérez-Vega. M., González-Burgos. I., (2002). Neonatal exposure to monosodium Lglutamate induces loss of neurons and cytoarchitectural alterations in hippocampal CA1 pyramidal neurons of adult rats. *Brain Res.*, 952(2), 275-81
- Bhattacharya, T., Bhakta, A., Ghosh, S. (2011). Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neo-natal exposure. *Nepal Med Coll J*, 13(1), 11-6
- Bhoge, N.Y. (2015). Junk food and human health: a synoptic review, *IJTAS* 7, 51–55.
- Biodun, D., Biodun, A. (1993). A spice or poison? Is monosodium glutamate safe for human consumption? *National Concord*, 5
- Blandini, F., Greenamyre, J. (1998). Prospects of glutamate antagonists in the therapy of Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.*, 12(1), 4-12
- Bojanić, V., Bojanić, Z., Najman, S., Savić, T., Jakovljević, V., Najman, S., Jančić, S. (2009). Diltiazem prevention of toxic effects of

- monosodium glutamate on ovaries in rats. *Gen Physiol Biophys*, 28, 149-54
- Bölükbaş, F., Öznurlu, Y. (2023a). Determining the effects of in ovo administration of monosodium glutamate on the embryonic development of brain in chickens. *NeuroToxicology*, 94, 87–97
- Bölükbaş, F., Öznurlu, Y. (2023b). Investigation of the Effects of Monosodium Glutamate on the Embryonic Development of the Eye in Chickens. *Veterinary Sciences*. 10(2):99. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020099>
- Bölükbaş, F., Öznurlu, Y. (2022). The determination of the effect of in ovo administered monosodium glutamate on the embryonic development of thymus and bursa of Fabricius and percentages of alpha-naphthyl acetate esterase positive lymphocyte in chicken. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 29, 45338–45348.
- Bölükbaş, F., Öznurlu, Y. (2021). Yumurtaya verilen monosodyum glutamat'ın tavuk embriyolarında medulla spinalisin servikal bölgesinin embriyonik gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi. *J. Adv. VetBio Sci. Tech.* 2021, 6, 298–311. <https://doi.org/10.31797/vetbio.%201015200>
- Bramardipa, A.A.B., Adi, A.A.A.M., Putra, I. (2019). Effectiveness of Mangosteen peel extract (*Garcinia Mangostana* Linn) in minimizing the immunosuppressive effect of monosodium. *Jurnal Veteriner* 20, 211–218.
- Campos-Sepúlveda, A.E., Martínez, E.M.E., Rodríguez, A.R., Pel'aez, L.E., Rodríguez, A.A.L., Cadena, R.A. (2009). Neonatal monosodium glutamate administration increases aminooxyacetic acid (AOA) susceptibility effects in adult mice, *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 52, 72–74
- Chambille, I., Serviere, J. (1993). Neurotoxic effects of neonatal injections of monosodium L-glutamate (L-MSG) on the retinal ganglion cell layer of the golden hamster: Anatomical and functional consequences on the circadian system. *J Comp Neurol.*, 338 (1), 67-82
- Chazelas, E., Deschasaux, M., Srour, B., Kesse-Guyot, E., Julia, C., et al. (2020). Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market, *Sci. Rep.* 10 (1), 3980
- Çakmakçı, S., Salık, M.A. (2022). Monosodium Glutamate (MSG) as a Food Additive and Comments on Its Use. 4th International Conference on Advanced Engineering Technologies. 289-295

- Das, D., Banerjee, A., Bhattacharjee, A., Mukherjee, S., and Maji, B. K. (2022). Dietary food additive monosodium glutamate with or without high-lipid diet induces spleen anomaly: A mechanistic approach on rat model. *Open Life Sci.*, vol. 17, pp. 22-31, 2022
- Diab, A.E.A. and Hamza, R.Z. (2016). Monosodium glutamate induced hepatotoxicity and the possible mitigating effect of vitamin C and propolis. *J.Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 7 (4): 1-10
- Dief, A.E., Kamha, E.S., Baraka, A.M., Elshorbagy, A.K. (2014). Monosodium glutamate neurotoxicity increases beta amyloid in the rat hippocampus: a potential role for cyclic AMP protein kinase. *Neurotoxicology*, 42, 76-82
- Doaa, A., El-Morsi, M.D.H.A.M.D., Mohamed El-Sherbiny, M.D.M.E.-S.M.D., Eslam K. Fahmy, M.D.H.A.E.-K.M.D. and Al-Moniem Saeed, M.D.A.A. (2019). Monosodium Glutamate Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress: Pathophysiological, Biochemical and Electron Microscopic Study. *The Medical Journal of Cairo University* 87, 397-406
- Egbuonu, A.C.C., Ezeanyika, L.U.S., Ejikeme, P.M. and Obidoa, O. (2010). Histomorphologic alterations in the liver of male wistar rats treated with L-arginine glutamate and monosodium glutamate. *Research J. En-vironmental Toxicology*, 4 (4): 205-13
- Eid, R.A., Al-Shraim, M., Zaki, M.S. et al. (2019). Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats. *Ultrastruct Pathol* 43(4-5):199–208.
- Elbassuoni, E.A., Ragy, M.M., Ahmed, S.M. (2018). Evidence of the protective effect of l-arginine and vitamin D against monosodium glutamate-induced liver and kidney dysfunction in rats. *Biomed Pharmacother*, 108: 799-808
- El-Beltagy, A. (2016). Ameliorative effects of melatonin on the liver of pregnant Albino rats and their offspring induced by monosodium glutamate. *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences* 6, 59-68
- El-Mawla, A., Osman, H.E.H. (2011). HPLC analysis and role of the Saudi Arabian propolis in improving the pathological changes of kidney treated with monosodium glutamate. *Spatula DD*, 1(3), 119-27
- El-Meghawry El-Kenawy, A., Osman H.E., Daghestani M.H. (2013). The effect of vitamin C administration on monosodium glutamate induced

- liver injury. An experimental study, *Exp. Toxicol. Pathol.* 65 (5), 513–521
- Espinar, A., García-Oliva, A., Isorna, E.M., Quesada, A., Prada, F.A., Guerrero, J.M. (2000). Neuroprotection by melatonin from glutamate-induced excitotoxicity during development of the cerebellum in the chick embryo. *J Pineal Res.*, 28(2), 81-8
- Eweka, A., Om'iniabohs, F. (2011). Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult Wistar rats. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 1 (1), 37–43
- Eweka, A.O., Eweka, A.O., Om'iniabohs, F.A. (2010). Histological studies of the effects of monosodium glutamate of the fallopian tubes of adult female Wistar rats. *N. Am. J. Med. Sci.* 2 (3), 146–149
- Eweka, A., Igbigbi, P. and Ucheya, R. (2011). Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult Wistar rats. *Annals of medical and health sciences research* 1, 21-30
- Farombi, E., Onyema, O. (2006). Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Hum Exp Toxicol.*, 25(5), 251-9
- Foran, L., Blackburn, K., Kulesza, R.J. (2017). Auditory hindbrain atrophy and anomalous calcium binding protein expression after neonatal exposure to monosodium glutamate. *Neuroscience*, 344:406–417
- Gad EL-Hak, H. N., Abdelrazek, H. M. A., Zeidan, D. W., Almallah, A. A. and Khaled, H. E. (2021). Assessment of changes in the liver of pregnant female rats and their fetuses following monosodium glutamate administration. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 28, pp. 44432-44441
- Geha, R.S., Beiser, A., Ren, C., Patterson, R., Greenberger, P.A., Grammer, L.C., Ditto, A.M., Harris, K.E., Shaughnessy, M.A., Yarnold, P.R., Corren J, Saxon , A. (2000). Review of Alleged Reaction to Monosodium Glutamate and Outcome of a Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Nutr.*,130(4S Suppl), 1058-62
- Goldsmith, P.C. (2000). Neuroglial responses to elevated glutamate in the medial basal hypothalamus of the infant mouse. *The Journal of nutrition*, 130(4), 1032-8
- Hamza, R.Z., AL-Harbi, M. S. (2014). Monosodium glutamate induced testicular toxicity and the possible ameliorative role of vitamin E or selenium in male rats. *Toxicol. Rep.*, 1, 1037–1045

- Hashem, H.E., Safwat, M.E-D., Algaidi, S. (2012). The effect of monosodium glutamate on the cerebellar cortex of male albino rats and the protective role of vitamin C (histological and immunohistochemical study). *J Mol Histol.*, 43(2), 179-86
- Hassan, Z.A., Arafa, M.H., Soliman, W.I., Atteia, H.H., Al-Saeed, H.F. (2014). The effects of monosodium glutamate on thymic and splenic immune functions and role of recovery (biochemical and histological study). *Journal of Cytology & Histology* 5:1. <https://doi.org/10.4172/2157-7099.1000283>
- Hawkins, R.A., Viña, J.R. (2016). How glutamate is managed by the blood–brain barrier. *Biology*, 5(4), 37
- He, K., Zhao, L., Daviglus, M.L., Dyer, A.R., Van Horn, L., Garside, D., Zhu, L., Guo, D., Wu, Y., Zhou, B. (2008). Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. *Obesity*, 16(8), 1875-80
- Horvath, G., Reglodi, D., Vadasz, G., Farkas, J., Kiss, P. (2013). Exposure to enriched environment decreases neurobehavioral deficits induced by neonatal glutamate toxicity, *Int. J. Mol. Sci.* 14, 19054–66
- Ishikawa, K. (1997). Hippocampal degeneration inducing impairment of learning in rats: model of dementia?, *Behav Brain Res.*, 83, 39-44
- Jubaidi, F.F.; Mathialagan, R.D.; Noor, M.M.; Taib, I.S.; Budin, S.B. (2019). Monosodium glutamate daily oral supplementation: Study of its effects on male reproductive system on rat model. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2019, 65, 194–204.
- Kazmi, Z., Fatima, I., Perveen, S., Malik, S.S. (2017). Monosodium glutamate: review on clinical reports. *Int J Food Prop.*, 20, 1807–1815
- Khadiga, A., Ati, A., Mohammed, S., Saad, A., Mohamed, H. (2009). Response of broiler chicks to dietary monosodium glutamate. *Pak. Vet. J.*, 29(4), 165-8
- Kumar, P., Bhandari U. (2013). Protective effect of *Trigonella foenum-Graecum* Linn. on monosodium glutamate-induced dyslipidemia and oxidative stress in rats, *Indian J. Pharmacol.*, 45, 136–140.
- Kurihara, K. (2015). Umami the fifth basic taste: history of studies on receptor mechanisms and role as a food flavor. *Biomed Res Int.*, 4(13), 1-5
- Limbrick Jr, D., Sombati, S., DeLorenzo, R. (2003). Calcium influx constitutes the ionic basis for the maintenance of glutamate-induced

- extended neuronal depolarization associated with hippocampal neuronal death. *Cell calcium*, 33(2), 69-81
- Liu, Y., Zhou, L., Xu, H.F., Yan, L., Ding, F., Hao, W., et al. (2013). A preliminary experimental study on the cardiac toxicity of glutamate and the role of alpha amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor in rats, *Chin. Med. J.* 126 (7), 1323–1332
- Löliger, J. (2000). Function and importance of glutamate for savory foods. *J Nutr.*, 130(4), 915-20
- Madhavadas, S., Kutty, B.M., Subramanian, S. (2014). Amyloid β lowering and cognition enhancing effects of ghrelin receptor analog [D-Lys (3)] GHRP-6 in rat model of obesity. *Indian J Biochem Biophys.* 51(4), 257-62.
- Mallick, H.N. (2007). Understanding safety of glutamate in food and brain. *Indian J Physiol Pharmacol.*, 51(3), 216-34
- McCabe, C., Rolls, E.T. (2007). Umami: a delicious flavor formed by convergence of taste and olfactory pathways in the human brain. *Eur J Neurosci.*, 25(6), 1855-64
- Metcalfe, D.D., Sampson, H.A., Simon, R.A. (2003). *Food Allergy: Adverse Reactions to Food Additives*, 3 rd edition. Blackwell Publishing., 3(25), 299-301, 342-346.
- Mondal, M., Sarkar, K., Nath, P.P., Paul, G. (2018). Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat, *Environ. Toxicol.* 33 (2), 198–208
- Mortensen, A., Aguilar, F., Crebelli, R., Di Domenico, A., Dusemund, B., Frutos, M.J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U. (2017). Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal*, 15(7), 1-90
- Motwadie, M. E., Hashem, M. M., Abo-EL-Sooud, Abd-Elhakim, K., Y. M., El-Metwally, and H. A., Ali, A. E. (2021). Modulation of immune functions, inflammatory response, and cytokine production following longterm oral exposure to three food additives; thiabendazole, monosodium glutamate, and brilliant blue in rats. *Int. Immunopharmacol.*, vol. 98, pp. 1-11, 2021

- Narayanan, S.N., Kumar, R.S., Paval, J., Nayak, S. (2010). Effect of ascorbic acid on the monosodium glutamate-induced neurobehavioral changes in periadolescent rats. *Bratisl Lek Listy*, 111(5), 247- 52
- Nguyen, L., Salanta, L-C., Socaci, S., Tofana, M., Fărcaș, A., Pop, C. (2020). A mini review about monosodium glutamate. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Food Science and Technology*, 77(1). <https://doi.org/10.15835/buasvmcnfst:2019.0029>
- Nosseir, N.S., Ali, M.H.M., Ebaid, H.M. (2012). A histological and morphometric study of monosodium glutamate toxic effect on testicular structure and potentiality of recovery in adult albino rats, *Res. J. Biol. Sci.* 2, 66–78
- Okediran, B., Olurotimi, A., Rahman, S., Michael, O. and Olukunle, J. (2014). Alterations in the lipid profile and liver enzymes of rats treated with monosodium glutamate. *Sokoto journal of veterinary sciences* 12, 42-46
- Olney, J.W. (1969a). Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 28(3), 455-74
- Olney, J.W. (1969b). Brain lesions obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164, 719-721
- Onakewhor, J.U.E., Oforofuo, I.A.O., Singh, S.P. (1998). Chronic administration of monosodium glutamate induces oligozoospermia and glycogen administration in Wistar rat testes. *Afr. J. Reprod. Health* 2, 190–197
- Ortiz, G.G., Bitzzer-quintero, O.K., Zarate, C.B., et al. (2006). "Monosodium glutamate induced damage in liver and kidney: A morphological and biochemical approach". *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 6: 86-91
- Paul, M.V., Abhilash, M., Varghese, M.V., Alex, M., Nair, R.H. (2012). Protective effects of alpha-tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats. *Toxicol. Mech. Methods*, 22 (8), 625–630.
- Pavlovic, V., Cekić, S., Kocić, G., Sokolović, D., Zivković, V. (2007). Effect of monosodium glutamate on apoptosis and Bcl-2/Bax protein level in rat thymocyte culture. *Physiol Res* 56:619–626. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9469-7>

- Rahimi, A.F., Baradaran, R., Ghandy, N. (2019). Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: an experimental study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 17 (4), 261–270
- Rogers, P.J., Blundell, J.E. (1990). Umami and appetite: effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects. *Physiology & behavior*, 48(6), 801-4.
- Rosa, S.G., Quines, C.B., Da Rocha, J.T., Bortolatto, C.F., Duarte, T., Nogueira, C.W. (2015). Antinociceptive action of diphenyl diselenide in the nociception induced by neonatal administration of monosodium glutamate in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 758, 64-71
- Saltmarsh, M., Insall, L. (2013). Food Additives and Why They Are Used. *Essential Guide to Food Additives*. 4th Edition, 1-13
- Savcheniuk, O. A., Virchenko, O.V., Falalyeyeva, T. M., Beregova, T. V., Babenko, L. P., Lazarenko, L. M., Demchenko, O. M., Bubnov, R. V., and Spivak M. Y. (2014). The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: Dietology concerns and opportunities for prevention. *The EPMA Journal*, vol. 5, pp. 1-17
- Schulte, E.M., Avena, N.M., Gearhardt, A.N. (2015). Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load, *PLoS One* 10 (2), e0117959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117959>
- Sharma, A., Wongkham, C., Prasongwattana, V., Boonnate, P., Thanan, R., Reungjui, S., Cha'on, U. (2014). Proteomic analysis of kidney in rats chronically exposed to monosodium glutamate, *PLoS One* 9 (12), e116233
- Sharma, A. (2015). Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: A mini-review. *Journal of Biomedical Science*. 22:93, 1–6
- Singh, K. and Pushpa, A. (2005). Alteration in some antioxidant enzymes in cardiac tissue upon monosodium glutamate [MSG] administration to adult male mice. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 20(1), 43–46
- Solomon, U., Gabriel, O.O., Henry, E.O., Adrian, I.O., Anthony, T.E. (2015). Effect of monosodium glutamate on behavioral phenotypes, biomarkers of oxidative stress in brain tissues and liver enzymes in mice, *World J. Neurosci.* 5, 339–349
- Špolcová, A., Mikulášková, B., Holubová, M., Nagelová, V., Pirník, Z., Zemenová, J., Haluzík, M., Železná, B., Galas, M-C., Maletínská, L.

- (2015). Anorexigenic lipopeptides ameliorate central insulin signaling and attenuate tau phosphorylation in hippocampi of mice with monosodium glutamate-induced obesity. *J Alzheimers Dis.*, 45(3), 823-35
- Toth, L., Karcsu, S., Feledı, J., Kreutzberg, G.W. (1987). Neurotoxicity of monosodium-L-glutamate in pregnant and fetal rats. *Acta Neuropathol (Berl)*, 75(1), 16-22
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, (2013). Erişim tarihi 11 Nisan 2019. Erişim adresi, <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.18532&MevzuatIliski=0&sourcexmlSearch=katk%C4%B1>
- Williams, A., Woessner, K. (2009). Monosodium glutamate ‘allergy’: menace or myth? *Clinical & Experimental Allergy*, 39(5), 640-6.
- Wilson, B.G.B.S. (2005). Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 95:499–507. 57
- Woods, R, K, Weiner, J. M., Thien, F., Abramson, M., & Walters, E. H. (1998). The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(6 II), 762–771
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A.M., Nițulescu, G.M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A.B., Aschner, M., Margină, D. (2019). A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18:1111–1134

BÖLÜM 4

GENETİK DANIŞMANLIK VE HEMŞİRELİK*

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ¹
Prof. Dr. Sevcan TUĞ BOZDOĞAN²

* Bu makale 3-5 Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara’da düzenlenen Gevher Nesibe 10. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresinde sözlü bildiri (Online) olarak sunulmuştur ve bildiri kitabında özet olarak basılmıştır.

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
cilerdonmez@hotmail.com ORCID: 0000-0001-8706-3685

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
sevcantb@gmail.com ORCID: 0000-0003-3853-8212

GİRİŞ

Genetik danışmanlık, genetik bir hastalığa sahip veya hastalık taşıma riski olan bireylere ve diğer aile üyelerine hastalığın prognozu, tekrar etme olasılığı ve tedavisi ile birlikte hangi zaman aralıklarında hangi genetik testlerin uygulanması gerektiği ve bu testlerin sonuçlarına yönelik bilgilendirme yapılması şeklinde tanımlanmaktadır (Arslantürk ve Pınar, 2020). Aynı zamanda genetik danışmanlık aile üyelerinin genetik hastalığın mevcut veya sonrasında gelişebilecek sonuçlarına uyum sağlamalarına yönelik psikolojik danışmanlığı da kapsayan gerekli bir sağlık hizmetidir. Özellikle prekonsepsiyonel danışmanlık bazı genetik hastalıkların önlenmesinde etkin bir role sahiptir (Aslanger ve Karabey, 2017; Demirel ve Sayiner, 2020; Ormond ve diğerleri, 2018). Sağlık sistemindeki en büyük meslek grubu ve hastalarla birincil temas noktası olarak hemşireler, hastanın bakımıyla ilgili genetik verilerin yorumlanmasında önemli bir role sahiptir (World Health Organization [WHO], 2016). Uluslararası Genetik Hemşireleri (ISONG) Derneği'nin tanımına göre; genetik hemşireleri, genetik hastalıklardan etkilenen veya risk altında olan kişilerin sağlıklarını korumalarına ve sürdürmelerine yardımcı olmaktadır. Bu nedenle genetik hemşireleri genetik hastalık risk değerlendirmesi yapmakta, genetik faktörlerin hastalık riskine etkisini analiz etmekte ve riskin bireyler/aileler için sağlık yönetimi üzerindeki etkisini göz önünde bulundurarak bakım vermektedirler. Bunların dışında genetik hemşireleri hastalara ve ailelere genetik açıdan hemşirelik bakımı sağlamak ve genetik alanında araştırmalar yapmaktadırlar. Genetik hemşireliğinden kalıtsal hastalıklara sahip bireyler ve aileler faydalanabilmektedirler. Bu hastalıklara örnek verecek olursak; talasemi, ailesel kanserler, kistik fibrozis, diyabet, Down sendromu, hemofili, kistik fibroz, biyotinidaz eksikliği, Huntington hastalığı, Alzheimer, orak hücre anemisi gibi hastalıklar sayılabilmektedir. Genetik hemşireleri; ayrıntılı aile öyküsü alarak pedigrî çizebilmeli, kalıtsal ve kalıtsal olmayan hastalık risk faktörlerini değerlendirmeli, genetik hastalıkların kalıtım şekillerini bilerek hastayı değerlendirmeli, potansiyel genetik koşulları veya hastalığa genetik yatkınlığı belirlemeli, bireylere ve ailelere genetik bilgi ve psikososyal destek sağlamalı, genetik hastalıklar açısından risk altında olan veya bu hastalıklardan etkilenen bireylere ve ailelere genetik danışmanlık verebilmeli, genetik test sonuçlarını ve raporlarını hastaya aktarabilmelidir (International society of nurses in genetics [ISONG], 2022).

Bu bölümde genetik danışmanlığın önemi, alanları, basamakları, yetersiz bulunma nedenleri ve genetik danışmanlıkta hemşirelerin rol ve sorumluluklarına değinilecektir.

1.GENETİK DANIŞMANLIK

Genetik danışmanlık, genetik bir hastalığa sahip veya hastalık taşıma riski olan bireylere ve diğer aile üyelerine hastalığın prognozu, tekrar etme olasılığı ve tedavisi ile birlikte hangi zaman aralıklarında hangi genetik testlerin uygulanması gerektiği ve bu testlerin sonuçlarına yönelik bilgilendirme yapılması şeklinde tanımlanmaktadır (Arslantürk ve Pınar, 2020). Genetik danışmanlık hizmeti 1946'da ilk kez kurulmuş (Birleşik Krallık'ta) olup 1990'lı yıllarda ya genetik hemşireleri ya da sosyal yardım uzmanları genetik danışman olarak görev yapmış; ancak kanuni olarak Manchester Üniversitesinde 1992 yılında master eğitim programının başlaması ile Birleşik Krallıkta 1994 yılında “Genetik Hemşireleri ve Danışmanları Birliği” ortaya çıkmıştır. Bugün Birleşik Krallıkta genetik danışman sayısının yaklaşık 300 civarında olduğu ve genetik hemşiresinin 20 civarında olduğu bilinmektedir (Kirk ve diğerleri, 2013; Cordier ve diğerleri, 2018).

Genetik danışmanlık eğitimi, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1969 yılında New York'taki Sarah Lawrence Koleji'nde ilk yüksek lisans düzeyinde eğitim programı ile başlamıştır. O zamandan beri, meslek küresel boyutta genişlemeye devam etmiştir. 2018'in başlarında 28'den fazla ülkede yaklaşık 7.000 genetik danışman olduğunu tahmin edilmektedir (Abacan ve diğerleri, 2019). Genetik danışmanların %60'dan fazlası Kuzey Amerika'da görev yapmaktadır. Genetik danışmanlık dünyada bazı ülkelerde sadece tıbbi genetik doktorları tarafından verilmekte iken bazı ülkelerde bağımsız bir meslek olarak kabul görmektedir (Amerika, Kanada, Birleşik Krallık, Avustralya, Danimarka, İrlanda, İsviçre, Endonezya gibi) (Ormond ve diğerleri, 2018). Genetik Alanında Sağlık Profesyoneli Eğitimi Ulusal Koalisyonu (National Coalition for Health Professional Education in Genetics [NCHPEG], 2005), sağlık ekip üyelerinin genetik bilgi ve tutumlarını sağlık hizmeti ile birleştirebilmeleri amacıyla “Sağlık Profesyonelleri İçin Genetikte Temel Yeterlilikler” başlıklı kılavuzunu düzenlemiştir (Camak, 2016; Sharoff, 2017b; Lewis ve diğerleri, 2006).

Bu kılavuz içinde hasta gizliliği, bilgilendirilmiş onam alma, genetik olarak hastalık ve aile taramaları, genetik testleri doğru yorumlama, risk

değerlendirmesi yapabilme, hastalıkları önleme ve hastalık progresi hakkında bilgilendirme de içinde olmak suretiyle her birey için doğru ve empatik yaklaşımlı sağlık bakımını barındıran yasal, sosyal ve etik konuları içermektedir (Sharoff, 2017b; Lewis ve diğerleri, 2006). Bu yetkinliklerin oluşmasına katkı sağlayan kuruluş Uluslararası Genetik Hemşireleri Derneği (ISONG)'dir. ISONG, insan sağlığı için dünya çapında genetik bilgilerin irdelenmesi, uygulanması, yorumlanması ve yönetiminde akademik ve mesleki gelişimi motive etmekle yetkili uluslararası profesyonel bir dernektir (ISONG, 2022; Hickey ve diğerleri, 2018; Rahman ve diğerleri, 2022). ISONG hemşirelere genetik danışmanlık yönünde bilgilendirme yapan kılavuzlar hazırlamış olmasına rağmen hemşirelik eğitiminde genetik/genomik bilginin içeriğinin aktarılmasında yetersizlikler olması sebebiyle, bu alanda yetişmiş eğitimcilerin olmaması, hemşirelere yönelik genetik/genomik bilgi içeren sınırlı kaynaklar olması ve genetiğin hemşirelik uygulamalarına ilişkin anlayış eksikliği nedeniyle genetik/genomik bilgi yönünden hemşireler yoksun kalmaktadırlar (Camak, 2016; Sharoff, 2017b; Coulson 2022). Genetik/genomik bilgi içeriğinin hemşirelik eğitime tam entegre edilebilmesi için öncelikli olarak bu konuda donanımlı ve eğitilmiş hemşire eğitimcilerin yetiştirilmesi ve bu konuda farkındalık oluşturulması gerekmektedir.

Bugün Amerika'da genetik hemşireleri, genetik alanında özel eğitim ve öğretim almış lisanslı bir profesyonel hemşire olarak görev yapmaktadır. Dünyada genetik danışmanlık eğitim programları olan çoğu ülkede eğitim, sertifikasyon ve kayıt/lisans sürecinde farklı yöntemler ve farklı gereksinimler bulunmaktadır. Örneğin, bugün Amerika'da 4000'e yakın genetik danışman ve 39 yüksek lisans eğitim programı, Kanada'da 350'e yakın genetik danışman ve 5 yüksek lisans eğitim programı, Küba'da 900'e yakın genetik danışman ve 1 yüksek lisans eğitim programı, Japonya'da 230 genetik danışman ve 14 yüksek lisans eğitim programı, Fransa'da 175 genetik danışman ve 1 yüksek lisans eğitim programı, Hollanda'da 55 genetik danışman ve 4 yüksek lisans eğitim programı bulunmaktadır (Ormond ve diğerleri, 2018). Macaristan, Çek Cumhuriyeti, Almanya ve Türkiye'de genetik hemşiresi ve ayrı bir meslek olarak genetik danışman yer almamaktadır (Cordier ve diğerleri, 2018; Ormond ve diğerleri 2018).

1990'ların başında genetik danışmanlığın küresel boyutta genişlemesi (Cordier ve diğerleri, 2012; McEwen ve Jacobs, 2021) genellikle tıbbi genetik uzmanı doktorların görevlerinin bir parçası olarak kabul edilse de bugün

dünyada genetik danışmanlık ayrı bir sağlık mesleği olarak kabul görmeye başlanmıştır. ABD'deki Ulusal Genetik Danışmanlar Derneği (NSGC, 2006) tarafından tanımlandığı gibi, “Genetik danışmanlık; bireylerin, genetik hastalıkların tıbbi, emosyonel ve kalıtsal etkilerini algılamalarına ve yaşanan duruma uyum göstermelerine destek olma sürecidir. Bu süreç ;

- Genetik hastalığın tekrar etme olasılığını belirlemek için ailesel öykülerin değerlendirilmesi,
- Kalıtım şekilleri, genetik test yöntemleri, hastalığı engelleme ve destek konusunda eğitim,
- Seçenekleri aydınlatılmış olarak seçme, riskleri anlama veya duruma uyumu teşvik etmek için danışmanlık aşamalarını kapsamaktadır (Resta ve diğerleri, 2016).

Genetik danışmanlık bugün dünyada ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Ülkemize değinecek olursak; bugün Türkiye’de genetik danışmanlık tıbbi genetik uzmanları tarafından verilmekte olup ayrı bir meslek dalı olarak standardizasyonu bulunmamaktadır. Ancak 2011 yılında revize edilen hemşirelik yönetmeliğinde genetik hastalık riski taşıyan ailelere danışmanlığın uzman kadın sağlığı hemşireleri tarafından da verilebilmesi görev ve yetkileri arasına alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Sağlık hizmetlerinde genetik gelişmelerin en sık uygulandığı hemşirelik alanları kadın sağlığı (prenatal, jinekolojik onkoloji), onkoloji ve pediatri dir (Williams ve Cashion, 2015). Örnek olarak ailesel over kanseri, meme kanseri, endometrium kanserinin genetik nedenlerinin aile bireylerinde kansere yatkınlığı arttırabilmesi sebebiyle hasta bireyin ailesiyle birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi ve genetik açıdan taranarak riskli bireylerin tespit edilmesi ya da prenatal tanı işlemleri ile kromozomal anomali saptanan bir gebeye olası riskler açısından danışmanlık verilmesi, psikosozyal ve tıbbi açıdan bilgilendirilmesi uzman kadın sağlığı hemşirelerinin genetik danışmanlık verebilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda kadın sağlığı hemşireleri, genetik bilgi ve beceriyi hemşirelik uygulamaları ile bütünleştiren birinci hemşire grubunda bulunmaktadır. Kadın sağlığı hemşireleri kadınlara tüm yaşam dönemlerinde (gebelik, doğum, doğum sonrası dönem, menopoz gibi) bakım sağlamakta olup bazı önemli görevleri bulunmaktadır. Bu görevler; menopoz döneminde meme ve jinekolojik kanserlere yatkınlık açısından pedigrî çizimi (aile soyağacı diyagramı) ile risk değerlendirmesi yapabilmesi, potansiyel genetik koşulları veya hastalığa

genetik yatkınlığı belirlemesi, bireylere ve ailelere genetik bilgi ve psikososyal destek sağlaması, ailesel genetik hastalıklar açısından risk altında olan veya bu hastalıklardan etkilenen bireylere ve ailelere hastalığın gelecek nesillere aktarımı hakkında genetik danışmanlık yapmasıdır. Ayrıca doğum öncesi dönemde prenatal tanıda kullanılan işlemler (amniyosentez, koryonik villus örnekleme, kordosentez) ile elde edilen materyalden genetik inceleme yapılması durumunda genetik test sonuçlarını yorumlayarak ebeveynlere aktarabilmeli ve prenatal genetik danışmanlık verebilmelidir.

1.1. Genetik Danışmanlığın Alanları

- Genetik hastalık tanısı ve prognozu da dahil olmak şartıyla tıbbi gerçeklerin aktarılmasına;
- Genetik hastalığın birey ve diğer aile üyeleri ve gelecek nesillerde tekrarlama risklerini algılamalarına;
- Genetik hastalığın gelecek nesillerde tekrar etmesine engel olmak için alternatiflerin neler olduğunun aktarılmasına;
- Herediter genetik hastalık riskinin var olması ile bu hastalıktan etkilenen ailevi ilişkiler ve ailesel değerlerin göz önünde bulundurulmasına;
- Birey için riskler, etik ve dini standartlar açısından bilgilendirilmiş seçim yapmalarının sağlanmasına;
- Bireyi ve aileyi uygun destek hizmetlerine yönlendirerek, genetik hastalığın tekrar etme riskine ve hastalığa uyum sağlamalarına yardım eder (Aslanger ve Karabey, 2017; Kirk ve diğerleri, 2013; Barr ve diğerleri, 2018; Durukan ve diğerleri, 2018; Skirton ve diğerleri, 2013; Biesecker, 2020).

1.2. Genetik Danışmanlığın Endike Olduğu Durumlar

- Akraba evliliği durumunun olması,
- Maternal yaşın 35 ve üzeri, paternal yaşın 45 ve üzerinde olması,
- Tekrar eden gebelik kayıpları veya infertilite,
- Annenin gebelik öncesinde ve sürecinde teratojen ajanlara maruz kalması,
- Önceki çocuklarda çoklu konjenital anomali, mental retardasyon ve tekli malformasyonların olması (yarık damak, yarık dudak, nöral tüp defekti gibi),
- Fenilketonüri ve Tay-Sachs genetik hastalıkları açısından heterozigot taramalarının pozitif olması,
- Aile hikayesinin genetik hastalık açısından pozitif olması (fajil X sendromu, kistik fibrozis, diyabet gibi),
- Bazı genetik hastalıklar açısından riskli etnik kökene sahip olması,
- Ailede birçok bireyi etkileyen tıbbi bir sorunun bulunması,

- Geç yaşta ortaya çıkan hastalıklar (kanser veya nörolojik hastalıklar gibi) açısından test yapılmadan veya genetik test sonrası genetik danışmanlık verilmelidir (Aslanger ve Karabey, 2017; Cordier ve diğerleri 2012; Seven ve diğerleri, 2015).

1.3. Genetik Danışmanlığın Basamakları

- Genetik tanının konulması için aile öyküsünün alınması, pedigrinin (soy ağacı diyagramı) çizilmesi ve indeks vakanın belirlenmesi
- Genetik tanı ve olası risklerin bireye veya aileye anlaşılabilir şekilde aktarılması (bilgilendirme)
- Riskleri değerlendirme ve olası risklere karşı uygulanabilir önlemleri almak için aileye yön gösterilmesi (destekleme)
- Takip, genetik danışmanlığın son basamağıdır (Aslanger ve Karabey, 2017; Barr ve diğerleri, 2018; Skirton ve diğerleri, 2013; Jamal ve diğerleri, 2020).

1.4. Genetik Danışmanlığın Yaygın Olmama Sebepleri

- Tıbbi genetik bölümüne ailenin ilgisizliği, bilgisizliği ve koruyucu hekimliğe aileler tarafından gereken özenin gösterilmemesi,
- Ekonomik nedenler,
- Bireyin veya ailenin hangi birimden hizmet almaları gerektiği hakkında bilgi eksikliği,
- Yaygın olmayan danışmanlık hizmeti,
- Problemin belirlenmesi veya kısmen aydınlatılması sebebiyle takiplerin farklı hastanelerde yapılması,
- Fazla sayıda ve farklı branşlarda hekim randevularının bulunması,
- Genetik test sonuçlarını yanlış yorumlama,
- Yeterli eğitim imkanının bulunmaması,
- Kurum imkanlarının yetersiz olması,
- Politikaların yetersiz olması,
- Sağlık profesyonelinin bu konudaki tecrübe eksikliği (Barr ve diğerleri, 2018; Jamal ve diğerleri, 2020; Roter ve diğerleri, 2006; Stoll ve diğerleri, 2018).

2.GENETİK DANIŞMANLIĞIN HEMŞİRELİK ROLÜNE ETKİSİ

Sağlık profesyoneli olan hemşireler, sağlık hizmeti verilen tüm kurumlarda başvuran bireyler ile ilk ilişki kuran önemli sağlık ekip üyelerinden biridir. Genetik danışmanlık hizmeti, kişi ya da ebeveynlerin genetik hastalıkları algılamaları, hastalığın tekrar etme olasılığını anlamaları,

içinde bulunulan duruma uyum sağlamaları, hedeflerine uygun kararları almalarına yardımcı olmaya yöneliktir.

Hemşireler, kişilerin genetik danışmanlık ihtiyaçlarını tespit ederek, danışmanlık aşamalarına dair bilgi vererek genetik danışmanlık hizmetlerinden fayda sağlamalarına fırsat tanımalıdır (Demirel ve Sayiner, 2020; Tluczek ve diğerleri, 2019; Young ve diğerleri, 2020).

Amerika Hemşireler Birliğinin düzenlediği genetik alanında hemşirelerin yeterliliklerinin konu olduğu panelde (American Nurses Association Consensus Panel, September 21–22/09/2005), uygun, kaliteli ve etkin bir danışmanlık hizmeti sunabilmeleri için, temel genetik bilgilerine sahip olmaları gerektiği belirtilmiştir. Bu temel bilgiler; geriye doğru üç nesil aile öyküsü alabilme ve pedigrî çizimi yapabilme, akrabalık ilişkilerini ve indeks vakayı soy ağacı diyagramında gösterebilme, kişi ya da ebeveynlerin içinde bulundukları kültüre göre genetik testlerin uygulanması hususunda bilgilendirilmiş seçim yapabilmelerine destek verme ve genetik test sonuçlarını bireyin kavrayabileceği şekilde aktarabilme ile karakterizedir (Tluczek ve diğerleri, 2019; Lewis ve diğerleri, 2006; ISONG&ANA, 2019, s. 94-106).

Torrance ve arkadaşlarının genetik danışmanlık veren hemşireler ile klinik genetikçileri kıyasladıkları araştırmalarında; sunulan hizmetler, danışan memnuniyeti ve maliyet etkinliği yönünden aralarında anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve genetik danışmanlık hizmetlerinde hemşirelerin bulunmalarının önemli olduğunu vurgulamışlardır (Torrance ve diğerleri, 2006).

Terzioğlu ve Dinç'in yaptıkları araştırma sonucunda, genetik hemşireliği hakkında hemşirelerin %98'inin bilgi eksiklikleri olduğunu, Seven ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalarında ise; hemşirelerin %81'inin genetik hemşireliği konusunda hemşirelik lisans eğitimleri süresince eğitim almadıklarını saptamıştır. Yapılan bu araştırmalar bize gösteriyor ki, ülkemizde genetik hemşireliği ile ilgili eğitim eksiklikleri bulunmaktadır (Terzioğlu ve Dinç, 2004; Seven ve diğerleri, 2015).

Camak (2016). Hemşirelikte genetiğin önemini araştırmak amacıyla, hemşirelerin genetik hastalık riski taşıyan bireyi belirlemek ve hemşirelik uygulamalarına genetiğin dahil edilmesi ihtiyacını ele alan (2008-2015) yayınlanmış araştırmaları incelemiştir. Araştırma sonucunda, hemşirelerin genetik ve genomik teknolojilerin hasta bakımına entegre edilmesinde yetersiz bilgiye sahip olduklarını belirtmiştir. Ayrıca, genetik ve genomik bilgi

içeriğinin hemşirelik müfredatına ve uygulamasına entegre edilmesine ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir (Camak, 2016).

Barr ve ark. (2018). Hemşirelerin genetik danışmanlık konusundaki güncel uygulamalarını incelemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, hemşirelerden genetik danışmanlık alan bireylerin hizmetten memnun kaldıklarını ancak hemşirelerin genetik danışmanlık verirken rol belirsizliği, yetkilendirmeye neden olan tutarsız eğitim süreçleri, tanınma eksikliği, destek eksikliği ve hemşirelik müfredatında genetik eğitim eksikliği gibi birtakım zorluklarla karşılaştıklarını saptamışlardır (Barr ve diğerleri, 2018).

Yeşilçınar ve ark. (2022) Türk hemşirelerin genetik ve genomik yeterliliklerini belirlemek amacıyla klinik veya akademik ortamlarda çalışan toplam 385 hemşire ile yaptıkları çalışmalarında, hemşirelerin % 34,5'i hemşirelik müfredatında genetiğin yer aldığını ve %74,0'i genetik hakkında daha fazla bilgi edinmek istediğini bildirmiş. Ayrıca, hemşirelerin genetik ve genomik bilgi puanını etkileyen faktörler; hemşirelerin cinsiyeti, birincil rolü ve uygulamada aktif olarak hasta görüp görmediği şeklinde tespit edilmiştir (Yeşilçınar ve diğerleri, 2022).

SONUÇ

Genetik/genomik alanında hemşirelerin temel kazanımlara sahip olmaları, bu alandaki sağlık hizmetinde hemşirelik rollerinin etkinliğini artıracak şekilde esas oluşturacağı düşünülmektedir. Hemşirelerin genetikle ilgili yenilikleri takip etmek ve bu yenilikleri hemşirelik bakım uygulamalarına entegre etmeleri gerekmektedir. Genetikle ilgili etik hususların hemşirelik bakım uygulamaları ile birleştirilmesi, hemşirelerin genetiğin ön planda olduğu günümüz sağlık bakımı çağında etkin, etik ve kaliteli hemşirelik bakımı vermelerine imkan sunacaktır. Genetik test uygulamaları, sağlık uygulama tebliğinde kısıtlı ödeme kapsamında olduğundan ve birey için genellikle yüksek maliyetli olduğundan ulaşılması zor uygulamalardır. Ülkemizde, hemşirelerin genetik alanındaki kanıta dayalı gelişmeleri takip edebilmeleri, etik boyutlarını kavrayabilmeleri, topluma ve bireylere etkin genetik danışmanlık hizmeti sunabilmeleri için hemşirelik eğitimi müfredatlarına, genetik bilimi ile ilgili temel bilgi ve beceriler eklenmelidir. Ayrıca, genetik hemşireliği yapan hemşirelerin genetik danışmanlık rollerinin desteklenmesi, birey ve toplum için kişiselleştirilmiş bakım hizmeti sunma yetilerinin geliştirilmesi için hem hemşirelik lisans eğitimine genetik/genomik bilgi içeriğinin entegre edilmesi hem de mezuniyet

akabinde eğitim programlarına eklenmesi, bu yönde görev tanımlarının belirlenmesinin verilen bakımın kaliteli, etkili ve güvenli olmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., et al.(2019). Genetik danışmanlık mesleğinin küresel durumu. *Eur J Hum Genet.* 2019; **27** :183–97. doi: 10.1038/s41431-018-0252-x.
- Arslantürk, Y., & Pınar, G. (2020). Hemşirelerin genetik danışmanlık rollerine ilişkin farkındalık ve yetkinliklerinin belirlenmesi. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 2(2), 49-56. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202022203>
- Aslanger, A. D., & Kayserili Karabey, H., (2017). Prenatal Tanıda Genetik Danışmanın Temel Prensipleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik - Özel Konular (pp.6-12), Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Barr JA, Tsai LP, Welch A, Faradz SMH, Lane-Krebs K, Howie V, Hillman W. (2018). Current practice for genetic counselling by nurses: An integrative review. *Int J Nurs Pract.* 2018 Apr;24(2):e12629. doi: 10.1111/ijn.12629. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29462836.
- Biesecker B. (2020). Genetic Counseling and the Central Tenets of Practice. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Mar 2;10(3):a038968. doi: 10.1101/cshperspect.a038968. PMID: 31570379; PMCID: PMC7050579.
- Camak DJ. (2016). Increasing importance of genetics in nursing. *Nurse Education Today.* 44:86 91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nedt.2016.05.018>.
- Cordier C, Lambert D, Voelckel MA, Hosterey-Ugander U, Skirton H. (2012). A profile of genetic counsellor and genetic nurse profession in European countries. *J Community Genet.* 3: 19–24.
- Cordier C, McAllister M, Serra-Juhe C, Bengoa J, Pasalodos S, Bjornevoll I, Feroce I, Moldovan R, Paneque M, Lambert D. (2018). All are member of the Board of the Genetic Nurses and Genetic Counsellors Professional Branch of the European Board of Medical Genetics. The recognition of the profession of Genetic Counsellors in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2018 Dec;26(12):1719-1720. doi: 10.1038/s41431-018-0260-x. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30254214; PMCID: PMC6244363.
- Coulson J. (2022). Understanding the role of genomics in nursing practice. *Nurs Stand.* 2022 Nov 21. doi: 10.7748/ns.2022.e12053. Epub ahead of print. PMID: 36408613.

- Demirel G., Sayiner F. (2020). Prekonsepsiyonel bakım ve danışmanlık, Ankara: Akademisyen Kitabevi. Sy:173-193.
- Durukan AT., Günalp S., Gürkan T., Önderoğlu LS., Yaralı H., Yüce K., (2018). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, İkinci Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 695-699.
- Hickey KT, Taylor JY, Barr TL, Hauser NR, Riga TC, Katapodi M. (2018). Nursing genetics and genomics: The international society of nurses in genetics (ISONG) survey. *Nurse Education Today*. 63:12-17. doi:10.1016/j.nedt.2018.01.002
- International Society of Nurses in Genetics (ISONG) & American Nurses Association (ANA). Genetics/Genomics Nursing: Scope and Standards of Practice, 2nd Edition. Maryland (2019). ISBN:9781558106512.
- International society of nurses in genetics (ISONG), 2022. <https://www.isong.org/page-1325051>.
- Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. (2020). An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. *J Genet Couns*. 2020 Oct;29(5):718-727. doi: 10.1002/jgc4.1207. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31856388; PMCID: PMC7302959.
- Kirk M., Tonkin E., Skirton H. (2013). An iterative consensus-building approach to revising a genetics/genomics competency framework for nurse education in the UK, *Journal of Advanced Nursing*.
- Lewis, J. A., Calzone, K. M., & Jenkins, J. (2006). Essential nursing competencies and curricula guidelines for genetics and genomics. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 31(3), 146–155. Last Updated: January 2, 2013. <https://doi.org/10.1097/00005721-200605000-00004>.
- McEwen A, Jacobs C. (2021). Who we are, what we do, and how we add value: The role of the genetic counseling 'philosophy of practice' statement in a changing time. *J Genet Couns*. 2021 Feb;30(1):114-120. doi: 10.1002/jgc4.1308. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578374.
- Ormond, K. E., Laurino, M. Y., Barlow-Stewart, K., Wessels, T. M., Macaulay, S., Austin, J., & Middleton, A. (2018). Genetic counseling globally: Where are we now? *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 178(1), 98–107. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31607>
- Rahman B, McEwen A, Phillips JL, Tucker K, Goldstein D, Jacobs C. (2022). Genetic and genomic learning needs of oncologists and oncology

- nurses in the era of precision medicine: a scoping review. *Per Med*. 2022 Mar;19(2):139-153. doi: 10.2217/pme-2021-0096. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060769.
- Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, et al. (2016). A new definition of genetic counseling: national society of genetic counselors' task force report. *J Genet Couns*. 15:77–83.
- Roter D., Ellington L., Erby LH., Larson S., Dudley W. (2006). The genetic counseling video Project (GCVP) : Models of practice, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, November, 15; 142C(4): 209-220.
- Seven, M., Akyüz, A., Elbüken, B., et al. (2015). Nurses' knowledge and educational needs regarding genetics. *Nurse Education Today*. 35, 444–4.
- Sharoff L. (2017b). Comparison of perceived genetic genomic knowledge of nurse educators and graduate degree nursing students. *Journal of Nursing Education and Practice*. 7(9):67- 77. doi.org/10.5430/jnep.v7n9p67.
- Skirton H., Cordier C., O'Connor A. (2013). A study of the practice of individual genetic counsellors and genetic nurses in europe, *J.Community Genet.*, January, 4(1): 69-75.
- Stoll K, Kubendran S, Cohen SA. (2018). The past, present and future of service delivery in genetic counseling: Keeping up in the era of precision medicine. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Mar;178(1):24-37. doi: 10.1002/ajmg.c.31602. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29512888.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Güncelleme Tarihi 22/01/2020. Erişim: 20.01.2023. <https://www.saglik.gov.tr/TR,10526/hemsirelik-yonetmeliginde-degisiklik-yapilmasina-dair-yonetmelik.html>.
- Terzioğlu F, Dinç L. (2004). Nurses' views on their role in genetics. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 33 (6), 756-764.
- Tluczek A, Twal ME, Beamer LC, Burton CW, Darmofal L, Kracun M, Zanni KL, Turner M. (2019). How American Nurses Association Code of Ethics informs genetic/genomic nursing. *Nurs Ethics*. 2019 Aug;26(5):1505-1517. doi: 10.1177/0969733018767248. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29708024.
- Torrance N., Mollison J., Wordsworth S., Gray J., Miedzybrodzka Z., Haites N., Grant A., Campbell M., Watson MS., Clarke A., Wilson B. (2006). Genetic nurse counsellors can be an acceptable and cost-

- effective alternative to clinical geneticists for breast cancer risk genetic counselling, Evidence from two parallel randomised controlled equivalence trials, *British Journal of Cancer.*, 95:435-444.
- Williams JK, Cashion AK. (2015). Using clinical genomics in health care: Strategies to create a prepared workforce. *Nursing Outlook.* 1- 3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.outlook.2015.04.001>
- World Health Organization [WHO], 2016. Sağlık için İnsan Kaynakları Küresel Stratejisi: Workforce2030.https://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf?ua=1
- Yeşilçinar, İ., Seven, M., Şahin, E., & Calzone, K. (2022). Genetics and genomic competency of Turkish nurses: A descriptive cross-sectional study. *Nurse education today*, 109, 105239. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2021.105239>.
- Young AL, Butow PN, Tucker KM, Wakefield CE, Healey E, Williams R. (2020). When to break the news and whose responsibility is it? A cross-sectional qualitative study of health professionals' views regarding disclosure of BRCA genetic cancer risk. *BMJ Open.* 2020 Feb 25;10(2):e033127. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033127. PMID: 32102811; PMCID: PMC7045026.

BÖLÜM 5

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE GENETİK DANIŞMANLIĞIN ÖNEMİ*

Bilim Uzmanı Çiler ÇOKAN DÖNMEZ¹

* Bu makale 3-5 Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara’da düzenlenen Gevher Nesibe 10. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresinde sözlü bildiri (Online) olarak sunulmuştur ve bildiri kitabında özet olarak basılmıştır.

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
cilerdonmez@hotmail.com ORCID: 0000-0001-8706-3685

GİRİŞ

Jinekolojik kanserler kadın üreme yollarında ve organlarında meydana gelen malign hastalıklar olarak tanımlanmaktadır ve kadınlarda morbitide ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır (Çelebi, 2021; Atlas, 2020). Jinekolojik kanser türleri; serviks kanseri, over kanseri, endometrium kanseri, vulva kanseri ve vajinal kanser olarak yer aldıkları organa göre isimlendirilmektedirler. Ayrıca jinekolojik kanserler; kanser hücrelerinin derecesine, tipine, evresine, histolojisine ve tedaviye yanıt şekline göre kişisel farklılıklar göstermektedir. Güncel literatürde jinekolojik kanser risk faktörleri arasında; kadının yaşı, sosyo-ekonomik düzeyi, genetik yatkınlığı, herediter kanser öyküsü, hormonları, fiziki koşulları, sigara-alkol kullanımı, beslenme şekli, hareketsiz yaşam tarzı, obezite öyküsü, stres faktörleri sayılabilmektedir (Gözüyeşil ve diğerleri, 2020). Jinekolojik kanserlerin Dünya genelinde görülme sıklıklarına bakıldığında; 2020 yılında ilk 5'te görülen jinekolojik kanser çeşitleri sırasıyla serviks kanseri (%3.1) endometrium kanseri (%2,2) over kanseri (%1,6) vulva kanseri (%0,23) ve vajina kanseridir (%0,09) (World Health Organization [WHO], 2020). Türkiye'de ise 2017 yılında Sağlık bakanlığının yayınladığı veriler doğrultusunda bu kanser türlerinden endometrium kanserinin %10,7 serviks kanserinin %4,3 over kanserinin %6,3 vulva kanserinin %0,5 ve vajina kanserinin %0,2 olduğu saptanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2020). Jinekolojik kanserler açısından herediter yatkınlığa sahip kadınlarda, herediter kanser türlerinin görülme sıklığı yüksektir. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarafından 2022'de güncellenen rehberde, kalıtsal jinekolojik kanserler için (ailesinde spesifik genetik mutasyonu tanımlanan kadınlara ve akrabalarına) genetik testlerin yapılmasını ve genetik danışmanlık verilmesini önermektedir ([ACOG] Practice Bulletin Number 727). Herediter yatkınlığı olan kadınlarda kanser başlangıç yaşı daha erken yaş olmakla birlikte bazı kadınlar birden fazla birincil kanserden etkilenebilmektedirler. Herediter kanser sendromlarının en yaygın tiplerini meme, yumurtalık ve endometriyal kanserler oluşturmaktadır (Kazancı ve Şahin, 2022). Bu açıdan bakıldığında herediter kanser yatkınlığı olan veya olabilecek kadınların risk faktörleri açısından, erken dönemde kapsamlı bir aile öyküsü alınıp pedigrileri (soy ağacı diyagramı) çizilerek değerlendirilmeleri ve bu duruma yönelik genetik danışmanlık almaları gerekmektedir.

Genetik danışmanlık, genetik hastalık tanısı alan veya alma riski olan bireylere ve bireylerin aile üyelerine hastalığın prognozu, tekrar etme riski ve

tedavisiyle beraber hangi zaman dilimlerinde hangi genetik testlerin yapılması ve test sonuçları ile ilgili bilgilendirme yapılması şeklinde tanımlanmaktadır (Nussbaum, 2005 s.132-135). Aynı zamanda genetik danışmanlık, aile üyelerinde olası veya var olan genetik hastalıklar sonucunda gelişebilecek durumlara uyum sağlamalarına yönelik psikolojik danışmanlığı da kapsayan gerekli bir sağlık hizmetidir (Nussbaum, 2005 s.132-135; Özalp, 2007). Genetik danışmanlık küresel boyutta ilk kez 1990'ların başında tanımlanmıştır (Cordier ve diğerleri, 2012; Sahhar ve diğerleri 2013). O yıllardan itibaren genetik danışmanlık, tıbbi genetik uzmanı doktorların görevlerinin bir parçası olarak kabul edilmekte ise de bugün bazı ülkelerde genetik danışmanlık ayrı bir sağlık mesleği olarak kabul görmeye başlamıştır. ABD'deki Ulusal Genetik Danışmanlar Derneği (NSGC,2006) tarafından tanımlandığı gibi, “Genetik danışmanlık; bireylerin, genetik hastalıkların medikal, emosyonel ve kalıtsal etkilerini algılamalarına ve bunlara uyum sağlamalarına destek sağlama prosesisidir.” Bu proses; genetik hastalığın tanı alması ve tekrar etme riskini belirlemek için aile öykülerinin sorgulanması, test çeşitleri, hastalığı engelleme ve destek hakkında eğitim, bilgilendirilmiş seçim yapma, riskleri anlama veya duruma uyumu sağlamak için danışmanlık aşamalarını kapsamaktadır (Resta ve diğerleri,2006). Kadınlarda jinekolojik kanser farkındalığını artırmak, toplumun jinekolojik kanser insidansını azaltmanın en etkili yöntemi olduğundan özellikle ailesel genetik yatkınlığa sahip kadınlar başta olmak üzere tüm kadınların jinekolojik kanserlere yönelik farkındalığı artırılmalı, bilgi eksiklikleri giderilmeli ve erken dönemde jinekolojik kanserler açısından tarama programlarına yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Bu bölümde; jinekolojik kanserlere, jinekolojik kanserlerde genetik danışmanlığın gerekliliğine ve özellikle meme, over ve endometrium kanserlerinde hereditör genetik yatkınlığın önemine değinilecektir.

1.OVER KANSERİ

Over kanseri, jinekolojik kanser türleri içinde en sık görülen ikinci jinekolojik kanser türü olup spesifik bir semptomu olmayan, etkili ve kesin tarama programına sahip olmayan ve tanı konulduktan sonra ölüme en çok sebep olan bir kanser türüdür. Over kanseri genellikle semptom göstermeden yayılım gösterdiğinden hastaların yaklaşık %75'ine ileri evrede tanı konulabilmektedir (Selçuk ve diğerleri, 2018). ACOG'e göre; önerilen taramalar genellikle genetik yatkınlığı olan riskli ya da ailesinde over kanseri öyküsü bulunan bireylerin değerlendirilmesi şeklinde olup genel nüfusa belirli aralıklarla değerlendirilme yapılmasını önermemektedir (Eroğlu ve Koç,

2014; Yüksel Şimşek ve diğerleri, 2021). Over kanserinin en güçlü risk faktörü, ailede over kanseri öyküsüne sahip olmaktır. İki veya daha fazla tanı almış akrabası olan veya akrabasına 50 yaşından önce tanı konan kadınlar yüksek risk grubunda yer almaktadır. Over kanserinin dört fazı bulunmaktadır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'na göre bu evrelemede; birinci fazda tümör yalnız overlerle sınırlı, ikinci fazda bölgede asit meydana gelmiş olup üçüncü ve dördüncü fazda ise hastada metastaz gerçekleşmektedir. Faz 1'de veya faz 2 düzeyinde tanı alan bir kadının 5 yılı kapsayan sağ kalım yüzdesi %90'ı üzerinde iken, faz 3 ya da faz 4 düzeyinde tanı alan hastanın sağ kalım oranı %20'nin altına düşmektedir (Erdem ve diğerleri, 2017). Ayrıca, over kanserinin yaklaşık %24'ü ailesel genetik yatkınlığa bağlı gelişmekte olup genellikle sporadik olarak görülmektedir (Selçuk ve diğerleri, 2018).

Güncel literatürde over kanseri risk faktörleri; nulliparite, ileri yaş, indükleyici etkenler, erken menarş, geç menopoza, postmenopozal hormon kullanımı, ailede over ve meme kanseri öyküsü, genetik etkenler (Lynch Sendromu, BRCA 1-2 mutasyonları v.b) endometriozis, infertilite, sigara kullanımı, çevresel faktörler, sedanter yaşam ve düzensiz beslenme şeklinde yer almaktadır (Yıldırım ve Büyükkayacı Duman, 2019; Selçuk ve diğerleri, 2018; Güzel ve diğerleri, 2019). Over kanserinde koruyucu etki faktörlerinin oral kontraseptif kullanımı, gebelik, histerektomi ve tüp ligasyonu paritenin yüksek olması, laktasyon olduğu belirtilmektedir (Yıldırım ve Büyükkayacı Duman, 2019). Over kanserinde tanı araçları; rutin pelvik muayene, transvajinal USG, radyolojik tetkikler ve serum tümör marker (CA-125) ölçümleridir (Güzel ve diğerleri, 2019).

Birçok aile üyesinin etkilendiği, bilateral olarak saptanabilen ve erken yaşta gelişen kanser öyküsü olduğu durumlarda kanserin ailesel olabileceği düşünülmektedir (Tea ve diğerleri, 2018). Herediter kanserlerin saptanması ile kişiselleştirilmiş değerlendirme yapılarak bireylere gerekli bilgi verilmesi sonucu kansere yönelik tarama programının erken başlaması, kanser oluşumunu engelleyici ve risk azaltıcı yöntemlerle birlikte mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesi sağlanmaktadır. Bununla birlikte gelecek nesiller için proband vakayı oluşturmaktadır (Bellcross, 2022). Kalıtsal meme ve over kanseri, ailesel kansere genetik yatkınlık durumu olması, aile üyelerinin birçoğunda meme kanseri, over kanseri ya da her iki kanser türünün beraber ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Kalıtsal meme ve over kanseri birden fazla gen mutasyonlarına bağlı olarak gelişmekle birlikte en sık *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlarıyla belirlenmektedir (Tablo 1, ACOG 182

bültenden uyarlanmıştır) (American College of Obstetricians and Gynecologists 2017. [ACOG] Practice Bulletin Number 182). BRCA1 mutasyonu olan kadınlar hayatları boyunca over kanserlerine %25-60, BRCA2 mutasyonu taşıyanlar ise %15-25 oranında yakalanırlar. Bu genlere yönelik testlerin uygulanabilmesi için öncelikli olarak kadınlara herediter over kanseri açısından genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Genetik danışmanlık süreciyle birlikte kanser tanısı alınıp alınmayacağı kaygısı depresyona sebep olabilmektedir. Bu sebeple, psikososyal açıdan bireylerin desteklenmesi gerekmektedir (Yıldırım ve Büyükkayacı Duman, 2019).

HEREDİTER MEME-OVER KANSERİ GENLERİ

Tablo 1. Herediter meme-over kanserine sebep olan genler (Kazancı ve Şahin, 2022; [ACOG] Practice Bulletin Number 182).

Gen	Meme kanseri riski	Over kanseri riski
<i>BRCA1</i>	>%60 artar	%39-58 artar
<i>BRCA2</i>	>%60 artar	%13-29 artar
<i>ATM</i>	%15-40 artar	< %3 artar
<i>BRIP1</i>	Artmaz	> %10 artar
<i>CDH1</i>	%41-60 artar	Artmaz
<i>CHEK2</i>	%15-40 artar	Artmaz
<i>RAD51C</i>	%15-40 artar	>%10 artar
<i>RAD51D</i>	%15-40 artar	>%10 artar
<i>MSH6</i>	Kanıt yetersiz	Artar
<i>TP53</i>	%90 artar	Artmaz
<i>PTEN</i>	%40-%60 artar	Artmaz

Herediter over kanseri, yeni tanı over kanserlerinin %10'luk kısmını oluşturmaktadır. Over kanseri tanısı, kadının birinci derece aile üyelerinin birinde bulunuyorsa kadında over kanseri riski %5, ikisinde bulunuyorsa over kanseri riski %7'dir. Herediter over kanseri olarak isimlendirilen üç sendrom bulunmaktadır; spesifik over kanseri, herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC) ve meme-over kanseri şeklindedir. HNPCC otozomal dominant kalıtılan kanser türüdür. Bu kanser türü ile birlikte diğer organ kanserleri görüldüğünde (over, endometriyum, genitoüriner) Lynch II sendromu olarak isimlendirilmektedir. HNPCC tanısı almış bireylerin yaşamları süresince over kanseri riski %12'dir (Yıldırım ve Büyükkayacı Duman, 2019; Selçuk ve diğerleri 2018)

Hereditör meme-over kanserlerinde kadınlara mutlaka genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Genetik danışmanlıkta öncelikle kapsamlı aile öyküsü alınarak pedigrî analizi ile kadınlar ve akrabalarındaki bilinen ya da olası mutasyon varlığı ve genetik test kriterlerinin sorgulanması gerekmektedir (Kazancı ve Şahin, 2022; Nussbaum, 2005 s.132-135). Risk faktörleri pozitif olan kadınlara genetik testler planlanmalı ve sonuçları değerlendirilmelidir. Genetik danışmanlıkta sonuçlar değerlendirilirken saptanan varyantların Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) sınıflamasına göre (olası patojenik/patojenik, belirsiz anlamlı varyant(VUS)- olası benign/benign) danışmanlık verilmelidir. Mutasyon saptanan kadınların risk azaltıcı koruyucu stratejik yaklaşımlar, hedefe yönelik tedavi ve cerrahi açısından erken dönemde ilgili bölüme yönlendirilmesi gerekmektedir (Şahin, 2019).

Erken yaşta meme kanseri, over kanseri veya prostat, pankreas, melanoma gibi diğer *BRCA* ilişkili kanser tanısı olanlarda genetik testlerin öncelikli olarak kanserden etkilenen bireye yapılması gerekmektedir. Ancak bu bireye test yapılması mümkün olmadığı durumlarda bu bireyin birinci derece aile üyesine test uygulanabilir. Genetik testlerin birey ve aile yönünden etik değerler göz önünde bulundurularak uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle genetik sonuçlarının başka kişilerle paylaşılmaması gerekmekte ve 18 yaşından küçük bireyler için ebeveyn vesayeti altında genetik test uygulaması da etik değerler bünyesinde uygulanmalıdır. Reşit olmayan bireylerde kalıtsal meme-over kanseri için tarama programı uygulanması önerilmemektedir (Adam ve diğerleri, 1993). Genetik test öncesi ve sonrasında özellikle risk faktörlerine sahip kadınlara genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir (Tablo 2) (Lancaster ve diğerleri 2015). *BRCA* genetik testi kan, tükürük örnekleri ve tümör dokuları ile çalışılarak yapılabilmektedir (Vergote ve diğerleri, 2016).

***BRCA* GEN TESTİ UYGULANACAK DURUMLAR**

Tablo 2. Bu risk faktörlerinin olduğu bireylere genetik danışmanlık eşliğinde *BRCA* gen testi uygulanabilir (Lancaster ve diğerleri 2015).

➤	Epitelyal over /fallopî tüp /periton kanseri (yüksek grade)
➤	45 yaş veya öncesi meme kanseri tanısı kendisinde veya yakın aile üyesinde
➤	50 yaş veya öncesi over kanseri tanısı kendisinde veya yakın aile üyesinde

➤	Meme kanseri tanısı alıp birden fazla yakın aile üyesinde herhangi bir yaşta ortaya çıkmış meme kanseri tanısı alması
➤	Meme kanseri tanısı alıp birden fazla yakın aile üyesinde prostat ya da pankreas kanseri görülmesi
➤	60 yaş veya öncesinde ortaya çıkan üçlü negatif meme kanseri tanısı
➤	Meme kanseri tanısı alıp Askenazi Yahudi ırkından olmak
➤	Pankreas kanseri tanısı alıp birden fazla aile üyesinde meme, over, fallopi tüp, prostat, pankreas, periton kanseri tanısı görülmesi
➤	Kendisinde kanser tanısı olmayıp yakın aile üyesinde yukardaki kriterlerin ortaya çıktığı kadınlar
➤	Kendisinde kanser tanısı olmayıp yakın aile üyesinde <i>BRCA1/BRCA2</i> gen mutasyonu saptandığı durumlarda
➤	Kendisinde kanser tanısı olmayıp yakın erkek aile üyesinin meme kanseri tanısı aldığı durumlarda

Yapılan çalışmalarda ailesinde over kanseri olan hastalarda *BRCA* gen mutasyonlarının sıklığı tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının (2011) invaziv over kanseri tanısı alan bireyleri (1,342) *BRCA* gen mutasyonları açısından incelediği çalışmalarında, birinci derece aile üyelerinde meme veya over kanser tanısı almış bireylerin %33.9'unda (111/327) *BRCA* gen mutasyonu saptanırken yakın aile üyelerinde meme veya over kanseri tanısı almamış bireylerin ise %7.9'unda (78/993) *BRCA* gen mutasyonu saptamışlardır. Ayrıca, kız kardeş veya annesinde over kanseri tanısı bulunan bireylerin % 45.6'nda, 50 yaştan önce meme kanseri tanısı alan bireylerin %46.5'nde *BRCA* gen mutasyonu saptanmıştır. Tanı alındığı dönemdeki yaş aralığına bakıldığında, 30-39 yaş aralığında tanı almış bireylerin %11'inde *BRCA* gen mutasyonları saptanırken, 40-49 yaş aralığında tanı alan bireylerde %24 *BRCA* mutasyonu saptanmıştır. *BRCA1* taşıyıcıları yaklaşık %70'lik bir değer ile çoğunluğu sağlamıştır. Otuz yaş altı tanı almış bireylerde *BRCA* gen mutasyonu saptanmamıştır (Society of Gynecology Oncology [SGO] 2014).

2. ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometriyum kanseri, kadınlar arasında prevelansı yüksek jinekolojik kanser türüdür. Bütün kanser türleri içinde sıklıkla saptanan beşinci ve jinekolojik kanserler içinde birinci sırada bulunan endometriyum kanseri mortalite/morbidite oranları kapsamında yüksektir. Bu özelliği nedeniyle kadın yaşam evresinde önem arz etmektedir (Ferlay ve diğerleri,

2015). Literatürde, endometrium kanseri erken tespit edildiği takdirde tedavide en olumlu sonuç alınan kanser türü olarak geçmektedir. Endometrium kanserlerinin %97'si korpus uteri kaynaklı oluşmakta %3'lük bölümüyse uterin sarkomu olabilmektedir. Endometriyum kanseri özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda görülmekte olup tanının konulduğu ortalama yaş genellikle 61'dir (Williams, 2018). Endometriyum kanseri Tip I, Tip II, Tip III olarak sınıflandırılmakta olup tüm tiplerinin risk faktörleri değişiklik sergilemektedir (Tablo 3) (Tangjitgamol ve diğerleri, 2013).

ENDOMETRİUM KANSERİ TİPLERİ

Tablo 3. Endometriyum kanserlerinin tipleri

	Tip I	Tip II	Tip III
Başlangıç yaşı	Perimenopoz	Postmenopoz	Tip 1'den 10 yıl erken
Risk faktörleri	Artmış östrojen	-	Hereditör risk (Lynch Sendromu)
Endometriumun şekli	Hiperplazi	Atrofi	-
Diyabet, obezite	Genellikle bağlantılı	Bağlantı yok	Bağlantı yok
Evre	Başlangıç	İlerlemiş	-
Miyometriyal invazyon	Küçük	Büyük	-
Prognoz	Sağkalım (5yıllık %85)	Sağkalım (5yıllık %55)	-

(Tangjitgamol ve diğerleri, 2013)

Endometrium kanseri risk faktörleri içerisinde ileri yaş, postmenopozal dönem, obezite, metabolik sendrom öyküsü, nulliparite, erken menarş, geç menopoz, polikistik over sendromu (PKOS) ve tamoxifen kullanım öyküsü bulunmaktadır. Öteki jinekolojik kanserlere kıyasla prognozunun yavaş seyretmesinden ötürü erken dönemde tanı ve tedavi ile 5 yıllık sağ kalım oranı %92 civarında seyretmektedir (Demirhan, 2021; Yeral ve Dayangan Sayan, 2018). Gelir düzeyi az olan ülkelerde ve obez kadınlarda görülme sıklığı daha fazla görülmektedir (Çelebi, 2021; Siegel ve diğerleri, 2018).

Endometriyum kanserinin semptomları; pelvik bölgede ağrı, idrar yaparken zorlanma ve menstrasyon dönemi dışında kanama ya da 40 yaş üstü veya postmenopozal dönemde anormal uterin kanamalar olarak sayılabilmektedir. (Atlas, 2020; Akman ve diğerleri, 2019; Öztürker ve Sönmez, 2015; Martginetti, 2019). Endometrium kanseri tanısında araştırılırken başvurulacak ilk yöntem transvajinal ultrasonografi olmakla birlikte diğer yöntemler; endometrial biyopsi, serum CA 125 düzeyi ve Pap smear testidir (Çelebi,2021; Dörk ve diğerleri, 2020). Endometrium kanseri tedavisinde çoğunlukla başvuru alan tedavi cerrahi yöntemdir (Taşkın, 2016; Bekar, 2015).

Lynch Sendromu (LS) sıklığı, endometriyum kanser tanısı alan bireylerde %2-3'dür. 50 yaştan önce saptanan endometriyum kanserlerinin %5- 9'u LS'a bağlı olarak gelişmektedir. Ayrıca LS'a bağlı endometrium kanserinin görülme yaşı ortalama 46-54 yaşlarıdır. LS'da yaşam süresince endometriyum kanseri oluşma olasılığı %50 seviyesinin üzerindeyken over kanseri oluşma olasılığı %4-24 aralığında seyretmektedir (Şahin ve diğerleri, 2020). Retrospektif veriler, endometriyum kanserinin tanı almış kadınlarda %50'nin üzerinde ilk gelişen kanser olduğu ve intestinal kanserden yaklaşık 11 yıl kadar önce tanılandığını belirtmiştir (Lu ve diğerleri, 2005). American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) ve National Society of Genetic Counselors (NSGC) kılavuzları, 50 yaştan erken endometriyum kanseri tanısı almış bireylerin Lynch Sendromu yönünden taranmalarını tavsiye etmiştir (Hampel ve diğerleri,2015)

3. SERVİKS KANSERİ

Jinekolojik kanserler arasında rahim ağzı kanseri, tanısı en erken konulabilen fakat erken dönemde tanılanmadığı takdirde mortalitesi yüksek bir kanser çeşididir (Ersin ve diğerleri, 2016). Dünyada kadınlarda sıklıkla rastlanan üçüncü kanser ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip genel popülasyonda yedinci en sık görülen kanser olarak rahim ağzı kanseri sınıflandırılmıştır (Bint-e-Iftikhar ve diğerleri, 2019). Servikal kanser oluşumuna sebep olan Human Papilloma Virüsü (HPV)'dür. HPV, yüksek enfeksiyon potansiyeline sahip bir DNA tümör virüsü olup enfeksiyonları cinsel yol ile bulaş gösteren ve cinsel açıdan aktif olan kadınların %30-50'sini etkilemektedir. HPV tip 16 ve 18, servikal kansere neden olan faktörlerin %70-80' inden sorumludur (Çelebi, 2021).

Servikal kanseri prevelansını artıran risk faktörleri; hiç pap smear yaptırmamış olmak, erken yaş cinsellik, çok eşli cinsel yaşam ya da çok eşli partnerin olması, immüno-supresyon durumunun olması, multiparite, sigara kullanımı, düşük sosyo-ekonomik düzey, obezite, ileri yaş, tedavi edilmeyen vajinal enfeksiyonların olması, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların olması şeklindedir. (Herpes Simpleks tip II ve HIV, Human Papilloma Virüs tip 16-18, Klamidya enfeksiyonu) (Çelebi, 2021; Öz, 2021). Serviks kanserinin belirgin semptomu, et suyu görünümünde vajinal akıntı ve ağrısız kanamadır (Çelebi, 2021). Bunun dışında anormal vajinal kanama, cinsel ilişki sonrası ya da menapoz döneminde kanama, ara kanamalar, lekelenmeler, menstruasyon kanamalarının uzun olması ve pelvik muayenenin ardından kanama görülmesi, ağrılı cinsel ilişki, vajinal akıntının kötü kokması, kasık ağrıları, anal ve genital bölgelerde karnibahar benzeri görünümünde ağrı yapmayan doku harabiyeti, vulvada kaşıntı, kansızlık, idrar yaparken zorluk veya bacaklarda ödem, bağırsak alışkanlığında anormallik ve hematüri gözlemlenmektedir (Çelebi, 2021; Öz, 2021). Ayrıca, sitolojik ve kolposkopik muayeneler serviksin intraepitelyal lezyonlarının ve erken dönemde teşhisine olanak sağlamaktadır. Pap smear (Papanicolau) testi kadınlarda serviks kanserinin erken tanılanmasında etkili bir yöntemdir. Bu test ile servikal neoplazilerin %90'nı erken evrede teşhis edilebilmektedir. (Gyamfua,2019). Serviks kanseri taraması kadınlarda 21 yaşından itibaren önerilmektedir. Pap smear 21 yaşından itibaren 3 yılda bir, 30 yaşından itibaren ise PAP smear +HPV DNA testi (eş zamanlı test) 5 yılda bir önerilmektedir (ACOG 2020, Practice Bulletin Number 140).

Serviks kanseri erken tarama programında ikinci etkin metod HPV-DNA test çeşididir. Kullanımda olan serviks tarama testleri içinde en doğru ve tekrar edilebilir olanı HPV testidir. Serviks kanseri tanısı almış kadınların %99.9'unda HPV-DNA saptanmıştır (Aydoğdu ve Özsoy, 2018). Serviksten alınan smear örneğinin sitolojik değerlendirilmesi ve aynı zamanda HPV-DNA testi çalışılması “co-test” şeklinde isimlendirilmektedir. Günümüzde Co-test, 30 yaş üstündeki kadınlara uygulanan tarama metodudur. ACOG ve Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Topluluğu 30–65 yaş aralığındaki kadınların 5 yılda bir co-test ile taranmasını tavsiye etmektedir. 30 yaş altındaki kadınlardaysa; HPV enfeksiyonları büyük oranda kendiliğinden geçmekte olduğundan, bu yaştaki kadınlara co-test tavsiye edilmemektedir. Bu sebeple, 21–30 yaş aralığında 3 yılda bir yalnız sitolojik tarama tavsiye edilmektedir (ACOG 2020, Practice Bulletin Number 140; Perkins, 2020). ACOG tarafından Eylül 2022'de güncellenen kılavuzda serviks kanseri

taramasının ve HPV aşısının 21 yaşında uygulanmasını tavsiye etmiştir (ACOG, 2022).

Serviks kanseri taramalarla önlenabilen jinekolojik kanserlerin başında gelmektedir. Yapılan çalışmalar, kadınlara yapılan iyi bir eğitim ile serviks kanserinin önlenmesinde ve tarama programlarına katılımda önemli ve olumlu yönde sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir (Çelebi,2021; Özcan ve Demir Doğan, 2021; Öz, 2021; Dal, 2022). Bu nedenle, DSÖ kadınlara erişim sağladıkları her ortamda sağlık profesyonellerinin eğitim ve danışmanlık hizmeti sunmaları gerektiğini özellikle belirtmiştir (ACOG 2020, Practice Bulletin Number 140).

Servikal kanserden korunmak için öncelikle HPV ile ilgili topluma eğitimler verilmesi, koruyucu önlemlerin alınması, düzenli taramaların yapılması, kız ve erkek çocukların erken dönemde aşılınması gerekmektedir (Dal, 2022). Ayrıca HPV testi pozitif çıkan kadınların HPV-DNA testi için tıbbi genetik birimine yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu kadınlara genetik test öncesi ve sonrası genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Test öncesi genetik danışmanlıkta kişiye risk değerlendirmesi yapılarak test endikasyonu, sonuçları ve potansiyel etkileri tartışılarak yapılacak testler için onay alınması gerekmektedir. Test sonrası danışmanlıkta ise sonuçlar yorumlanarak, hastanın ve risk altındaki bireylere sağlıklı yaşama yönelik tutum önerileri verilerek tıbbi yönlendirilmelerinin yapılması gerekmektedir (Szymonowicz ve Chen, 2020; Gupta ve diğerleri, 2018).

4. VULVA KANSERİ

Kadın genital sisteminde pubis ve perine hariç labia majör, labia minör, vestibül ve klitoristen oluşan kısma vulva denilmektedir (Ersin,2021).Vulva kanserinin prevelansı, kadınlarda %1'dir. Ayrıca, jinekolojik kanserler arasında prevelansı %5'dir.Postmenopozal kadınlarda, sıklıkla 65-75 yaş aralığında daha sık görülmektedir (Merlo, 2020). Vulva kanseri belirtileri; vulvada yanma, kaşıntı, şişlik, hassasiyet, anormal renk değişikliği, siğil, idrar yaparken veya cinsel ilişki sırasındaki ağrı, menstrüasyon dışı kanama şeklindedir (Ersin, 2021; Merlo, 2020).

Vulva kanseri risk faktörleri; sigara kullanımı, 60 yaş ve üzerinde olma, genital hasar öyküsü, pap-smear testinde anormal hücrelerin saptanması, çok eşli cinsel partner varlığı, herpes simpleks tip 2 virüsüne maruz kalma, erken yaş cinsel deneyim, immun sistem baskılayıcı ilaç kullanımı, şeklindedir (Rogers ve Cuello, 2018).

Vulva kanserini sınıflandırmak ve tedaviyi belirlemek amacıyla evreleme yapılmaktadır. Vulva kanseri tedavisi sonrası 5 yıllık sağkalım % 70, evresi yükseldikçe sağkalım düşmektedir. Bu sebeple, mortalitenin azaltılması amacıyla korunma önlemlerinin erken alınması ve erken dönemde hastalığın tanınması gerekmektedir (Rogers ve Cuello, 2018). Vulva kanseri tedavisi genellikle preoperatif radyoterapi, postoperatif radyoterapi, cerrahi ve definitif kemoradyoterapidir (Merlo, 2020).

5. VAJİNAL KANSER

Vajinal kanser kadın genital sisteminin en nadir kanserlerinden olup jinekolojik kanserlerin %1,5-3'ünü oluşturmaktadır. Vajinal kanserlerin %90'ı gestasyonel trofoblastik hastalıkların ve serviks, vulva, endometrium kanserlerinin yaygın tümörleridir (Jhingran, 2022).

Vajinal kanser risk faktörleri; HPV enfeksiyonu ve herpes simpleks tip 2, servikal ve vulva kanser hikayesi, 50-70 yaş arasında olmak, pelvik radyasyon, intervajinal peser kullanma şeklindedir (Jhingran, 2022; Kulkarni ve diğerleri, 2022). Semptomatik bulgusu, ağrısız vajinal kanama ile karakterizedir. En çok postmenopozal kanama olarak görülmektedir. En sık kullanılan tedavi yöntemi radyoterapidir. Genç kadın hastalarda tercih edilen lokalize evre I vajina lezyonlarda ve insitu karsinomda parsiyel vajinektomi yapılabilmektedir. Alt vajinada kanser gelişmiş ise; vulvektomi, alt vaginektomi ve inguinal lenf nodu diseksiyonu yapılabilmektedir. Korunma yöntemi olarak yıllık pap smear ve kolposkopi yapılabilmektedir (Jhingran, 2022; Kulkarni ve diğerleri, 2022).

2021 yılında yapılan bir tez çalışmasında kadınların vulva ve vajina kanserleri hakkında bilgi eksiklikleri olduğunu ve vulvanın anatomik yeri hakkında bilgileri olmadığını belirtmiştir (Öz, 2021). Bilgilendirilmeyen hastaların daha öfkeli ve umutsuz oldukları gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda jinekolojik kanser tanısı almış kadınların, sağlık çalışanları tarafından konuyla ilgili çekinme, vakit bulamama ve sağlık personelinin jinekolojik kanserlere alakalı bilgi eksikliği gibi çeşitli sebeplerden dolayı bilgi eksikliklerinin giderilmediğini ifade ettikleri saptanmıştır (Vardar, 2017; Serçekuş ve Türkcü, 2015). Bu sebeple, kadınların jinekolojik kanserlere ilişkin hem farkındalıklarını artırmak hem de bilgi eksikliklerini gidermek için danışmanlık ile konuya ilişkin eğitim verilmesi gerekmektedir. Genetik danışmanlık, kanser gelişme riski farklı olan bireyleri belirlemeyi ve yönlendirici olmadan etik ilkelere bağlı kalınarak bu

bireylere genetik danışma vermeyi amaçlamaktadır. Herediter jinekolojik kanserlerin erken tarama ile önlenabilir olması nedeniyle, etkilenmiş ya da risk altında olan kadınlar ve yakın akrabalarının mutlaka genetik danışmanlık alması gerekmektedir. Bu nedenle, genetik danışmanlık verirken özellikle bu hususlar dikkate alınmalıdır. Hastalığın medikal temelini bireyin anlayabileceği bir dille açık, net ve gereksiz ayrıntı vermeden aktarmak, hastalığın semptomları ve prognozu hakkında güncel literatür bilgisi ışığında tarama yöntemleri, koruyucu müdahaleler ve erken tanı ve tedavi olasılıkları hakkında bilgi eksikliği giderilerek bireyi uygun birimlere yönlendirmek, hastalığın kalıtsal yapısını, sonraki nesillere aktarımını ve mutasyonların geçişini aktarmak, genetik ve klinik bilgiler ışığında ortaya çıkabilecek olası olumsuz emosyonel durumu bireyin yönetmesine destek olmak, genetik test sonucunun birey, ailesi ve akrabaları üzerindeki olası psikolojik etkisini göz önünde bulundurarak duygusal destek sağlamak, kanser geliştiği takdirde yapılabilecek uygulamaları aktarmak ve bireyin bilgilendirilmiş bir seçim yapmasına olanak sağlamak danışmanlıkta önem arz hususlardır (Kinney ve diğerleri, 2016; Schwartz ve diğerleri, 2014; Percival ve diğerleri, 2016).

Ayrıca, tecrübeli tıbbi genetik uzmanına erişmek kişisel ve sosyal sorunlar sebebiyle her daim mümkün olamamaktadır (Kinney ve diğerleri, 2016; Schwartz ve diğerleri, 2014). Bu sebeple genetik danışmanlığa yönelik özelleşmiş bir eğitim alan genetik hemşiresi veya uygun şekilde eğitilmiş bir genetik danışman genetik danışmanlıkta aktif olarak rol alabilmektedir (Percival ve diğerleri, 2016). Nitekim ülkemizde 2011 yılında revize edilen hemşirelik yönetmeliğinde genetik hastalık riski taşıyan ailelere danışmanlığın uzman kadın sağlığı hemşireleri tarafından da verilebilmesi görev ve yetkileri arasına alınmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Hemşirelik Yönetmeliği Revize, 2011)

SONUÇ

Kadınların herediter jinekolojik kanserler hakkındaki bilgi eksikliği ve bu kanserlerle ilgili farkındalık düzeylerinin az olması tarama programlarını katılmalarına engel olacağı düşünülmektedir. Bu sebeple, herediter jinekolojik kanserler açısından kadınların bilgi eksikliği giderilmeli, farkındalıkları artırılmalı, risk faktörleri tanılanıp gerekli genetik testler yapılarak genetik danışmanlık verilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Adam, M. P., Everman, D. B., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Gripp, K. W., & Amemiya, A. (Eds.). (1993). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
- Akman, L., Yıldırım, N., Terek, M. C., Özşaran, Z., Alanyalı, S., Haydaroğlu, A., et al. (2019). Korpus uteri kanserlerinin epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi* 58, 33-38.
- American College of Obstetricians and Gynecologists.(2017). ACOG Practice Bulletin Number 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Practice Advisory. Washington, DC. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2017/09/hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndrome>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) 2020. Practice Bulletin Number 140: Updated guidelines for management of cervical cancer screening abnormalities. Practice Advisory. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2020. Available at: 10.01.2023. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG). 2020. ACOG Practice Bulletin Number 727: Cascade Testing: Testing Women for Known Hereditary Genetic Mutations Associated With Cancer Practice Advisory. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2020. Available at:10.01.2023. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/01/cascade-testing-testing-women-for-known-hereditary-genetic-mutations-associated-with-cancer>
- Atlas B.(2020). Çiğili Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Kadınların Jinekolojik Kanserle İlgili Farkındalığı Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi.Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aydoğdu S. G. M., & Özsoy, Ü. (2018). Serviks kanseri ve HPV. *Androloji Bülteni*, 20, 25-29. doi: 10.24898/tandro.2018.62533
- Bekar, M. (2015). Kadın Genital Sistemin İyi Ve Kötü huylu Tümörleri. K. O. Şirin A içinde, *Kadın Sağlığı* (s. 261-273). İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri

- Bellcross, C.A. (2022). Hereditary Breast and Ovarian Cancer: An Updated Primer for OB/GYNs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2022 Mar;49(1):117-147. doi: 10.1016/j.ogc.2021.11.005. PMID: 35168766.
- Colombo, N., Sessa, C., Bois, A., Ledermann, J., McCluggage, W.G., et al. (2019). ESMO– ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International Journal of Gynecological Cancer*,2019,29:728-760.
- Cordier, C., Lambert, D., Voelckel, M.A., Hosterey-Ugander, U., Skirton, H. (2012). A profile of genetic counsellor and genetic nurse profession in European countries. *J Community Genet.* 2012;3: 19–24.
- Çelebi, N. (2021). Kadınların Jinekolojik Kansere Yönelik Farkındalıkları ve Erken Tanı Yöntemlerine Yönelik Davranışlarının Değerlendirilmesi Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Dal, O.(2022). Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran kadınların jinekolojik kansere yönelik farkındalıklarının değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi, Kırklareli Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demirhan, A. (2021). Jinekolojik kanserli kadınların menopoza semptomlarının yaşam kalitesine olan etkisinin belirlenmesi.
- Dörk, T., Hillemanns, P., Tempfer, C., Breu, J., & Fleisch, M. C. (2020). Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. *Cancers*, 12(9), 2407. <https://doi.org/10.3390/cancers12092407>
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Skora, A. D., Luber, B. S., Azad, N. S., Laheru, D., Biedrzycki, B., Donehower, R. C., Zaheer, A., Fisher, G. A., Crocenzi, T. S., Lee, J. J., Duffy, S. M., Goldberg, R. M., de la Chapelle, A., Koshiji, M., ... Diaz, L. A., Jr (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine*, 372(26), 2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
- Erdem, S., Yılmaz, M., Yıldırım, H., Mayda, A., Bolu, F., Durak, A., et al. (2017). Düzce’de yaşayanların kanser ve kanser risk faktörleri hakkında bilgi düzeyi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7(1), 1-10.

- Eroğlu, K., & Koç, G. (2014). Jinekolojik kanser kontrolü ve hemşirelik. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 1(2), 77-90.
- Ersin, E. (2021). Ebe ve hemşirelerin kendi kendine vulva muayenesi hakkındaki görüş ve uygulamaları: Bir durum çalışması. Yüksek lisans tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Ersin, F., Kışsal A, Polat P, Koca DB, Erdoğan M. (2016). Kadın sağlık personelinin servikal kansere yönelik algıları ve bunu etkileyen faktörler. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi, 2016, 18: 31-43.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ve ark. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer, 136(5), E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210
- Gözüyeşil, E., Arıgöz Düzgün, A., & Taş, F. (2020). Bir Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kadınların Jinekolojik Kanser Farkındalıklarının Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care, 14(2), 177-185.
- Güzel, D., Yıldırım, N., Besler, A., Akman, L., Özdemir, N., Zekioğlu, O., et al. (2019). Over kanserinin epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. Ege Tıp Dergi, 58(2), 44-49.
- Gupta, S., Kumar, P., & Das, B. C. (2018). HPV: Molecular pathways and targets. *Current problems in cancer*, 42(2), 161–174. <https://doi.org/10.1016/j.crrproblcancer.2018.03.003>
- Gyamfua, A. A., Nkrumah, I., Ibitoye, B. M., Agyemang, B. A., Ofori, E. S., Tsoka-Gwegweni, J. M., ve ark. (2019). The level of knowledge and associated sociodemographic factors on cervical cancer among women: a cross-sectional study at Kenyase Bosore community, Ghana. The Pan African Medical Journal, 34, 44. doi: 10.11604/pamj.2019.34.44.19471
- Hampel, H., Bennett, R.L, Buchanan, A., Pearlman, R., Wiesner, G.L.; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. Genet Med 2015;17:70–87.

- Jhingran, A. (2022). Updates in the treatment of vaginal cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 32(3), 344–351. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002517>
- Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R. K., Audeh, M. W., Friedlander, M., Balmaña, J., Mitchell, G., Fried, G., Stemmer, S. M., Hubert, A., Rosengarten, O., Steiner, M., Loman, N., Bowen, K., Fielding, A., & Domchek, S. M. (2015). Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(3), 244–250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>
- Kazancı, F., Şahin, İ.F. (2022). Jinekolojik Onkoloji Pratiğimizde Risk Azaltıcı Cerrahi Yönetimi Gerektiren Genetik Değişiklikler. *Archives Medical Review Journal*, 2022;31(2):122-131 doi:10.17827/aktd.1059207.
- Kinney, A.Y, Steffen, L.E, Brumbach, B.H, Kohlmann, W., Du, R., Lee, J.H., et al. (2016). Randomized Noninferiority Trial of Telephone Delivery of BRCA1/2 Genetic Counseling Compared With In-Person Counseling: 1-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2914-24.
- Kolutek, R., & Aydın Avcı., İ. (2015). Eğitim ve Evde İzlemin, Evli Kadınların Meme ve Serviks. *J Breast Health* 11, 155-62
- Kulkarni, A., Dogra, N., & Zigras, T. (2022). Innovations in the Management of Vaginal Cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(5), 3082–3092. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050250>
- Lancaster, J.M., Powell, C.B., Chen, L.M., Richardson, D.L. (2015). Committee SGOCP. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):3-7.
- Lu, K. H., Dinh, M., Kohlmann, W., Watson, P., Green, J., Syngal, S., Bandipalliam, P., Chen, L. M., Allen, B., Conrad, P., Terdiman, J., Sun, C., Daniels, M., Burke, T., Gershenson, D. M., Lynch, H., Lynch, P., & Broaddus, R. R. (2005). Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstetrics and gynecology*, 105(3), 569–574. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000154885.44002.ae>
- Martignetti, J. (2019). Gynecologic Cancer Screening Tool Could Lower Incidence Mortality. *Oncology Times* 41(3), 9-14.

- Merlo, S.(2020). Modern treatment of vulvar cancer. *Radiol Oncol.* 2020 Sep 22;54(4):371-376. doi: 10.2478/raon-2020-0053. PMID: 32960779; PMCID: PMC7585347.
- Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F., & Boerkoel, C.F. (2005). *Tıbbi Genetik* (6. Baskı, sayfa: 2-4; 132-135.), İstanbul: Öncü Basımevi.
- Öz, S. (2021). 20 yaş ve üzeri kadınların jinekolojik kanserlere ilişkin bilgi ve farkındalıkları ile etkileyen faktörlerin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, İstinye Üniversitesi , Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Özalp, A.(2007). Etik açıdan genom projesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Kamu Hukuku Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2007.
- Özcan, H., & Demir Doğan, M. (2021). Gynecological Cancer Awareness Among Women. *Indian Journal of Gynecologic Oncology*, 19, 13. doi: 10.1007/s40944-020- 00481-w.
- Özerdoğan N, Gürsoy E. Serviks kanserinde korunma ve hemşirelik. (2017). *Türkiye Klinikleri J Obstet Womens Health Dis Nurs-Special Topics*, 2017, 3: 40-49.
- Öztürker, C., & Sönmez, G. (2015). Endometrium ve Serviks Kanserlerinde Görüntüleme. *Türk Radyoloji Derneği* (1), 1-11.
- Percival, N., George, A., Gyertson, J., Hamill, M., Fernandes, A., Davies, E., et al. (2016). The integration of BRCA testing into oncology clinics. *Br J Nurs.* 2016;25(12):690-4.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F ve ark. (2020). Anormal Serviks Kanseri Tarama Testleri ve Kanser Öncülleri için 2019 ASCCP Risk Bazlı Yönetim Konsensüs Kılavuzu. *J Düşük Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102–131.
- Resta, R., Biesecker, B.B., Bennett, R.L., et al. (2006). A new definition of genetic counseling: national society of genetic counselors' task force report. *J Genet Couns.* 2006;15:77–83.
- Rogers, L. J., & Cuello, M. A. (2018). Cancer of the vulva. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2, 4–13. doi: 10.1002/ijgo.12609
- Sahhar, M., Hodgson, J., Wake, S.J. (2013). Educating genetic counselors in Australia-developing a masters program. *J Genet Couns.* 2013; 22:897–901.
- Schwartz, M.D., Valdimarsdottir, H.B., Peshkin, B.N., Mandelblatt, J., Nusbaum, R., Huang, A.T, et al. (2014). Randomized noninferiority

- trial of telephone versus in-person genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):618-26.
- Selçuk, İ., Özel, Ş., Güngör, T., Üstün, E.Y. (2018). Over kanseri perspektifinde BRCA gen mutasyonları ve herediter meme ve over kanser sendromu. *Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2018,15:135-144.
- Serçekuş, P., Türkcü, S.G. (2015). Jinekolojik Kanserli Hastalarda Cinsellik. *DEUHFED* 2015,8 (1), 36-38.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. doi: 10.3322/caac.21442
- Society of Gynecology Oncology (SGO) Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer. October 2014.
- Szymonowicz KA, Chen J. (2020). Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med.* 2020 Nov 15;17(4):864-878. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33299640; PMCID: PMC7721094.
- Şahin, F.İ. (2009). Jinekolojik kanserlerde genetik. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2009-1, Sayfa 1-9.
- Şahin,H.Ö., Karacaer,Ö.K., Albuz.B., Sılan, F. (2020). Jinekolojik Kanserlerde Yeni Nesil DNA Dizi Analizi ile Saptanan Mutasyon Profilleri: Tek Merkez Vaka Serisi Sonuçlarımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 46 (3) 349-356, 2020 DOI: <https://doi.org/10.32708/uutfd.731913>.
- Tangjitgamol, S., Kavanagh, J., & Shetty, M. K. (2013). Endometrial Cancer: Risk Factors and Early Diagnosis in Low-Resource Countries. İçinde M. K. Shetty (Ed.), *Breast and Gynecological Cancers: An Integrated Approach for Screening and Early Diagnosis in Developing Countries*. Newyork: Springer, ss. 14-167.
- Taşkın, L. (2016). *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği* 13.baskı. İstanbul: Akademisyen Kitapevi.
- Tea, M-KM, Tan, Y.Y, Staudigl, C., Eibl, B., Renz, R., Asseryanis, E., et al. (2018) Improving comprehension of genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer clients with a visual tool. *PLoS ONE* 13(7): e0200559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200559>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı (2020). Güncelleme Tarihi 31/05/2022.Erişim: 13.01.2023.<https://www.saglik.gov.tr/TR,89801/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-yayinlanmistir.html>

- T.C. Sağlık Bakanlığı. Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Güncelleme Tarihi: 22/01/2020. Erişim T: 10.01.2023.<https://www.saglik.gov.tr/TR,10526/hemsirelik-yonetmeliginde-degisiklik-yapilmasina-dair-yonetmelik.html>
- Williams, A. L. (2018). Cancer SOURCEBOOK for Women. (6th ed.). Detroit; Omnigraphics Publishing. Detroit.
- World Health Organization [WHO], 2020. World Cancer Report 2020. https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report.
- Vardar, O. (2017). Jinekolojik kanser tanısı alan kadınlar ve bakım veren aile üyelerinin deneyimleri. Yüksek lisans tezi, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Vergote, I., Banerjee, S., Gerdes, A.M., van Asperen, C., Marth, C., Vaz, F., et al. (2016). Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016;69:127-34.
- Yeral, İ., & Dayangan Sayan, C. (2018). Endometrium kanserinde nötrofil/lenfosit oranının ve platelet endekslerinin değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 10(3), 307-311.
- Yıldırım, E., Büyükkayacı Duman, N. (2019). Geriatrik yaş grubundaki kadınlarda jinekolojik kanserler ve taramalar. Büyükkayacı Duman N, editör. Yaşlılık ve Kadın Sağlığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.8-14.
- Yüksel Şimşek, S., Akıllı, H., Alyazıcı Küçükyıldız, İ., & Ayhan, A. (2021). Rekürren over kanseri hastalarında uygulanan tersiyer ve kuaterner sitoreduksiyon cerrahilerinin sağ kalıma etkisi ve morbiditesi. *Ege Tıp Dergisi*, 60(1), 20-31.
- Zhang, S., Royer, R., Li, S., McLaughlin, J.R., Rosen, B., Risch, H.A., et al. (2011). Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):353-7.

BÖLÜM 6

ANJIOGENEZ

Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN¹

¹ Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Susurluk MYO, Veterinerlik Bölümü, Balıkesir, Türkiye. dokuyan@bandirma.edu.tr, deryaokuyan@hotmail.com
Orcid: 0000-0001-6758-8556

GİRİŞ

Anjiyogenez, vücutta üretilen belirli biyomoleküller tarafından kontrol edilen önemli bir mekanizmadır. Hasarlı kan damarlarının onarılması için endotel ve düz kas hücrelerinin fonksiyonlarını koordine eden önemli birçok molekül mevcuttur. Ayrıca yeni kan damarlarının oluşumu, endotel hücrelerinin "filizlenmesi" yoluyla kan hücreleri tarafından regüle edilirken damar ağının genişlemesi de sağlanmış olur. Damar oluşum olarak adlandırılan anjiyogenez proteaz üretimi, endotel hücre göçü ve proliferasyonu, vasküler yapı oluşumu, yeni bir bazal membran sentezi, perisitlerin ve düz kas hücrelerinin çoğalması gibi birçok basamakla düzenlenir (Carmeliet, 2000; Risau, 1997).

Endotel hücrelerinin anjiyogenik uyarılarla aktivasyonundan sonra, perivasküler hücre dışı matrisi (ECM) ve bazal membranı bozan proteolitik enzimler üretilir. Endotel hücreler çoğalarak perivasküler alana göç ederler ve "birincil filizler" oluşturur. Bu birincil filizlerin oluşumdan sonra lümenasyon, kılcak yapıların oluşumu gözlemlenir. Devamında ise yeni bir bazal membran sentezi ve kanın içinden akabileceği kanal benzeri yapıları oluşabilmesi için kan damarı olgunlaşması izler (Koch ve Distler, 2007).

Fizyolojik anjiyogenez gelişmiş organ perfüzyonu için embriyo gelişimi, yara iyileşmesi ve kollateral yapı oluşumu gibi birçok mekanizmada anahtar rol oynamaktadır. Bununla birlikte, anormal derecede hızlanmış veya patolojik anjiyogenez, görme kaybına yol açan oküler neovaskülarizasyon da dahil olmak üzere çeşitli bozukluklarla ilişkilidir.

Kan oluşumunu indükleyen moleküler sinyaller incelendiğinde birçok molekülün hem indükleyici hem de inhibe edici olarak iş yaptığı görülmektedir. Bu sinyaller sistematik olarak kan damarı oluşumunu indükleseler de tam tersi olarak kan damarı oluşumunu bozabilir veya mevcut damarların çıkarılmasına neden olabilir. Anjiyogenez inhibitörleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF, FGF2), transforme edici büyüme faktörü (TGF- α , TGF- β), tümör nekroz faktörü (TNF- α), trombosit kaynaklı endotel büyüme faktörü, granülosit koloni uyarıcı faktör, plasental büyüme faktörü, interlökin-8 (IL-8), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çok önemli anjiyogenik aktivatörü düzenleyerek anjiyogenez mekanizmasına etki ederler. Aktivatörler ve inhibitörler arasında dengenin sağlanması çok önemlidir ve bu denge vasküler homeostazı düzenler (Mousa ve Davis, 2016).

Anjiyogenez aktivatörü olan VEGF, neoplastik dokularda güçlü bir anjiyogenik ajandır ve VEGF reseptörleri (VEGFR), neoplastik vaskülarizasyon alanında geniş çapta incelenmiştir. VEGF'nin ifade edilerek komşu dokuya salgılanması tümör hücrelerinin beslenebilmesi için yeni kan damar oluşumuna neden olur. Uzun yıllar boyunca kanser hücrelerinin yayılmasının ve lokalize tümörlerin büyümesinin, tümör hücrelerinin pro-anjiyogenik kimyasal sinyaller salarak yeni kan damarları ürettiği düşünülse de son araştırmalar beyin, akciğer ve karaciğer tümörlerinin yeni damar oluşumuna gitmeden mevcut damarlar üzerinden beslendiğini ve büyüdüğünü göstermektedir (Winkler, 2017). Kanser dokusunun proksimalindeki hücreler, sinyal molekülleri yoluyla pro-anjiyogenik yanıtı oluştururlar. Lokal neovaskülarizasyon, büyüyen tümörlere oksijen ve temel besinler sağlar, tümörün yayılmasını ve yakınlardaki normal dokuya invazyonunu ve metastaz sağlar (Mousa, 2000).

1. ANJİYOGENEZİN REGÜLASYONU

Folkman ve arkadaşları, tümör hücrelerinin anjiyogenezi uyarmak için anjiyogenik faktör üretip salgılayabildiği yaptıkları çalışmalarda göstermişlerdir. Çalışmaları süresince birkaç Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktör tanımlanmışlar ve bu faktörleri izole etmişlerdir (Folkman ve ark., 1971). Folkman ve arkadaşlarının daha sonrasında yaptığı çalışmalarda bu uyaranların haricinde anjiyogenez sürecinde farklı regülatörlerinde olduğu ve bu uyaranların işlevlerini yerine getiremediğini göstermekteydi (Folkman, 1992). Bu sonuç aynı zamanda karışık bir ilkeyi, yani anjiyogenezin inhibitörler tarafından bloke edilmesini ortaya çıkartmıştır. Anjiyogenez inhibitörlerinin keşfi, anjiyogenez uyaranlarının keşfiyle ortaya çıkmıştır. Matriks ve trombositlerde bulunan endojen bir anjiyogenez inhibitörü olan trombospodin salgılanmasını düzenleyen tümör baskılayıcı genin keşfedilmesiyle mekanizma aydınlığa kavuşmuştur (Good ve ark., 1990). Kemokin trombosit faktörü 4 ve anjiyostatin gibi endojen inhibitörlerin keşfinden sonra endostatin olarak adlandırılan kollajen 1997'de keşfedilmiştir (Carmeliet, 2000; O'Reilly ve ark., 1997). Endostatinin sadece tümör büyümesini inhibe etmekle kalmayıp, aynı zamanda tümörün gerilemesine de neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Boehm ve ark., 1997). Buna paralel olarak, anjiyogenez üzerinde çalışan çeşitli gruplar tarafından aydınlatılan biyokimyasal yollara dayalı sentetik anjiyogenez inhibitörleri geliştirilmiştir (Hamby ve Showalter, 1999). Sentetik anjiyogenez inhibitörleri

hem insan tümörlerini baskılayabilen ve potansiyel olarak gerilemesine neden olabilen hem de damar sistemine saldırarak, kemoterapinin neden olduğu ilaç direncinin engelleme potansiyelleri yüzünden oldukça dikkat (Folkman, 1996).

Anjiyogenez tümör hücreleri tarafından salgılanan faktörlerle indüklense de hücre dışı matris (ECM) farklı hücre tiplerinde tümör kaynaklı anjiyogenez regülasyonunda görev almaktadır. (Bingle ve ark., 2002; Schlingemann ve ark., 1990). ECM'deki matriks proteinlerin ve proteolitik enzimler endotel hücre adezyonu, damar oluşumu ve endotel hücre sağkalımı için çok önemlidir (Reijerkerk ve ark., 2000). Ayrıca, monositler ve trombositler gibi dolaşımdaki hücreler, anjiyogenik büyüme faktörlerini taşıyarak aktive edilmiş endotele yapışır ve bu hücreler tümör kaynaklı anjiyogenezi desteklemektedirler (Lwaleed ve ark., 2001). Endotel hücrelerin proliferasyona ek olarak, kemik iliğinde endotel hücre gelişimini desteklemektedir. Sağlıklı yetişkinlerde, dolaşımdaki endotel hücreler (CEC) düşük sayılarda bulunurken, vasküler yaralanma/aktivasyonu içeren çeşitli patolojik durumlarda, kanda yüksek sayıda CEC dolaşmaktadır. Mancuso ve arkadaşları, kanser hastalarında yüksek sayıda CEC bulunduğunu ve bu durumun tümörlerin kemik iliğinden endotel hücre alımını uyardığını açıklamışlardır (Mancuso ve ark., 2001).

1.1. Anjiyogenez İnhibitörleri ve Stimülatörleri

Anjiyogenezin biyokimyasal sürecinin birçok farklı yönü açıklanmış olsa da sessiz bir tümörün nasıl, ne zaman ve neden aktif hale gelerek anjiyogenik mekanizmaları aktif hale getirdiğine dair ilgi çekici bir soru şu ana kadar açıklanamamıştır (Weinberg ve Hanahan, 2000). Hanahan ve Folkman, bu geçişin anjiyogenik stimülatörler ve inhibitörler arasındaki dengeye bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (Hanahan ve Folkman, 1996). Uyuyan tümörlerde anti-anjiyogenik durumdan pro-anjiyogenik duruma geçişin nedeni muhtemelen çok faktörlü olarak düzenlenir ve genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Anjiyogenik geçiş neyin neden olduğunu netleştirmek için birçok klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Hanahan ve arkadaşları, oluşturulan pankreas adacık karsinogenez fare modelinde, 3-4 hafta sonra adacıkların %50'sinin hiperplastik hale geldiğini ve 10 hafta sonra hiperplastik adacıkların bir kısmının (%8-12) anjiyogenik hale geldiğini göstermiştir. Bu geçiş oluşumunun tümör gelişimine sebep olduğu bu durumun da anjiyogenik faktörlerin neden olduğu ancak neden adacıkların

sadece %8-10'unun anjiyogenik hale gelirken diğer adacıkların hiperplastik kaldığını açıklayamamıştır (Folkman ve ark., 1989).

Kanser hücrelerinde VEGF uygulamasından sonra hücrelerin daha hızlı bölünerek büyümenin daha da hızlandığı belirlenmiştir. Özellikle anjiyogenik dengenin bozulmasıyla kanser hücrelerinin invaziv ve metastatik karakterler kazandığı gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle tümör gelişim mekanizmasında pro-anjiyogenik genlerin ifadesi oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra anjiyogenik olarak indüklenen hücrelerde indüklenmeyen hücrelere göre apoptoz hızı da oldukça düşüktür (Udagawa ve ark., 2002).

Tümörlerde anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilecek genlerden birisi de Id genidir. Id genin üyesi olduğu protein ailesi (Id1-Id4), transkripsiyon faktörlerinin regülasyonu ile hücre büyümesi, yaşlanma, farklılaşma ve neoplastik dönüşümün regüle ederler (Norton, 2000). Id1/Id3 delesyon farelerde yapılan çalışmalarda farelerin hayatta kalamadığı ancak Id1 veya Id3'ün bulunduğu durumlarda embriyonik ölümün önlendiği belirlenmiştir. Ayrıca Id1 veya Id3 bulunan farelerde tümör yapılarında neredeyse hiç büyüme olmadığı ve metastaz yapmadığı gösterilmiştir (Lyden ve ark., 1999; Lyden ve ark., 2001). Yapılan çalışmalar Id1'in trombospondin ekspresyonunu baskıladığını gösterilmiştir, bu da TSP1'in dolaşımdaki endotel hücrelerinin toplanmasını önlemede rol oynadığını göstermektedir (Volpert ve ark., 2002).

Anjiyogenik geçişte rol oynayabilecek diğer genler ise; MMAC/PTEN, HPV, p53, H-Ras, BCL-2, SRC, c-MYB, PyMT, RB2/p130, trkB ve VHL'dir. Bu genler anjiyogenik geçişte rol oynarken VEGF, HIF, MMP, TSP-1 ve TSP-2 yolları üzerinden anjiyogenezi regüle ederler. Ayrıca çevresel faktörler de (örneğin sigara içmek) anjiyogenez mekanizmasını regüle edebilmektedir. Hipoksi, düşük pH, demir eksikliği ve hipoglisemi VEGF ekspresyonunu regüle ederek ECM proliferasyonunu uyarabilmektedir. Birlikte ele alındığında, anjiyogenik geçişin, spesifik gen ifadesinin ve çevresel faktörlerin her ikisinin de çok önemli bir rol oynadığı ortaya koymaktadır (Shi ve ark., 2001).

Tümör hücreleri ile normal hücreler arasındaki diğer temel farklar, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, büyümeyi engelleyen sinyallere karşı duyarsızlık, programlanmış hücre ölümünden kaçınma, sınırsız replikasyon potansiyeli ve dokudan kaçınma ve metastazdır. Tümör biyolojisinin bu özellikleri, tümör hücrelerindeki genetik değişiklikler

tarafından düzenlenir. İnsanlarda normal bir hücreden kötü huylu bir hücreye geçiş oldukça karmaşıktır (Hahn ve ark., 1999; Weinberg ve Hanahan, 2000). Bu süreçte birçok onkogen ve baskılayıcı gen tanımlanmıştır ancak insan genomunda kanserleşme sürecinde aktif olan genler hala tamamen belirlenememiştir. Hem baskılayıcı olarak hareket eden onkogenlerin hem de tümör baskılayıcı olarak işlev görev genlerin inaktivasyonu, tümör gelişiminde rol oynar. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ise bu genlerin ekspresyonunu kontrol eden promotor bölgesindeki nükleotidlerin metilasyonundan kaynaklanmaktadır (Hahn ve Weinberg, 2002).

Deney hayvanı çalışmaları ile klinik çalışmalar kıyaslandığında iki farklı sonuç elde edilmiştir. Çoğu deney hayvanı çalışması, deri altına implante edilir ve ektopik olarak büyüyen tümörler incelenerek çalışmalar analiz edilir. Oluşturulan bu tümör yapılarının vasküler kaynağı oldukça zayıftır. Bu nedenle tümörler, tümörlerin ortotopik olarak büyüdüğü diğer tümör modelleriyle karşılaştırıldığında, genişlemeleri için yeni oluşan damarlara daha bağımlıdır. Bergers ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, anjiyostatin ve endostatin gibi güçlü anjiyogenez inhibitörlerinin, tümörlerin deri altından büyüdüğü modellerle karşılaştırıldığında ortotopik tümörlerde o kadar güçlü olmadığı gösterilmiştir (Bergers ve ark., 1999). Yine deney hayvan çalışmalarında kullanılan tümör hücrelerinde p53 ekspresyonunun tümör hücrelerinin anjiyogenez inhibitörlerine duyarlılığını değiştirdiğini gösterilmiştir. p53+/+ tümörler anjiyogenez inhibitörlerine p53-/- tümörlerden daha iyi yanıt verir. p53+/+ ve p53-/- tümör hücrelerinin bir karışımı enjekte edildiğinde, p53+/+ hücreleri ağırlıklı olarak vasküler bölgelerde lokalize olurken, p53-/- hücreleri ağırlıklı olarak avasküler bölgelerde lokalize olmaktadır (Yu ve ark., 2002). Bu bulgular, p53-/- tümör hücrelerinin, p53+/+ tümör hücrelerine göre yeterli vaskülarizasyona daha az bağımlı olduğunu ifade etmektedir ve insan tümörlerinin de anjiyogeneze bağımlılıklarında farklılık gösterebileceğini ve dolayısıyla anjiyogenez inhibitörlerine farklı tepkiler verebileceğini ortaya çıkartmaktadır (Rak ve ark., 2002).

2. KANSERDE ANJİYOGENEZ MEKANİZMASI

Sağlıklı hücrelerde, oksijen regülasyonunun anjiyogenezin düzenlenmesinde anahtar olduğu ve endotel hücrelerinin (EC'ler) ve düz kas hücrelerinin (SMC'ler), oksijene duyarlı NADPH oksidazları, endotel nitrik oksit sentazı (eNOS) ve heme-oksijenazlar dahil olmak üzere çeşitli oksijen

algılama mekanizmalarına sahip olduğu iyi bilinmektedir (Ward, 2008). Vasküler hücreler aynı zamanda hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörü (HIF) ailesi ile regüle olmaktadır. HIF ailesi üyeleri oksijen düzeylerindeki değişikliklere hücre adaptasyonu sağlamak için oldukça önemli bir moleküldür. HIF α 'nın (HIF-1-3) üç izoformlarının her biri, aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator (HIF β /ARNT) alt birimi ile heterodimeriz oluşturarak hücre yaşamını, metabolizmayı ve anjiyogenezi düzenleyen yüzlerce genin ekspresyonunu başlatmaktadır (Gregg, 2003). Büyümek veya lokal olarak metastaz yapmak için, tümör dokusunun oksijene ve kan damarları tarafından sağlanacak besinlere ihtiyacı vardır çünkü kan damarlarının birincil işlevi soluduğumuz oksijeni taşımaktır (Mousa, 2000). Oksijenin varlığı ve bolluğu in vitro filizler veya in vivo bir vasküler ağ oluşturmak için oksijenin tüketilebildiği endotel hücrelerinin metabolizması ile ilişkilidir (Hansen-Algenstaedt ve ark., 2000; Helmlinger ve ark., 2000). Oksijen, hücre büyümesinde anahtar olduğundan (hem sağlıklı hücreler hem de kanser hücreleri) hipoksik tümör hücreleri (oksijenden yoksun bırakılmış tümör hücreleri) bölünmeyecektir. Büyüyen endotel kanserler hücrelerinde endotel hücre büyümesini aktive edebilen EGF, östrojen, bazik ve asidik FGF, IL-8, prostaglandin E1 ve E2, TNF- α ve VEGF gibi birçok proteinin salınması nedeniyle anjiyogenezik mekanizma aktif bir şekilde işlemektedir. Aynı zamanda anti-anjiyogenik faktörlerin inhibe edilmesi de damar oluşumunu hızlandırmakta ve güçlendirmektedir (Mousa, 2000; Pavlakovic ve ark., 2001). VEGF ve bFGF, tümör anjiyogenezi için oldukça önemlidir (Mousa, 2000).

Epitelyal tümör hücrelerinde prostaglandin E2 (PGE2) mitojen olarak bulunmakta ve anjiyogenez uyaranlarına önemli bir örnektir. Ayrıca, siklooksijenaz-2'nin (araşidonik asidin prostaglandin H2'ye dönüştürülmesi için bir enzim) aşırı ekspresyonu oldukça dikkat çekmektedir. Bilindiği üzere bu enzim VEGF, FGF-2, HIF-1 ve matris metaloproteinazlar gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak farklı şartlar altında hücrenin damar oluşumunu teşvik etmektedir (Okuyan ve ark., 2020; Türkoğlu ve ark., 2021). Siklooksijenaz-2 ekspresyonu yoluyla birçok genin regülasyonunu değiştirerek anjiyogenezin tümör gelişimine neden olduğu bulunmuştur (Finetti ve ark., 2008; Xu ve ark., 2014).

SONUÇ

Son yirmi yılda anjiyogeneze artan ilgiyle birlikte, gen temelli anti-anjiyogenik yaklaşımları inceleyen çalışmalar oldukça fazlalaşmış ve ciddi kanıtlarla yeni bir ufuk açmıştır. Yapıla çalışmalar dahilinde tümör anjiyogenezinin daha iyi anlaşılması nedeniyle anti-anjiyogenik gen tedavisi için uygulanabilecek mekanizmalar ortaya konmuştur. Özellikle tümör EC'lerini hedef alan dokuya özgü promotörlerin veya peptitlerin kullanımı dahil olmak üzere ayrıntılı optimizasyonla mevcut gen dağıtım sistemlerinin etkinliğinin daha da geliştirilmesi ve ultrason veya gen elektrotransferi gibi viral olmayan yeni yöntemlerin keşfedilmesine olanak tanımıştır. Anti-anjiyogenik genleri, farklı anjiyogenez veya ölüm genleri veya anti-anjiyogenik direnci nötralize eden HIF-1 α gibi genler dahil olmak üzere birçok gen regülasyonu üzerinden anti-tümör etkinliğini regüle ettiği ortaya konmuştur.

Çalışılan birçok anjiyogenez inhibitörü, çeşitli kanser modellerinde tümör ilerlemesini ve metastazını baskılama etkisi gösterilmiş olsa da aynı anjiyogenez inhibitörleri kullanıldığında tümör gerilemesinin etkinliği farklı kanser türleri arasında farklılık göstermektedir. Anjiyogenik gen tedavisi, büyük ölçüde tümör anjiyogenezinin biyolojik mekanizmalarının anlaşılmasına olana tanısa da her bir kanser türü için en etkili anjiyogenez inhibitörünün hangi genleri hedef aldığı ve prognostik biyobelirteçlerin hangilerinin olduğu kanser türü bazında belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, anti-anjiyogenik çalışmaların küçük tümörlerde büyük tümörlere kıyasla daha güçlü etkinlik gösterdiğinden, özellikle erken evre kanserlerin önlenmesinde ve tedavisinde daha fazla yer alabilir.

KAYNAKÇA

- Ali, S. H., O'Donnell, A. L., Balu, D., Pohl, M. B., Seyler, M. J., Mohamed, S., ... & Dandona, P. (2000). Estrogen receptor- α in the inhibition of cancer growth and angiogenesis. *Cancer research*, 60(24), 7094-7098.
- Bergers, G., Javaherian, K., Lo, K. M., Folkman, J., & Hanahan, D. (1999). Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science*, 284(5415), 808-812.
- Bingle, L., Brown, N. J., & Lewis, C. E. (2002). The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 196(3), 254-265.
- Boehm, T., Folkman, J., Browder, T., & O'Reilly, M. S. (1997). Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature*, 390(6658), 404-407.
- Butler, G. S., Connor, A. R., Sounni, N. E., Eckhard, U., Morrison, C. J., Noël, A., & Overall, C. M. (2017). Degradomic and yeast 2-hybrid inactive catalytic domain substrate trapping identifies new membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MMP14) substrates: CCN3 (Nov) and CCN5 (WISP2). *Matrix Biology*, 59, 23-38.
- Carmeliet, P. (2000). Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature medicine*, 6(4), 389-395.
- Finetti, F., Solito, R., Morbidelli, L., Giachetti, A., Ziche, M., & Donnini, S. (2008). Prostaglandin E2 regulates angiogenesis via activation of fibroblast growth factor receptor-1. *Journal of Biological Chemistry*, 283(4), 2139-2146.
- Folkman, J., Merler, E., Abernathy, C., & Williams, G. (1971). Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *The Journal of experimental medicine*, 133(2), 275.
- Folkman, J., Watson, K., Ingber, D., & Hanahan, D. (1989). Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*, 339(6219), 58-61.
- Folkman, J. (1992). shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*, 267, 10931-10934.
- Folkman, J. (1996). New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research. *European Journal of Cancer*, 32(14), 2534-2539.
- Good, D. J., Polverini, P. J., Rastinejad, F., Le Beau, M. M., Lemons, R. S., Frazier, W. A., & Bouck, N. P. (1990). A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally

- indistinguishable from a fragment of thrombospondin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(17), 6624-6628.
- Gregg, L. S. (2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 3(10), 721-732.
- Hahn, W. C., Counter, C. M., Lundberg, A. S., Beijersbergen, R. L., Brooks, M. W., & Weinberg, R. A. (1999). Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature*, 400(6743), 464-468.
- Hahn, W. C., & Weinberg, R. A. (2002). Rules for making human tumor cells. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1593-1603.
- Hamby, J. M., & Showalter, H. H. (1999). Small molecule inhibitors of tumor-promoted angiogenesis, including protein tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*, 82(2-3), 169-193.
- Hanahan, D., & Folkman, J. (1996). Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *cell*, 86(3), 353-364.
- Hansen-Algenstaedt, N., Stoll, B. R., Padera, T. P., Dolmans, D. E., Hicklin, D. J., Fukumura, D., & Jain, R. K. (2000). Tumor oxygenation in hormone-dependent tumors during vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade, hormone ablation, and chemotherapy. *Cancer Research*, 60(16), 4556-4560.
- Helmlinger, G., Endo, M., Ferrara, N., Hlatky, L., & Jain, R. K. (2000). Formation of endothelial cell networks. *Nature*, 405(6783), 139-141.
- Hladovec, J. (1973). The effect of some platelet aggregating and potential thrombosis-promoting substances on the development of experimental arterial thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 29(01), 196-200.
- Hubbell, J. A., & Chilkoti, A. (2012). Nanomaterials for drug delivery. *Science*, 337(6092), 303-305.
- Kerbel, R. S. (2008). Molecular origins of cancer. *Tumor angiogenesis N Engl J Med*, 358, 2039-2049.
- Koch, A. E., & Distler, O. (2007). Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*, 9(2), 1-9.
- Lin, Z., Natesan, V., Shi, H., Hamik, A., Kawanami, D., Hao, C., ... & Jain, M. K. (2010). A novel role of CCN3 in regulating endothelial inflammation. *Journal of cell communication and signaling*, 4(3), 141-153.
- Lungu, I. I., Grumezescu, A. M., Volceanov, A., & Andronescu, E. (2019). Nanobiomaterials used in cancer therapy: An up-to-date overview. *Molecules*, 24(19), 3547.

- Lwaleed, B. A., Bass, P. S., & Cooper, A. J. (2001). The biology and tumour-related properties of monocyte tissue factor. *The Journal of Pathology*, 193(1), 3-12.
- Lyden, D., Young, A. Z., Zagzag, D., Yan, W., Gerald, W., O'Reilly, R., ... & Benezra, R. (1999). Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts. *Nature*, 401(6754), 670-677.
- Lyden, D., Hattori, K., Dias, S., Costa, C., Blaikie, P., Butros, L., ... & Rafii, S. (2001). Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nature medicine*, 7(11), 1194-1201.
- Mancuso, P., Burlini, A., Pruneri, G., Goldhirsch, A., Martinelli, G., & Bertolini, F. (2001). Resting and activated endothelial cells are increased in the peripheral blood of cancer patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97(11), 3658-3661.
- Mousa, S.A. (2000). Mechanisms of Angiogenesis: Potential Therapeutic Targets; *Eurekah.com/Landes Bioscience: Georgetown, WA, USA*.
- Mousa, S.A. Davis, P.J. (2016). Angiogenesis and anti-angiogenesis strategies in cancer. In *Anti-Angiogenesis Strategies in Cancer Therapies*, 1st ed.; Mousa, S.A., Davis, P.J., Eds.; Academic Press: Amsterdam, The Netherlands.
- Mousa, S. A., Lin, H. Y., Tang, H. Y., Hercbergs, A., Luidens, M. K., & Davis, P. J. (2014). Modulation of angiogenesis by thyroid hormone and hormone analogues: implications for cancer management. *Angiogenesis*, 17(3), 463-469.
- Norton, J. D. (2000). ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *Journal of cell science*, 113(22), 3897-3905.
- Okuyan, D., Turkoglu, S. A., & Kockar, F. (2020). Carbonic anhydrase III is a new target of HIF1 α in prostate cancer model. *Gene*, 762, 145034.
- O'Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., ... & Folkman, J. (1997). Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *cell*, 88(2), 277-285.
- Pavlakovic, H., Havers, W., & Schweigerer, L. (2001). Multiple angiogenesis stimulators in a single malignancy: implications for anti-angiogenic tumour therapy. *Angiogenesis*, 4(4), 259-262.
- Rajabi, M., Sudha, T., Darwish, N. H., Davis, P. J., & Mousa, S. A. (2016). Synthesis of MR-49, a deiodinated analog of tetraiodothyroacetic acid

- (tetrac), as a novel pro-angiogenesis modulator. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(16), 4112-4116.
- Rak, J., Yu, J. L., Kerbel, R. S., & Coomber, B. L. (2002). What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors?. *Cancer research*, 62(7), 1931-1934.
- Reijerkerk, A., Voest, E. E., & Gebbink, M. F. B. G. (2000). No grip, no growth: the conceptual basis of excessive proteolysis in the treatment of cancer. *European Journal of Cancer*, 36(13), 1695-1705.
- Ribatti, D., Vacca, A., & Presta, M. (2000). The discovery of angiogenic factors: A historical review. *General Pharmacology: The Vascular System*, 35(5), 227-231.
- Risau, W. (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386(6626), 671-674.
- Schlingemann, R. O., Rietveld, F. J., De Waal, R. M., Ferrone, S., & Ruiter, D. J. (1990). Expression of the high molecular weight melanoma-associated antigen by pericytes during angiogenesis in tumors and in healing wounds. *The American journal of pathology*, 136(6), 1393.
- Shi, Q., Le, X., Wang, B., Abbruzzese, J. L., Xiong, Q., He, Y., & Xie, K. (2001). Regulation of vascular endothelial growth factor expression by acidosis in human cancer cells. *Oncogene*, 20(28), 3751-3756.
- Türkoğlu, S. A., Poyrazlı, F., Okuyan, D., & Köçkar, F. (2021). Hipoksi ve Kanser. *Journal of Advanced Research in Natural and Applied Sciences*, 7(3), 450-463.
- Udagawa, T., Fernandez, A., ACHILLES, E. G., Folkman, J., & D'AMATO, R. J. (2002). Persistence of microscopic human cancers in mice: alterations in the angiogenic balance accompanies loss of tumor dormancy. *The FASEB journal*, 16(11), 1361-1370.
- Volpert, O. V., Pili, R., Sikder, H. A., Nelius, T., Zaichuk, T., Morris, C., ... & Alani, R. M. (2002). Id1 regulates angiogenesis through transcriptional repression of thrombospondin-1. *Cancer cell*, 2(6), 473-483.
- Ward, J. P. (2008). Oxygen sensors in context. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1777(1), 1-14.
- Weinberg, R. A., & Hanahan, D. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
- Winkler, F. (2017). Hostile takeover: How tumours hijack pre-existing vascular environments to thrive. *The Journal of Pathology*, 242(3), 267-272.
- Xu, L., Stevens, J., Hilton, M. B., Seaman, S., Conrads, T. P., Veenstra, T. D.,

- ... & St. Croix, B. (2014). COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. *Science translational medicine*, 6(242), 242ra84-242ra84.
- Yu, J. L., Rak, J. W., Coomber, B. L., Hicklin, D. J., & Kerbel, R. S. (2002). Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science*, 295(5559), 1526-1528.
- Zhang, C., Van Der Voort, D., Shi, H., Zhang, R., Qing, Y., Hiraoka, S., ... & Lin, Z. (2016). Matricellular protein CCN3 mitigates abdominal aortic aneurysm. *The Journal of clinical investigation*, 126(4), 1282-1299.

BÖLÜM 7

SOĞUK ATMOSFERİK PLAZMA (CAP) SİSTEMİNİN KANSER TEDAVİSİ VE YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANIMI

Öğr. Gör. Dr. Berat ÇINAR ACAR*¹
Prof. Dr. Zehranur YÜKSEKDAĞ²

¹ *Sorumlu Yazar .Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji ABD, 06500, Ankara beratcinar@gazi.edu.tr. ORCID ID: (0000-0003-4662-0865)

² Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Biyoteknoloji ABD, 06500, Ankara .zehranur@gazi.edu.tr. ORCID ID: (0000-0002-0381-5876)

GİRİŞ

Dünyada kalp rahatsızlığından sonra ikinci ölüm nedeni olarak görülen kanser, hastada kilo kayıpları, aşırı yorgunluk ve hâlsizliğe neden olarak, hastanın yaşam kalitesini düşüren oldukça tehlikeli bir hastalıktır. Kanser tedavisi gören hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmesi ve iyileştirilmesi yönünde sürdürülen bilimsel çalışmalar önemli ölçüde ilerlemiş ve hız kesmeden devam ediyorsa olsa da toksisite ve tedaviye direnç gelişimi gibi bazı olumsuz durumların gözlenmesi tedavi sürecinin olumlu ilerlemesinde engel teşkil edebilmektedir (Trimukhe ve ark., 2022). Birçok kanser türü için kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi yöntemleri yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleridir (Ehrenstein ve ark., 2020). Radyoterapi yönteminin iyileştirici etkisi, bir yandan büyüme ve çoğalmayı engelleyen genetik materyal hasarına neden olurken, diğer yandan radyasyon çevredeki sağlıklı dokulara zarar verme potansiyeline sahiptir. Kemoterapi uygulamalarının da benzer şekilde ikincil tümörlere neden olan etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler geleneksel tedavi yöntemlerinin kullanım alanlarını kısıtlamakta ve kanser hastalarının kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi olma konusundaki endişelerini arttırmaktadır (Damyanov ve ark., 2018; Dubey ve ark., 2022a).

Ekzogen bileşikler, patojen mikroorganizmalar ve dehidrasyona karşı cilt bütünlüğünün korunması oldukça önemlidir. Cilt bakımı uygulamalarına sadece tüm vücut sağlığı için değil, aynı zamanda estetik amaçlı ihtiyaçları karşılamak içinde gereksinim duyulmaktadır (Busco ve ark., 2020).

Yara iyileşmesinin fizyolojik süreci, dört aşamada gerçekleşmektedir. Bu aşamalar: hemostaz, iltihaplanma, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarıdır (Eming ve ark., 2014; Sun ve ark., 2014). Yaralanmadan hemen sonra hemostaz oluşmaktadır ve kan kaybını önleyen, hücre göçü için geçici matris sağlayan vazokonstriksiyon ve kan pıhtılaşması ile karakterize edilmektedir. Trombositler büyüme faktörleri salgılamakta ve sitokinler iyileşme sürecini başlatmak için fibroblastları, endotel hücrelerini ve bağışıklık hücrelerini çekmektedir. İltihaplanma aşaması 7 güne kadar sürmektedir. Bu aşamadaki baskın hücreler, nötrofiller ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerdir. Nötrofiller, bakteriyel kontaminasyonu önleyen ve yarayı hücresel artıklardan temizleyen reaktif oksijen türleri (ROS) ve proteazlar salgılamaktadır. Kan monositleri yara bölgesine gelir ve doku makrofajlarına farklılaşır. İkincisi, fagositoz yoluyla sadece bakterileri ve

cansız dokuları uzaklaştırmakla kalmaz, aynı zamanda hasarlı kan damarlarını onarmak için fibroblastları, endotel hücrelerini ve keratinositleri toplayan çeşitli büyüme faktörlerini ve sitokinleri serbest bırakmaktadır. İmmün hücrelerin apoptozu ile birlikte inflamatuvar faz azalırken, proliferasyon fazı başlamaktadır. Bu faz öncelikle doku granülasyonu, yeni kan damarlarının oluşumu (anjyogenez) ve epitelizasyon ile karakterize edilmektedir. Son aşama, yara kapandığında gerçekleşir ve 1-2 yıl veya daha uzun sürebilmektedir. Bu aşamada, geçici matris, organize kollajen demetleri halinde yeniden şekillendirilmektedir (Schultz ve ark., 2003; Falanga ve ark., 2005; Frykberg ve Banks, 2015).

Dünya çapında yaklaşık 8 milyon insanın enfeksiyonlu veya enfeksiyonsuz yaralardan etkilendiği tahmin edilmektedir (Sen, 2019). Kronik yaraların prevalansı yaşla birlikte artmakta ve hiperglisemi, bozulmuş vasküler durum ve nöropati gibi çoklu mekanizmalar nedeniyle diyabetik ve obez hastalarda kronik yara gelişme riski daha yüksek gözlenmektedir. Kronik yara enfeksiyonu, iyileşme fazları boyunca yavaş ilerleyen veya bireyi ve yarasını etkileyen içsel ve dışsal faktörler nedeniyle gecikmiş, kesintiye uğramış veya durmuş iyileşme gösteren bir yarayı ifade etmektedir. Kronik yaraların oluşmasında: zayıf dolaşım, yara bölgesine alışılmadık yerel basınç, koruyucu duyu kaybına neden olan nöropatinin varlığı, enfeksiyon riski, çözülmemiş iltihaplanma, ciddi şekilde bozulmuş iyileşme anjyogenez eksikliği, epitel migrasyonu ve hücre proliferasyon süreci gibi bazı nedenler etkin rol oynamaktadır (Edwards-Jones, 2020; Falcone ve ark., 2021).

Kronik yara enfeksiyonları, klinik etkileri (artan ağrı, düşük yaşam kalitesi) ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük ile iyileşme sürecini geciktirebilmektedir. Kronik yara enfeksiyonlarının yönetimi karmaşıktır ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Kronik enfekte olmayan bir yarayı enfekte bir yaradan ayırt etmek zor olabilmektedir. Aslında, kronik yara enfeksiyonlarını karakterize eden, artan ağrı, gevrek granülasyon dokusu, beklenenin ötesinde gecikmiş yara iyileşmesi, yaranın parçalanması ve uzman olmayan personel tarafından kolayca tanımlanamayan kötü koku gibi geleneksel olmayan belirtiler olabilmektedir (Gardner ve ark., 2001; Falcone ve ark., 2021). Bu karmaşık sorunlar, yara tedavisindeki başarıyı sınırlandırmakta, bu da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve küresel sağlık bakım sistemlerine büyük maliyetler getirmektedir (Posnett ve Franks, 2008; Mahmoudi ve Gould, 2020).

Kanser ve yara enfeksiyon tedavisi süreçleri oldukça uzun zaman gerektiren sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Günümüzde bu hastalıklarla mücadelede çeşitli tedavi yöntemleri kullanılıyor olsa da iyileşme sürecini hızlandıran ve etkin sonuçlar sunan alternatif yöntem arayışları da hala devam etmektedir. Soğuk atmosferik plazma yöntemleri, reaktif oksijen parçacıklarının (ROP) oluşumuna bağlı olarak kanser hücrelerinin selektif olarak hedeflenmesi ve bu hücrelerde apoptozis mekanizmasının aktive edilmesi ile anti-kanserojen ve anti-tümör etkileri, tedavisi zor yaraların iyileştirilmesi, enfeksiyonun önlenmesi, yanıklar, şeker ve venöz ülserleri üzerindeki etkileri nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri olarak değerlendirilebilme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada, klasik yöntemlere alternatif olarak ortaya çıkan CAP tedavisinin çeşitli kanser hastalıkları, cilt yenileme ve yara iyileşmelerindeki kullanımları incelenmiştir.

1. SOĞUK ATMOSFERİK PLAZMA

Maddenin dördüncü hâli olarak tanımlanan ve kısmen/tamamen iyonize olabilen gazlar olarak bilinen plazmanın, elektronik yoğunluğu ya da sıcaklığı verilen enerjinin kaynağına ve miktarına bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Plazmalar; termal ve termal olmayan plazmalar olarak iki grupta kategorize edilmektedir (Misra ve ark., 2016; Chen ve ark., 2022). “Termal plazma (TP)” neredeyse tamamen iyonize olur ve elektronlar ve ağır parçacıklar (iyonlar, atomlar veya moleküller) yüksek sıcaklıklardadır. Buna karşılık, “termal olmayan plazma (NTP)” olarak da bilinen soğuk plazmada düşük derecede iyonizasyona sahiptir ve elektron sıcaklığı iyonların ve nötr türlerin sıcaklığından çok daha yüksektir (Misra ve ark., 2016). Gaz sıcaklığı, oda sıcaklığının (<40°C) biraz üzerindeyken, elektron sıcaklıkları binlerce derece santigrat aralığında olmaktadır (Laroussi ve ark., 2017; Saadati ve ark., 2018; Tornin ve ark., 2021).

Soğuk plazma çalışmalarında Helyum (He), argon (Ar) gibi inert gazların yanı sıra oksijen (O₂), hidrojen (H₂), metan (CH₄) gibi reaktif gazlar kullanılmaktadır. Atmosferik basıncın altındaki basınçlarda plazma üretmek oldukça yüksek maliyet gerektirdiğinden, atmosferik basınçlı soğuk plazma teknolojilerinin gelişimi hız kazanmıştır (Chen ve ark., 2022). Atmosferik basınçta soğuk plazmadan yüksek konsantrasyonlarda, reaktif türler (kararsız veya kısa ömürlü iyonlar ve radikaller), reaktif oksijen türleri (ROT) (Hidroksil serbest radikaller- OH· ve hidrojen peroksit-H₂O₂), reaktif nitrojen

türleri (RNT) (nitrit ve nitrik oksit) elde edilmektedir (Lu ve ark., 2016; Babaeva ve ark., 2018).

Soğuk atmosferik basınçlı plazma teknolojisi; son yıllarda sterilizasyon, kan pıhtılaşması, yara iyileşmesi, cilt dezenfeksiyonu, ağız/dış hastalıkları tedavisi, kanser tedavisi, immünoterapi gibi çeşitli alanlarda uygulanmaktadır (Guo ve ark., 2021; Lin ve ark., 2021; Siadati ve ark., 2021; Ucar ve ark., 2021).

2. SOĞUK ATMOSFERİK PLAZMANIN KANSER UYGULAMALARI

Dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olan kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıyla karakterize edilen önemli bir küresel sorun olarak ortaya çıkmaktadır (Singh ve ark., 2022). Genom koruyucusu olarak bilinen p53 transkripsiyon faktörü, hücre döngüsü bölünmesi, farklılaşması, hücre ölümü, anjiyogenez ve DNA metabolizmasında oldukça etkin rol oynamaktadır. p53 geninin mutasyonu, hatalı protein üretimiyle sonuçlanmaktadır. p53 proteininin inaktivasyonu, hücrel apoptotik mekanizmanın aktivasyonunu önleyerek, kanser hücrelerinin hayatta kalmasına ve tümör vakalarının artış göstermesine neden olmaktadır (Hassanpour ve Dehghani, 2017; Singh ve ark., 2021; Chadar ve ark., 2021; Surekha ve ark., 2021; Sheikh ve ark., 2022). Ayrıca kanser hücrelerinde artan telomeraz aktivitesi telomerlerin kısalmasını engellemekte ve bu durum kanser hücrelerine ölümsüzlük kazandırmaktadır (Blasco, 2005; Artandi ve DePinho, 2009; Dubey ve ark., 2022a). Kanser hücreleri, normal hücrelere göre daha zayıf bir antioksidan mekanizma göstermektedir. Bu özellik ile seçici kanser hücrelerine saldırarak oksidatif stres ve hücre ölümüne neden olabilmektedir (Miller ve ark., 2016).

Kötü huylu tümörler, kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde hızla çoğalıp büyümesi, çevredeki normal hücrelere sızması, lenfatik sistem ve dolaşım yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılmasıyla oluşmaktadır (Patel, 2020). Tümörler genellikle kötü huylu hücrelerin kaynaklandığı hücre türü ile karakterize edilmektedir. En yaygın bilinenleri; i) *Karsinom*; malignitelerin bir kısmını içermekte, glandüler ve epitel hücreleri etkilemektedir. Akciğer, pankreas ve kolon kanser türlerini içermektedir. ii) *Sarkom*; kemik, kan damarları, kas, kıkırdak ve yağ maligniteleri dâhil olmak üzere mezenkimal kökenli hücrelerden gelişen kanser türüdür. iii) *Lenfoma ve Lösemi*; lenf düğümleri ve kan hematopoietik (kan oluşturan) hücrelerin geliştiği yerlerdir.

Lenfomalar genellikle ileri evrede lenfadenopati, yapısal semptomlar ve sitopeni olarak ortaya çıkarken, lösemiler; anemi, lökositoz ya da lökopeni, trombositpeni, yapısal semptomlar ve enfeksiyonlar olarak ortaya çıkmaktadır. iv) *Germ Hücre Tümörü*; testis veya yumurtalık maligniteleri pluripotent hücrelerden üretilir v) *Blastoma*; olgunlaşmamış progenitör hücrelerden veya embriyonik dokudan üretilir vi) *Multipl Miyelom*; kemik iliğinde monoklonal immünooglobulin üreten anormal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilir. Plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu, geniş osteolitik lezyonlarla sonuçlanmaktadır ve ayrıca hiperkalsemi, anemi ve böbrek hasarı ile bağlantılıdır (Cooper, 2000; Trimukhe ve ark., 2022).

CAP'in sağlıklı hücreler üzerinde herhangi bir zararlı etkisinin olmadığı ve kanser hücrelerine karşı seçici olduğu bilinmektedir. Bu da geleneksel tedavilere kıyasla daha az yan etki ile sonuçlanmasına olanak sağlamaktadır. Plazma, kanser hücreleri üzerindeki etkisini; iyonlar, elektronlar, fotonlar, UV radyasyonu, serbest radikaller, reaktif oksijen ve nitrojen türleri (RONT) gibi faktörler aracılığıyla ortaya çıkarmaktadır (Robert ve ark., 2015; Bourdon ve ark., 2016). CAP'in *in vitro* olarak iki önemli rolü bulunmaktadır. Bunlar; kanserli hücrelerin RONT sitotoksitesine karşı eşik değerinde bir azalma ile sonuçlanan kanser hücresi aktivasyonu ve kanser hücrelerinin hücre dışı ortamında bol miktarda RONT sağlanmasıdır (Dubey ve ark., 2022a). Kanser tedavisinde CAP'in en yaygın bilinen etki mekanizması RONT üretimidir. Atomik oksijen (O), atomik nitrojen (N), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalini (OH) içeren bu reaktif türler (Dubey ve ark., 2022a), kanser hücrelerini immünojenik hücre ölümü (Miller ve ark., 2016), apoptoz (Xiang ve ark., 2018), hücre döngüsünün durması (Hua ve ark., 2021) ve otofaji (Miao ve ark., 2021) gibi çeşitli ölüm durumlarında seçici olarak durdurmak için bir dizi sinyal göndererek kanser hücresi yüzeyi ile etkileşime girmektedir. Kanser hücrelerine doğrudan maruz kaldıkları durumda kanser hücrelerinde apoptozu indüklemekte, dolaylı maruz kaldıkları koşullarda ise kanser hücrelerini öldüren nitrit (NO_2^-) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) üretmektedirler (Dubey ve ark., 2022a).

Apoptoz, programlanmış hücre ölümünün bir türüdür ve mitokondri, apoptozun ana düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Apoptozun uyarılması kanser tedavisi için oldukça önemlidir. Bu nedenle CAP uygulaması özellikle melanom cilt kanseri tedavisinde apoptoz indüksiyonu için olası bir tedavi

yöntemi olarak görülmektedir (Baek ve ark., 2016; Miller ve ark., 2016). CAP, uygulandığı hücre yüzeylerinde hem fiziksel hem de kimyasal değişikliklere neden olduğundan plazmanın kanser tedavisindeki etkinliği uygulanan doza bağlı olarak değişim göstermektedir (Zucker ve ark., 2012). Araştırmacılar düşük dozlarda plazmanın hücre döngüsünün durmasını indüklediğini, buna karşın daha yüksek oranlarda kullanılan dozların, kanser hücrelerinde apoptoz veya nekroza neden olduğunu bildirmiştir (Ratovitski ve ark., 2014; Kim ve Chung, 2016; Eggers ve ark., 2021).

Soğuk atmosferik basınçlı plazmaların canlı dokuların tedavisi için kullanılmasıyla birlikte son yıllarda tıbbi araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bir maddenin yararlı ya da zararlı etki göstermesinde kullanılan doz miktarı oldukça önem taşımaktadır. Özellikle kanser tedavisi gibi tıbbi uygulamalarda, yüksek doz plazma uygulamalarının sitotoksiteyi indükleyebileceği düşünüldüğünden, plazma tedavi dozu oldukça kritik önem taşımaktadır (Privat-Maldonado ve ark., 2019). CAP, kanser hücreleri için seçici olarak hücre ölüm yollarını tetiklemek için istenen özellikleri sergileyen reaktif oksijen türleri (ROT), reaktif nitrojen türleri (RNT), fotonlar ve elektrik alanlarının benzersiz bir kombinasyonunu sağlamaktadır. ROT, fizyolojik fonksiyonlarda çok önemli bir role sahiptir ve doğasına, seviyelerine ve lokalizasyonuna bağlı olarak hücreler üzerinde farklı etkiler oluşturabilmektedir (Weidinger ve Kozlov, 2015). Hücre içi ROT'ta gözlenen önemli bir artış, DNA hasarı, mitokondriyal hasar, hücresel membran hasarı ve hücre ölümü dahil olmak üzere aşağı akış hücresel hasarı tetikleyen, soğuk atmosferik basınçlı plazma tedavisine verilen önemli bir hücresel yanıttır (von Woedtke ve ark., 2019). Bu nedenle CAP uygulamaları kanser hastalığında önemli tedavi edici yöntem olarak görülmektedir (Lin ve ark., 2015; Bernhardt ve ark., 2019).

CAP tedavisi “doğrudan” ve “dolaylı” olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir. Doğrudan tedavide CAP, hedeflenen bölge ile direkt temas halinde bulunmaktadır. Üretilen tüm ajanlar biyolojik dokular ve hücreler üzerinde etkilidir. CAP işleminde kısa ömürlü reaktif türler, uzun ömürlü reaktif türler ve fiziksel faktörler kanser hücrelerini etkileyebilmektedir. Dolaylı tedavi soğuk plazma ile aktive edilen sıvı ortamın biyolojik hedefe uygulanmasıyla gerçekleştirilir ve sadece uzun ömürlü reaktif türler dikkate alınmalıdır (Dubey ve ark., 2022a). Bu nedenle, doğrudan CAP tedavisinin daha güçlü anti-kanser kapasitesinden ya kısa ömürlü reaktif türler ya da fiziksel faktörler sorumlu olmalıdır. Reaktif türler

içeren hücre dışı ortam, tedaviden hemen sonra çıkarıldığında, sitotoksosite neredeyse önlenemediğinden anti-kanser etki için uzun ömürlü reaktif türler gereksinim duyulmaktadır. Ancak kısa ömürlü reaktif türler ve fiziksel faktörler de uzun ömürlü reaktif türlerin oluşumunu tetikleyebilir ya da sitotoksitesini artırabilmektedir (Yan ve ark., 2018; Malyavko ve ark., 2020). Tablo 1’de *in vitro* olarak CAP’e duyarlı bazı kanser türleri ve hücre hatları yer almaktadır.

Tablo 1. Soğuk atmosferik plazmaya duyarlı kanser türleri ve hücre hatları (Almeida-Ferreira ve ark., 2022).

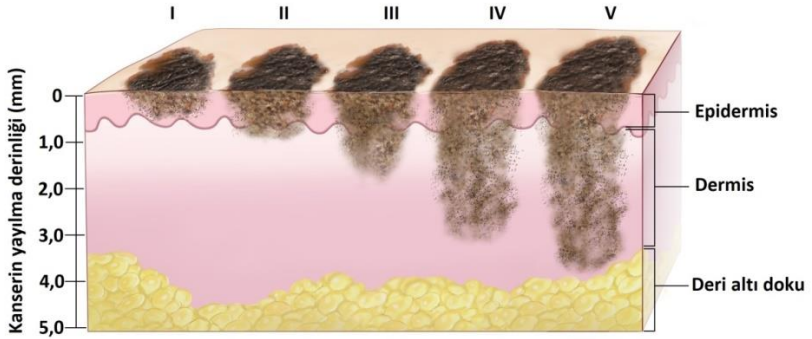
Kanser Türleri	Hücre Hatları
<i>Beyin kanseri</i>	LN18, LN229, U87MG, T98G, U251SP, U373MG-CD14
<i>Meme kanseri</i>	MDA-MB-231, MCF7, MDAMB468, MDA-MB-453
<i>Rahim ağzı kanseri</i>	HeLa, CaSki
<i>Kolorektal kanser</i>	HCT-116, SW480, LoVo, Caco2, HT29
<i>Baş ve boyun kanseri</i>	JHU-022, JHU-028, JHU-029, SCC25, FaDu, SNU1041, SNU899, HN9, OSC 19
<i>Lösemi</i>	CCRFCEM, Jurkat, THP-1
<i>Karaciğer kanseri</i>	SK-HEP-1, H-22
<i>Akciğer kanseri</i>	SW900, TC-1, H460, HCC1588, A549
<i>Lenfoma</i>	U937
<i>Ağız kanseri</i>	KB, SCC25, MSK QLL1, SCC1483, SCC15
<i>Osteosarkom</i>	U2-OS, MNNG-HOS, SaOS-2
<i>Yumurtalık kanseri</i>	OHFC, HPMC, SKOV3 ve HRA, OVCAR-3, TOV-21G, TOV-112D
<i>Pankreas kanseri</i>	MIA PaCa2
<i>Prostat kanseri</i>	LNCaP, PC-3, VCaP
<i>Cilt kanseri</i>	G361, A375
<i>Tiroid kanseri</i>	SNU80, BHP10-3, TPC1

2.1. Cilt Kanseri

Cilt kanseri en yaygın kanser türlerinden biridir. Cilt kanserinin en ciddi türü olarak bilinen melanom, melositlerde kanser hücrelerinin oluşturduğu bir hastalıktır. Melanositler ise, epidermin altında bulunan ve cilde doğal rengini veren melanin pigmentini üreten hücrelerdir. Cilt, güneş ışığına ya da herhangi bir yapay ışığa maruz kaldığında, melanositler fazla miktarda pigment üreterek, cilt renginin koyulaşmasına neden olmaktadır (Abdullah ve ark., 2018). Melanom cilt kanserinin evreleri şu şekildedir;

- I. Evre; melanom kanser hücreleri cilt yüzeyinin altına nüfuz etmemiştir.
- II. Evre, epidermin altındaki tabakada melanom cilt kanseri hücreleri bulunmaktadır.
- III. Evre, melanom cilt kanseri hücreleri dermis boyunca gözlenmektedir ve bir sonraki katmana (retiküler dermis) temas etmiştir.
- IV ve V. Evre, melanom kanser hücreleri daha ileri düzeyde ve derinde dermise yayılmıştır ve sırasıyla derinin altındaki yağ tabakasına doğru büyüme göstermiştir (Simões ve ark., 2015; Abdullah ve ark., 2018).

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün izniyle Terese Winslow tarafından uyarlanan melanom cilt kanseri evreleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Melanom cilt kanserinin evreleri (Ulusal Kanser Enstitüsü'nün izniyle Terese Winslow tarafından uyarlanmıştır)

Çeşitli kanser türleri arasında, melanom cilt kanseri en ölümcül kanserlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bir araştırma, melanom cilt kanserinin, özellikle gelişmiş ülkelerde diğer kanser türlerinden daha hızlı arttığını ortaya çıkarmıştır (Erdei ve Torres 2010; Chen ve ark., 2021). Bu

durumun artan ultraviyole (UV) radyasyon ve ozon tabakasındaki deliklerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Cilt kanseri hücreleri söz konusu olduğunda, çeşitli tedavi yöntemleri önerilmektedir. Ancak önerilen tedaviler aynı zamanda ağrı oluşturma, yara izi bırakma, kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücrelerde de zarar oluşturma gibi istenmeyen yan etkiler içerebilmektedir (Chen ve ark., 2021). İmmünoterapi durumunda, cilt kanserini tedavi etmek için birkaç tür kemoterapi ilacı kullanılmaktadır. Kemoterapi cilt kanseri hücrelerini tedavi etmek için yaygın bir seçenek olarak bilinmektedir (Chen ve ark., 2021). Bu tedavi ilaç bazlı olduğu için saç dökülmesi, mide bulantısı, iştah kaybı, yorgunluk, ağız yaraları vb. yan etkilerinin yanı sıra ilaç direnci nedeniyle etkisiz bir tedavi olarak kabul edilmektedir (Kalal ve ark., 2017).

Tıp alanında kanser hücrelerinin tedavisinde klasik yöntemlere alternatif tedavi yöntemi olarak plazma teknolojisi birçok araştırmacı tarafından kullanılmışlardır. Arndt ve ark. (2013), CAP uygulanmış melanom cilt kanseri hücrelerinin apoptozunu indükleyebildiğini bildirmişlerdir. Arndt ve ark. (2013), Mel Im ve Mel Juso hücrelerine 2 dakika süresince CAP uygulaması yapmışlar ve katlanarak büyüyen melanom hücrelerinin, hücre indekslerinde önemli bir azalma olduğunu ve ardından sabit durumda kaldığını rapor etmişlerdir. Ayrıca, plazma uygulaması yapılmayan kontrol grubu hücrelerinin de normal şekilde çoğalmaya devam ettiklerini tespit etmişlerdir. Melanom fare modelinde CAP ile elektrokemoterapi yöntemlerinin antitümör etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, CAP tedavisinin tümör büyüme hızlanmasında önemli bir gecikmeye yol açtığı ancak elektrokemoterapi tedavisine kıyasla daha az etkili olduğu görülmüştür. Buna karşın CAP ve elektrokemoterapi kombinasyonunun oldukça güçlü bir etki gösterdiği ve soğuk plazmanın potansiyel bir alternatif sağlayarak palyatif cilt melanomu tedavisi için yeni bir alternatif yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Daeschlein ve ark., 2013). Chen ve ark. (2021) melanom cilt kanseri hücre tedavisi için argon plazma jeti kullanmışlar ve transfer edilen plazma jetinin melanom cilt kanseri hücrelerini 30 saniye gibi kısa bir sürede etkili bir şekilde öldürebildiğini (inaktive edebildiğini) ve malign olmayan (L929) hücrelerin de az şekilde hasar gördüğünü bildirmişlerdir. Melanom hücre dizilerinin doğrudan CAP tedavisine ilişkin başka bir çalışmada, insan melanom hücre hatları A375, A875 insan keratinosit hücre dizisi HaCaT, 0,5, 1, 2 ve 3 dakika süreyle CAP ile tedavi edilmiştir. Hem A375 hem de A875 hücrelerinin, 1 dakikalık CAP tedavisinde

hafif değişiklikler sergilediği ve daha sonraki zaman noktalarında belirgin büzülme ve zar kabarcık oluşumu gözlemlendiği bildirilmiştir. Buna karşılık, HaCaT hücrelerinin, CAP tedavisinden sonra 3 dakikalık tedaviye kadar morfolojide çok az değişiklik sergilediği, hücre canlılığı deneylerinde, CAP tedavisinin hem A375 hem de A875 hücrelerinin canlılığını zamana bağlı olarak önemli ölçüde azalttığı, HaCaT hücresinin canlılığında ise 2 ve 3 dakikalık CAP tedavisiyle hafifçe azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir (Xia ve ark., 2019; Terefenko ve ark., 2021).

Kutanöz melanom, yeterli klinik sonucu olmayan en agresif cilt kanseri türüdür (Bekeschus ve ark., 2020). Bekeschus ve ark. (2020), soğuk plazmadan türetilen ROT'un metastatik deri melanom punch biyopsileri üzerindeki etkisini *ex vivo* olarak araştırmıştır. Dokular kesilerek DAPI (çekirdek için boyama) ile boyanmış ve TUNEL kullanılarak apoptoz indüksiyonu açısından değerlendirilmiştir. Kalitatif analiz sonuçlarına göre, fiziksel plazmaya maruz kaldıktan sonra apoptotik hücrelerde bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi edilmemiş kontrol dokusuna kıyasla plazma tedavi grubunda apoptotik hücrelerde ortalama %10 artış olduğu bildirilmiştir.

2.2. Meme Kanseri

Genellikle duktal veya lobüler karsinomlar olarak ortaya çıkan ve kadınlarda kansere bağlı olarak gözlenen ölümlerin %15'inden fazlası meme kanseridir (Sung ve ark., 2021). Meme kanseri bireylerin %85'i ilerlemiş meme kanserinde kemik metastazı geliştirir. İskelette yayılmış tümör hücrelerinin büyümesi, tümör hücrelerinin kemik iliğinde yaşamasını gerektirdiğinden, metastatik meme kanseri hücreleri iskeleti kolonize eder ve normal kemik yeniden modelleme süreçlerini kesintiye uğratmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi gibi mevcut meme kanseri tedavi seçenekleri ciddi sınırlamalar içermektedir (Lipton ve ark., 2009; Wang ve ark., 2013). Bu nedenle, solid tümörleri ve geçici meme kanseri hücrelerini ve dokularını tamamen ve seçici olarak kesebilen ve çevredeki sağlıklı hücreleri ve dokuları sağlam tutan yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Wang ve ark. (2013) yapmış oldukları çalışmada, CAP'ın, kemik iliği kaynaklı sağlıklı insan mezenkimal kök hücrelerini canlı tutarken, insan metastatik meme kanseri (BrCa) hücrelerini verimli bir şekilde öldürdüğünü bildirmişlerdir. CAP tedavisi altında BrCa hücrelerinin migrasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir. Buna göre, araştırmacılar test edilen plazma doz koşulları altında BrCa

hücrelerinin CAP tedavilerine MSC'lerden daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir.

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ve diğerleri gibi farklı reseptör ekspresyon profillerine sahip spesifik moleküler alt tipler, ağırlıklı olarak metastatik, tedaviye dirençli ve genellikle ölümcül hastalıklara yol açmaktadır (Waks ve ark., 2019; Bekeschus, 2022). Almeida-Ferreira ve ark. (2022), meme kanseri hücre dizilerinde, hormonal-reseptör-pozitif meme kanseri hücre hattı MCF7 ve üçlü negatif meme kanseri hücre hattı HCC1806'da soğuk atmosferik plazmanın etkisini incelemişlerdir. CAP tedavisinin, her iki hücre hattındaki canlı hücrelerde bir azalmaya neden olduğunu bildirilmişlerdir. Buna göre, MCF7 canlı hücre sayısının, 60 saniyelik CAP işlemi uygulanmasının ardından %92'den %72'ye ($p<0,0001$) ve 120 saniye işlem uygulaması sonrası ise %73'e ($p<0,0001$) önemli ölçüde düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca hücrelerde apoptoz 60 ve 120 saniye sonunda %5'ten %22'ye ($p=0,39$, $p=0,34$) yükselmiştir. HCC1806 meme kanser hücre hattında ise, 60 ve 120 saniyelik uygulamadan sonra %81'den %65'e ($p=0,0008$ ve $p=0,01$) düşüş tespit edilmiştir. Hücrelerde apoptoz 60 ve 120 saniye sonunda sırasıyla, %9'dan ($p=0,005$) %19 ve %16,5'e ($p = 0,03$) artış göstermiştir. Park ve ark. (2015) östrojen pozitif ve östrojen negatif kanser hücrelerini temsil eden kültürlenmiş MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin yanı sıra normal meme hücre hatlarında (MCF-10A ve MCF-12A) plazmanın etkisini incelemek için plazma ile muamele etmişler ve plazmanın meme kanseri hücrelerindeki DNA metilasyon değişiklikleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Plazma işleminin neden olduğu genel metilasyon değişikliklerini izlemek için iki tekrarlı element, *LINE1* ve *Alu* kullanmışlardır. Araştırmacılar, *Alu*'nun östrojen negatif MDA-MB-231 hücrelerinde plazma işlemiyle %23,4'ten %20,3'e düşerek bir CpG bölgesinde hipometile edildiğini ($p<0,05$) incelenen diğer iki CpG bölgesinin önemli bir değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir. Ayrıca, ne östrojen-pozitif MCF-7 ne de normal hücre çizgileri, incelenen tüm CpG bölgelerinde herhangi önemli bir metilasyon değişikliği göstermemiştir. *Alu*'nun aksine, *LINE1*, MDA-MB-231 hücresindeki CpG bölgeleri boyunca herhangi bir önemli metilasyon değişikliği göstermediği tespit edilmiştir. Reseptör durumuna göre yedi meme kanseri hücre dizilerinin CAP tedavisine duyarlılığının belirlendiği bir çalışmada, meme kanseri hücre hattının tamamında CAP tedavisi ile canlılıkta %92-99 oranında azalma olduğunu ve artan tedavi süresinin, kanserli hücre canlılığında önemli ölçüde azalttığını

tespit etmişlerdir. Aynı reseptör durumuna sahip hücrelerde, CAP duyarlılığında en az fark gözlenirken ($p \leq 0,05$), iki ER+/PR+/HER2-hücre dizisi arasında %33 ($p \leq 0,05$) ve üç TNBC hücre dizisi arasında %22-44 ($p \leq 0,05$) oranında fark olduğu belirlenmiştir. ER/PR durumundan bağımsız olarak HER2-negatif hücre çizgileri de CAP duyarlılığında \leq %50 fark gösterdiği belirlenmiştir ($p \leq 0,05$) (Ly ve ark., 2020).

2.3. Glioblastoma (Beyin Tümörü)

Glioblastoma (GBM) en sık görülen, kötü huylu ve ölümcül insan beyin tümörüdür. Birçok hasta, tanıdan sonraki bir yıl içerisinde hayatını kaybetmektedir (Ohgaki ve Kleihues, 2013; Zandsalimi ve ark., 2020). Cerrahi rezeksiyon, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanılan genel tedavi yöntemleridir (Wen ve Kesari, 2008). Bazı glioblastomalar, yaşam için hayati önem taşıyan beyin dokusuna zarar verme tehlikesi veya büyük beyin kan damarlarında yer alan tümörler ve beyindeki konumları nedeniyle ameliyat edilemez durumdadırlar. Konuşma merkezi yakınında özellikle kritik lokalizasyonlar vardır (beyin sapına yakın sol temporal veya mezensefalik tümörler). Bununla birlikte, lokal olarak uygulanan kemoterapötik ajanlar, ciddi yan etkilere ve fonksiyonel olarak önemli alanlarda hasara neden olabilmektedir (Southwell ve ark., 2018). Tedavilerin sınırlı başarısı ya da uygulama alanlarının kısıtlı olması nedeniyle bilim insanlarını yeni ve alternatif tedavi arayışlarına götürmektedir.

Temozolomid (TMZ), GBM'yi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajandır (Lee, 2016; Zandsalimi ve ark., 2020). TMZ düşük moleküler ağırlığı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (Yung ve ark., 2000). Ayrıca kimyasal yapısı ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle diğer alkilleyici ajanlara göre daha avantajlıdır. Yao ve ark., (2022) soğuk plazma kaynağı ile TMZ'nin antitümöral etkinliğini arttırmak amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, glioblastoma hücre dizisi olarak U87MG ve A172 ve normal astrosit hücre dizisi olarak hTERT/E6/E7 kullanmışlardır. Soğuk plazma olarak radyal soğuk plazma deşarj tüpü (PDT) tercih etmişler ve elektromanyetik emisyonu ile glioblastoma hücrelerinin işlevini etkilediği rapor etmişlerdir. U87-MG hücreleri için; yalnızca PDT'nin uygulandığı (1, 4, 7 dak) durumda hücre canlılığı sırasıyla %4, 13 ve 31 oranında azalırken, yalnızca TMZ'nin (400 μ M) uygulandığı durumda, hücre canlılığını %18 oranında azaltmıştır. Buna karşılık, PDT ile TMZ'nin birlikte uygulandığı koşullarda (1, 4, 7 dak) sırasıyla %25, 34 ve 55 oranında hücre canlılığında azalma olduğu bildirilmiştir. A172 hücreleri için de benzer bir durum

gözlenmiş olup, tek başına PDT (1, 4, 7 dak) uygulandığı koşulda hücre canlılığını sırasıyla %2, 15 ve 28 oranında azalırken, tek başına TMZ hücre canlılığını %20 oranında azaltmıştır. PDT ile TMZ'nin birlikte uygulandığı koşullarda hücre canlılığında sırasıyla %27, 33 ve 58 oranında düşüş olduğu tespit edilmiştir. Daha da önemlisi, PDT'nin normal astrosit hTERT/E6/E7 üzerinde çok daha zayıf bir etki gösterdiği belirtilmiştir. Köritzer ve ark. (2013) TMZ ile kombinasyon halinde 30 saniye boyunca CAP uygulamasının, O-6-Metilguanin-DNA metil transferaz enzimini (MGMT) eksprese eden glioblastoma hücrelerinin TMZ kemoterapisine duyarlılığını yeniden tesis edebildiğini rapor etmişlerdir. Şimdiye kadar, MGMT yolu üzerindeki CAP etkisini açıklayan doğrudan bir kanıt bulunmadığından dolayı CAP etkinliği, olumsuz MGMT statüsüne sahip hücrelerle sınırlı olmak zorunda görünmemektedir.

Privat-Maldonado ve ark. (2019) glioblastoma sferoid tümörlerinin (U87-Red, U251-Red) CAP ile doğrudan ya da dolaylı tedavi yönteminin sferoid büyümesinin inhibe edilmesinde ve hücre göçünün azaltılmasında etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Recek ve ark. (2015) yapmış oldukları çalışmada, CAP'e maruz kalan glioblastoma hücrelerinin, hücre şekli ve morfolojisinde önemli ölçüde değişiklikler gözlemlemişlerdir (Recek ve ark., 2015; Zandsalimi ve ark., 2020). Yapılan atomik kuvvet mikroskobu (AFM) görüntülemesinin sonuçlarına göre, U87 hücrelerinde 48 ve 72 saatlik plazma inkübasyonu ile hücre yüzeyinde granüler yükselmeler ve daha büyük kümeler tespit edilmiştir. Bu durumun hücre şeklini ve morfolojisini destekleyen hücre iskeleti liflerinin alt birimlerinin polimerizasyonu ve depolimerizasyonu arasındaki dinamik dengenin bozulmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir.

2.4. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri hem erkeklerde hem de kadınlarda sıklıkla görülen ölümcül kanser türlerinden birisidir. Akciğer kanserinin erken metastaz yapma eğilimi yüksek olduğundan, hastalığın erken evrede tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir (Olie ve ark., 2000; Panngom ve ark., 2013; Li ve ark., 2019). Keidar ve ark. (2011), soğuk plazmanın kanser hücreleri üzerindeki etkisini *in vitro* olarak incelemişler ve çalışmalarında normal insan bronş epitelyal (NHBE) ve akciğer kanseri (SW900) hücre hatlarını kullanışlardır. Araştırmacılar *in vitro* ortam için soğuk plazma işlemlerini, yüksek voltajda 3-5 kV aralığında, helyum akışı 10-20 dk⁻¹, plazma kaynağından hücrelere yaklaşık 1 cm uzaklıkta ve yaklaşık 30 saniye süresince gerçekleştirmişlerdir.

Analiz sonuçlarına göre; SW900 kanser hücrelerinin %60-70'i, plazma ile tedavi edilen bölgede plakadan ayrılırken, normal NHBE hücreleri için tedavi edilen bölgede hiçbir ayrılma gözlemlenmediği bildirilmiştir. Ayrıca plazma tedavisiyle SW900 hücre sayısında önemli bir azalmaya olduğu ancak NHBE hücre sayısında bir değişiklik gözlenmediği tespit edilmiştir. H1299 ve A549 hücrelerini kullanarak plazma ile aktive olan ortamın (PAM) insan akciğer kanseri hücrelerinde hücre ölümünü indükleyip indükleyemediğinin test edildiği bir çalışmada, hücreler, farklı sürelerde (60, 120, 180 saniye) plazma ile muamele edilerek hazırlanan PAM ile tedavi edilmiştir. Araştırma sonucuna göre, PAM tedavisi ile kanser hücrelerinin canlılığının azaldığı ve sitotoksitenin arttığı bildirilmiştir. PAM 24 saat sonra hücre canlılığının daha da azaldığı ve H1299 ve A549 hücrelerinde hücre içi ROT seviyesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (Jo ve ark., 2022).

Li ve ark. (2019), çalışmalarında A549 kanser hücrelerini CAP ile tedavi ettiklerinde şekillerinin fusiformdan (iğ şeklinde) dairesele değiştiğini bildirmişlerdir. MTT testi ile A549 hücrelerinin metabolik canlılıklarını belirlemişler ve CAP ile tedavinin hücre canlılığını zamana bağlı bir şekilde önemli ölçüde azalttığını gözlemişlerdir. Ayrıca, hücre içi ROT yoğunluğunun, CAP ile tedavi edilen A549 kanser hücrelerinde doza bağlı olarak önemli ölçüde arttığını ve uygulanan CAP tedavisinin, A549 hücrelerinin apoptozunu ve nekrozunu zamana bağlı olarak indükleyerek 150 saniye boyunca tedavi sırasında %15'ten fazla apoptotik hücrenin bulunduğunu rapor etmişlerdir. A549 hücreleri CAP ile tedavi edildiğinde, hücre kolonilerinin sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %59 oranında azaldığı da bildirilmiştir.

Bazı araştırmacılar, plazmanın anti-glioblastoma etkisi hakkındaki *in vitro* araştırmaları hayvan denemelerinde yapmaya başlamışlardır. Yan ve ark (2019), sıçan beyinlerinde hem U87MG glioblastoma hücre hattında hem de U87MG ksenograftlarında plazmanın anti-glioblastoma etkisini göstermişlerdir. Kuvars tüpün iç çapı $70 \pm 3 \mu\text{m}$ olan yeni bir mikro boyutlu CAP cihazına (μCAP) dayandırılan çalışmada, tüp, glioblastomanın *in vivo* tedavisi için fare beynine implante edilmiştir. Sonuçları kontrol hayvanları ile karşılaştırdıklarında tümör hacminde anlamlı inhibisyon görüldüğü bildirilmiştir. *In vivo* çalışmalarında U87-MG glioma hücre hattı kullanılarak U87 ksenografli çıplak farelerde plazma tedavisinin antitümör etkisi araştırılmıştır. Farelere 5 gün 100 Hz'de 6 dakika plazma tedavisi uygulanmış ve biyoluminesans (tümör hücrelerinin çoğalmasına ve metabolizmasına

yakından bağlı bir gen ifadesi) yoğunluğu izlenmiştir. 5 günlük tedavi süresi sonrasında, U87 malign glioma taşıyan farelerde tümör hacminde yaklaşık %33 oranında bir azalma ve bununla ilişkili olarak biyoluminesans yoğunluğunda %58-84 oranında önemli bir düşüş tespit etmişlerdir. Uygulanan plazma tedavisinin U87 glioma ksenograftları üzerinde antitümör etkisinin bulunduğunu ve CAP tarafından üretilen büyük miktarda ROT'un insan kanser hücre dizilerinin (glioblastoma U87MG ve kolorektal karsinoma HCT-116) DNA'sı ile reaksiyona girerek çok fazlı hücre siklusunun durması ve akabinde bir apoptoz indüksiyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Vandamme ve ark. 2010).

2.5. Mesane Kanseri

Mesane kanseri insidansı ve mortalitesi yüksektir. Bunun yanı sıra, bu kanser türü için mevcut tedaviler düşük etkinliğe sahiptir ve önemli yan etkiler göstererek yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. *In vivo* ortamda gerçekleştirilen bir çalışmada, 2×10^5 B16 ve deri altı mesane kanseri (SCaBER) tümör hücreleri, sırasıyla sekiz C57Bl6 faresinin (dört kontrol ve dört tedavi edilmiş) ve on çıplak farenin (beş kontrol ve beş tedavi edilmiş) sağ arka bacaklarına deri altından enjekte edilmiştir. B16 tümörleri, maksimum çapları yaklaşık 5 mm olduğunda soğuk plazma ile tedavi edilmiştir. Tedavi edilen tüm farelere, 5 dakika soğuk plazma işlemi uygulanırken, kontrol farelerine aşılardan sonra herhangi bir plazma işlemi uygulanmamıştır. Analiz sonuçlarına göre, plazma tedavisiyle fare derisinde herhangi bir hasar (yanık vb.) oluşmadığı, plazma işlemi ardından yaklaşık 5 mm çapındaki küçük tümörlerin ablasyona uğrarken büyük tümörlerin boyutlarında azalma olduğu, ablasyona uğramış tümörlerde yeniden büyüme olmazken, kısmen etkilenmiş tümörlerde tedavi uygulamasından bir hafta sonra yeniden büyüme gözlemlendiği ancak bu büyümenin tedaviden üç hafta sonra dahi orijinal boyuta ulaşmadığı tespit edilmiştir (Keidar ve ark., 2011). Tavares-da-Silva ve ark. (2021) farklı moleküler özelliklere sahip ve hastalığın farklı evrelerine ait olan HT-1376 (evre III) ve TCCSUP (evre IV) insan mesane kanseri hücre hattında soğuk atmosferik plazmanın etkilerini araştırmışlardır. Soğuk atmosferik plazmanın HT-1376 ve TCCSUP hücre hatlarının canlılığını ve hücre ölümü üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla hücreler 30, 60 ve 120 saniye boyunca plazma ile muamele edilmiştir. 60 saniye plazmaya maruz kalan TCCSUP hücre hattındaki hücrelerin canlılığı %29'a düşerken, 120 s plazmaya maruz kalan HT-1376 hücre hattındaki hücrelerin canlılığının %35'e düştüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle TCCSUP

hücre hattının HT-1376 hücre hattına kıyasla CAP tedavisine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hücre canlılığındaki azalmaya apoptoz, geç apoptoz ve nekrozdaki hücrelerin artışı eşlik etmiştir. HT-1376 hücre hattında, geç apoptozdaki hücreler ile nekrotik hücrelerin 120 s plazma işlem süresi ile önemli ölçüde artış gösterdiği, TCCSUP hücre hattında ise, geç apoptozdaki hücreler için 60 s ve daha yüksek işlem sürelerinde, nekrozdaki hücreler için ise 120 saniyelik işlem süresi boyunca hücrelerin önemli ölçüde artış gösterdiği tespit edilmiştir.

3. YARA İYİLEŞMESİ VE SOĞUK ATMOSFERİK PLAZMANIN YARA İYİLEŞMESİNDE KULLANIMI

Deri, tüm vücudu kaplayan, vücudun iç ve dış bölgesi arasındaki konumu nedeniyle çeşitli fonksiyonları bulunan önemli bir organdır. Vücudu, çevresel saldırılara ve su kayıplarına karşı korumasının yanı sıra D vitamini üretimi, nem, sıcaklık düzenleme, atılım ve salgılama, molekül Emilimi ve bazı immünolojik fonksiyonlar olmak üzere çeşitli işlevleri bulunmaktadır (Romanovsky ve ark., 2014; Mostafa ve ark., 2015; Guttman-Yassky; 2019; Busco ve ark., 2020). Cilt; epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere üç katmandan oluşmaktadır. Dış ortamla doğrudan temas halinde olan epidermis yapısı yaş, cinsiyet ve fototipe bağlı olarak değişebilmektedir. Sağlıklı ve genç insanlarda epidermis, kolajen IV, lamininler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bazal lamina denilen ince bir hücre dışı matris tabakası sayesinde dermisten ayrılır. Epidermis ve hipodermis arasındaki orta tabaka, fibriller proteinler, kollajenler, elastin ve dermatan sülfat ve hiyalüronik asit açısından zengin içeriğe sahiptir. Fibroblastlar, yağ hücreleri ve makrofajlardan oluşan hipodermis tabakasının temel işlevi ısı yalıtımı ve enerji kaynağı olarak yağ depolamaktır (Busco ve ark., 2020).

Eşsiz ve karmaşık bir mikro çevreye sahip olan cilt, epidermal ve dermal düzeyde kommensal ya da simbiyotik bakteri konakçısıdır. Kommensal bakteriler cildi patojen mikroorganizmalara karşı koruyarak, çeşitli hastalıklara karşı cildin korunmasında yardımcı olmaktadır (Grice ve Segre, 2011). Cildin yenilenmesini uyararak cilt hücre metabolizmasını aktive etmek amacıyla uygulanan lazer gibi fiziksel tedaviler yüzeysel kaldığından, daha derin cilt yenileme işlemleri için cerrahi işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Busco ve ark., 2020).

Yaralanma sonrası, bakterilerin yara bölgesine tutunması birkaç dakika gibi kısa bir sürede tamamlanabilmekte ve bakteriler yara yatağının

derin bölgelerinde tespit edilebilmektedir (Weltmann ve von Woedtke, 2017; Farahpour ve ark., 2021; Rahmanpour ve ark., 2022). Bakteriler, pıhtılaşma, iltihaplanma, proliferasyon, epitelizasyon ve yeniden şekillenme dâhil yara iyileşmesinin her sürecine zarar vermekte ve hatta yara iyileşme sürecini geciktirmektedirler (Pourkarim ve ark., 2022). Mupirosin antibiyotik kullanımı enfeksiyöz yaraların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak bakterilerin mupirosine karşı artan direnç geliştirmesi nedeniyle alternatif yeni ilaçlar ve metotlar bulmaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır (Khezri ve ark., 2020; Daghighian ve ark., 2021; Joughi ve ark., 2022).

Plazma uygulaması, çeşitli mikroorganizmaların inaktivasyonu ve hücre proliferasyonu için gerekli potansiyele sahip sistemlerdir (Weltmann ve von Woedtke, 2017). Geniş bir bakteri spektrumunun inaktivasyonu, düşük dozlarda hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını sağlama, daha yüksek dozlarda hücre apoptozunu teşvik etme gibi önemli özelliklerinden dolayı yara iyileşmesinde tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir (Keidar, 2011; Weltmann ve von Woedtke, 2017). Plazma tıbbının temel amacı olan canlı doku üzerinde doğrudan uygulama için yalnızca atmosfer koşullarında üretilen plazma kullanılmaktadır (von Woedtke ve ark., 2019). Soğuk Atmosferik Plazma (CAP) teknoloji gibi iyonize gazlara dayalı fizikokimyasal işlemler cildin herhangi bir cerrahi operasyon gerektirmeden tedavi edilmesine imkân sağlamaktadır (Busco ve ark., 2020). CAP'in antimikrobiyal ve antienflamatuvar özellikleri onu kronik kolonize yara için ideal bir araç haline getirmektedir (Tan ve ark., 2022).

İyileşme zamanına göre yaralar, akut ve kronik yaralar olmak üzere iki grupta kategorize edilmektedir (Dubey ve ark., 2022b). Akut yaralarda, öngörülebilir bir iyileşme süresi vardır ve bölgedeki skar oluşumu, bu dokuların kasılması ve kolajen birikiminden kaynaklanmaktadır (Nunan ve ark., 2014). Kronik yaralar ise doğal iyileşme sürecinin aksine gecikmiş iyileşme ile ilişkilendirilmektedir (Rezvani Ghomi ve ark., 2019). Yara bölgesi, difüzyonu engelleyen fibrin manşetleri nedeniyle genellikle oksijenden yoksundur. Yükseltilmiş seviyesi matrix metalloproteinaz doku proteinlerini bozar ve bağışıklık hücrelerinin azalan fagositik aktivitesi iyileşme sürecini zorlaştırmaktadır (Nunan ve ark., 2014).

Yara iyileşme aktivitesi, çeşitli hücrelerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin katkısını içeren bir süreçtir (Chicharro-Alcantara ve ark., 2018). Kanser uygulamalarının yanı sıra, CAP'ler cilt yenileme, kronik

yara iyileşmelerinde de etkin olarak kullanılabilir. CAP uygulaması dermatoloji alanında yeni bir tedavi yöntemi olarak giderek artan bir ilgi görmektedir. CAP tıbbi amaçla ilk olarak mikroorganizma inaktivasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu nedenle dermatoloji alanında plazma uygulamalarının esas hedef noktası bulaşıcı deri hastalıklarının tedavisi olmuştur (Gan ve ark., 2020). CAP'lerin bakterileri, mantarları, sporları ve virüsleri etkili bir şekilde inaktive ettiği bilinmektedir (Heinlin ve ark., 2013; Weiss ve ark., 2017). Ayrıca, memeli dokularına zarar vermeden veya bakterilerin bağlı olduğu ilgili materyallerin özelliklerini değiştirmeden patojenler etkisizleştirilebilmektedir (Maisch ve ark., 2012; Hüfner ve ark., 2017). Bu nedenle enfekte yaraların tedavisi gibi klinik uygulamada plazma uygulamaları kullanılabilir. CAP'nin cilt tedavileri ve yara iyileşmelerinde nasıl etki gösterdiğinin tespit edilebilmesi için cilt sağlığını etkileyen cilt yapısı, cilt oksijenasyonu ve antioksidan durumu, cilt yüzeyi ve mikrobiyotası gibi parametrelerin dikkate alınarak inceleme yapılması oldukça önemlidir (Busco ve ark., 2020). Choi ve ark. (2018) çalışmalarında beş haftalık erkek HRM2 melanine sahip tüysüz fareler kullanmışlar ve 5 dakika süresince toplam altı kez CAP işlemi uygulamışlardır. İki hafta süren tedavi süresi sonunda CAP ile tedavi edilen fare derisinin epidermal tabakasının, tedavi edilmeyene kıyasla çok daha kalın olduğunu (yaklaşık 2 katı) tespit etmişlerdir. Ayrıca CAP'in epidermal hücrelerin proliferasyonunu doğrudan aktive ettiğini, çeşitli büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyardığını ve yalnızca yara iyileşmesinde değil, aynı zamanda cildi yaşlanmalara karşı korumada da etkili olduğunu bildirmişlerdir. CAP'nin siğil tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yaşları 9-17 arasında değişen ve el ya da ayak bölgesinde siğil oluşumu gözlenen beş hastaya her lezyon için ayrı ayrı ikişer dakika plazma işlemi uygulanmıştır. Tedavi edilen lezyon sayısına bağlı olarak tedavi seansları 2-20 dakika arasında sürmüştür. Tedavi sonunda hastalarda klinik iyileşmelerin gözlendiği, tedavi sırasında hiçbir hastadan ağrı, rahatsızlık şikâyeti gelmediği ve takip dönemi süresince kabarma, yara izi, önemli pigment değişikliği gibi herhangi bir yan etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir (Friedman ve ark., 2020). *Staphylococcus epidermidis* tarafından kolonize edilen insan keratinositlerinin kültürüne dayalı bir *in vitro* yara iyileşme modelinde 40 saniyelik CAP uygulaması değerlendirilmiş ve CAP uygulamasından sonra bakteri yükünün azalmadığı ve suni yaranın kapandığı gözlemlenmiştir (Wende ve ark., 2010).

Akne gelişiminde dört ana mekanizma oldukça önemlidir: yağ bezlerinin androjene bağlı aşırı sebum üretimi; *Cutibacterium acnes* tarafından foliküler kolonizasyon, yağ foliküllerinin iltihaplanması ve hiperkeratinizasyonu (Gollnick ve ark., 2003; Wu ve ark., 2021). Wu ve ark. (2021) üç kez aylık aralıklarla selektif yağ bezi elektro-termolizi ve soğuk plazma tedavisi uyguladıkları otuz altı orta ila çok şiddetli akne hastalarında, üçüncü tedaviden sonra tüm hastalarda %50'den fazla, üçüncü tedaviden 1 ay sonra %44 ve üçüncü tedaviden 3 ay sonra %50 oranında klirens elde edilmiş ve akne lezyonları neredeyse temizlenmiştir. Porfirin ve eritem değerlerinde de üçüncü tedaviden sonra önemli ölçüde azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada akne izleri olan on hastaya soğuk atmosferik plazma uygulanmış ve hastaların %30'nda akne izlerinin düzeldiği tespit edilmiştir (Chutsirimongkol ve ark., 2014). Benzer şekilde, 31 gönüllü hastayla yapılan bir çalışmada da akne semptomlarında iyileşme olduğu ve *P. Acnes*'de %75 oranında bir azalma gözlemlendiği bildirilmiştir (Chutsirimongkol ve ark., 2014; Bernhardt ve ark., 2019).

CAP'ın anti-enfektif ve yara iyileştirme aktivitesi reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumundan kaynaklanmaktadır (Darmawati ve ark., 2019). Hücre çoğalmasını iyileştirme, bağlantı proteinlerindeki değişiklikleri tetikleme, hücre dışı matris proteininin (ECM) sentezini sağlama, keratinositlerin göçünü ve çoğalmasını teşvik etme, fibroblast; tip I kollajen, dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF β 1/2) ve alfa düz kas aktin (α -SMA) gibi genlerin gen ekspresyonunu harekete geçirme gibi önemli etkileriyle yaraların hızlı şekilde iyileşmesine yardımcı olmaktadır (Shaw ve Martin, 2009; Gan ve ark., 2020; Dubey, 2022b).

SONUÇLAR

CAP, klasik kanser tedavi yaklaşımlarına göre yenilikçi ve güvenli alternatif bir yöntemdir. Radyoterapi, kemoterapi gibi klasik onkolojik tedavi uygulamalarında kanser hücreleriyle birlikte sağlıklı hücrelerde zarar görebilmekte ve bazı yan etkiler gözlenebilmektedir (Ko ve ark., 2018; Ozdemir, 2021). Buna karşın CAP tedavisi tümör dokusunu seçici olarak tedavi edebildiği için, herhangi bir toksik yan etki ya da potansiyel fiziksel hasar etkisi göstermemektedir (Tavares da Silva ve ark., 2021). CAP, kısa/uzun ömürlü reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) üreten karmaşık iyonizasyon sürecinde üretilen çok sayıda reaktif kimyasal bileşene sahiptir (Fridman ve ark., 2008; von Woedtke ve ark., 2019). Bu reaktif türler kanser hücre hatlarında DNA hasarı ve mitokondriyal

disfonksiyon yoluyla apoptozu başarıyla indüklemektedir (Kim ve ark., 2010; Ahn ve ark., 2011). Ayrıca çok sayıda önemli hücreyel yanıt, reaktif türlerden ya da CAP'den gelen diğer fiziksel faktörlerden etkilenebilmektedir. Birçok *in vitro* çalışma, uygun bir plazma ışınlanması dozunun, normal hücrelere önemli bir zarar vermeden çeşitli kanser hücrelerini seçici olarak öldürebileceğini göstermiştir (Yan ve ark., 2017; Alizadeh ve Ptasinska, 2021; Yan ve ark., 2021; Zhang ve ark., 2021). Bu nedenle, özellikle son yıllarda CAP temelli kanser tedavisi hızlı bir ilgi görmekte ve kullanımı yaygınlaşmaktadır. CAP temelli uygulamaların hastalıkların tedavisinde bir alternatif olarak kullanılabileceği, özellikle kanser tedavisi için anti tümöral mekanizmaları daha iyi anlamak ve çeşitli kanser hastalıkları için en uygun maruz kalma süresini belirlemek gerektiği ve bunun için daha fazla *in vivo* çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Ayrıca cilt katmanlarına verilen hasarı onarmak veya iyileştirmek amacıyla uygulanan plazma uygulamaları, hücrelerin daha hızlı göç etmesi ve hızla iyileşmesi, patojen mikroorganizma sayısında azalmaya neden olması gibi faydalı etkileriyle yara iyileşmesi ve cildin yaşlanmasını önlemede yenilikçi ve umut verici bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilecektir. Ancak bulguların doğrulanması için daha fazla *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdullah, Z., Zaaba, S.K., Mustaffa, M.T., Mohamad, C.W.S.R., Mohtar, J.A. (2018). Review on melanoma skin cancer treatment by cold atmospheric plasma. *Journal of Telecommunication, Electronic and Computer Engineering (JTEC)*, 10(1-17): 97-100. <https://jtec.utem.edu.my/jtec/article/view/417410>.
- Ahn, H.J., Kim, K.I., Kim, G., Moon, E., Yang, S.S., Lee, J.S. (2011). Atmospheric-pressure plasma jet induces apoptosis involving mitochondria via generation of free radicals. *PLoS One*, 6(11). 10.1371/journal.pone.0028154.
- Almeida-Ferreira, C., Silva-Teixeira, R., Cristina Gonçalves, A., Miguel Marto, C., Sarmiento-Ribeiro, A.B., Caramelo, F., Botelho, M.F., Laranjo, M. (2022). Cold atmospheric plasma apoptotic and oxidative effects on MCF7 and HCC1806 human breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1698. <https://doi.org/10.3390/ijms23031698>.
- Arndt, S., Wacker, E., Li, Y., Shimizu, T., Thomas, H.M., Morfill, G.E., Karrer, S., Zimmermann, J.L., Bosserhoff, A. (2013). Cold atmospheric plasma, a new strategy to induce senescence in melanoma cells, *Experimental Dermatology*, 22(4): 284-289. 10.1111/exd.12127.
- Artandi, S.E., DePinho, R.A. (2009). Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1): 9-18. 10.1093/carcin/bgp268.
- Babaeva N.Y., Naidis, G.V., Tereshonok, D.V., Son, E.E., Vasiliev, M.M., Petrov, O.F., Fortov, V.E. (2018). Production of active species in an argon microwave plasma torch. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 51, 46. 10.1088/1361-6463/aae455.
- Baek, E.J., Joh, H.M., Kim, S.J., Chung, T.H. (2016). Effects of the electrical parameters and gas flow rate on the generation of reactive species in liquids exposed to atmospheric pressure plasma jets. *Physics of Plasmas*, 23(7): 073515. <http://doi.org/10.1063/1.4959174>.
- Bekeschus, S. (2022). Immunostimulation in experimental gas plasma therapy for breast cancer. *Trends in Biotechnology*, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.06.007>.
- Bekeschus, S., Moritz, J., Helfrich, I., Boeckmann, L., Weltmann, K.D., Emmert, S., Metelmann, H.R., Stoffels, I., von Woedtke, T. (2020). *Ex Vivo* Exposure of Human Melanoma Tissue to Cold Physical

- Plasma Elicits Apoptosis and Modulates Inflammation. *Applied Sciences*, 10(6): 1971. <https://doi.org/10.3390/app10061971>.
- Bernhardt, T., Semmler, M.L., Schäfer, M., Bekeschus, S., Emmert, S., Boeckmann, L. (2019). Plasma medicine: Applications of cold atmospheric pressure plasma in dermatology. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3873928, 10. <https://doi.org/10.1155/2019/3873928>.
- Blasco, M.A. (2005). Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8): 611-622. 10.1038/nrg1656.
- Bourdon, A., Darny, T., Pechereau, F., Pouvesle, J.M., Viegas, P., Iséni, S., Robert, E. (2016). Numerical and experimental study of the dynamics of a pure helium plasma gun discharge with various amounts of N₂ admixture. *Plasma Sources Science and Technology*, 25, 035002. 10.1088/0963-0252/25/3/035002.
- Busco, G., Robert, E., Chettouh-Hammas, N., Pouvesle, J.M., Grillon, C. (2020). The emerging potential of cold atmospheric plasma in skin biology. *Free Radical Biology and Medicine*, 161, 290-304. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.004>.
- Chadar, R., Afsana, Kesharwani, P. (2021). Nanotechnology-based siRNA delivery strategies for treatment of triple negative breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 10, 605, 120835. 10.1016/j.ijpharm.2021.120835.
- Chen, Y.H., Hsieh, J.H., Wang, I.T., Jheng, P.R., Yeh, Y.Y., Lee, J.W., Bolouki, N., Chuang, E.Y. (2021). Transferred Cold Atmospheric Plasma Treatment on Melanoma Skin Cancer Cells with/without Catalase Enzyme *In Vitro*. *Applied Sciences*, 1(13): 6181. <https://doi.org/10.3390/app11136181>.
- Chen, Z., Bai, F., Jonas, S.J., Wirz, R.E. (2022). Cold atmospheric plasma for addressing the COVID-19 pandemic. *Plasma Process and Polymers*, 1-13. <https://doi.org/10.1002/ppap.202200012>.
- Chen, Z.T., Simonyan, H., Cheng, X.Q., Gjika, E., Lin, L., Canady, J., Sherman, J.H., Young, C., Michael Keidar, M. (2017). A novel micro cold atmospheric plasma device for glioblastoma both *in vitro* and *in vivo*. *Cancers (Basel)*, 9(6): 61. 10.3390/cancers9060061.
- Chicharro-Alcantara, D., Rubio-Zaragoza, M., Damia-Gimenez, E., Carrillo-Poveda, J.M., Cuervo-Serrato, B., Pelaez-Gorrea, P., Sopena-Juncosa, J.J. (2018). Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound

- healing management, *Journal of Functional Biomaterials*, 18, 9(1): 10.10.3390/jfb9010010.
- Choi, B.B.R., Choi, J.H., Ji, J., Song, K.W., Lee, H.J., Kim, G.C. (2018). Increment of growth factors in mouse skin treated with non-thermal plasma. *International Journal of Medical Sciences*, 15(11): 1203-1209. 10.7150/ijms.26342.
- Chutsirimongkol, C., Boonyawan, D., Polnikorn N., Techawatthanawisan, W., Kundilokchai, T. (2014). Non-thermal plasma for acne and aesthetic skin improvement. *Plasma Medicine*, 4, 1-4, 79-88. 10.1615/PlasmaMed.2014011952.
- Cooper, G.M. (2000). *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd Edition, Sunderland (MA): Sinauer Associates, The Development and Causes of Cancer, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963>.
- Daeschlein, G., Scholz, S., Lutze, S., Arnold, A., von Podewils, S., Kiefer, T., Tueting, T., Hardt, O., Haase, H., Grisk, O., Langner, S., Ritter, C., von Woedtk, T., Jünger, M. (2013). Comparison between cold plasma, electrochemotherapy, and combined therapy in a melanoma mouse model. *Experimental Dermatology*, 22(9): 582-586. 10.1111/exd.12201.
- Daghian, S.G., Farahpour, M.R., Jafarirad, S. (2021). Biological fabrication and electrostatic attractions of new layered silver/talc nanocomposite using *Lawsonia inermis* L. and its chitosan-capped inorganic/organic hybrid: Investigation on acceleration of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* infected wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 128, 112294. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112294>.
- Damyanov, C.A., Maslev, I.K., Pavlov, V.S. (2018). Conventional treatment of cancer realities and problems. *Ann of Complementary and Alternative Medicine*. 1(1): 1002.
- Darmawati, S., Rohmani, A., Nurani, L.H., Prastiyanto, M.E., Dewi, S.S., Salsabila, N. et al. (2019). When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing? *Clinical Plasma Medicine*, 14, 100085. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2019.100085>.
- Dubey, S.K., Dabholkar, N., Pal, U.N., Singhvi, G., Sharma, N.K., Puri, A., Kesharwani, P. (2022a). Emerging innovations in cold plasma therapy against cancer: A paradigm shift. *Drug Discovery Today*, 27(9): 2425-2439. 10.1016/j.drudis.2022.05.014.

- Dubey, S.K., Parab, S., Alexander, A., Agrawal, M., Achalla, V.P.K., Pal, U.N., Pandey, M.M., Kesharwani, P. (2022b). Cold atmospheric plasma therapy in wound healing. *Process Biochemistry*, 112, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2021.11.017>.
- Edwards-Jones, V. (2020). Antimicrobial stewardship in wound care. *British Journal of Nursing*, 29(15): 10-16. 10.12968/bjon.2020.29.15.S10.
- Eggers, B., Marciniak, J., Memmert, S., Wagner, G., Deschner, J. Kramer, F.J., Nokhbehsaim, M. (2021). Influences of cold atmospheric plasma on apoptosis related molecules in osteoblastlike cells in vitro. *Head & Face Medicine*, 17: 37. <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00287-x>.
- Ehrenstein, J.K., van Zon, S.K.R., Duijts, S.F.A., van Dijk, B.A.C., Dorland, H.F., Schagen, S.B., Bültmann, U. (2020). Type of cancer treatment and cognitive symptoms in working cancer survivors: An 18-month follow-up study, *Journal of Cancer Survivorship*, 14, 2, 158-167. 10.1007/s11764-019-00839-w.
- Eming, S. A., Martin, P., Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265): 265sr6. 10.1126/scitranslmed.3009337.
- Erdei, E., Torres, S.M. (2010). A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 10(11): 1811-1823. <https://doi.org/10.1586/era.10.170>.
- Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*, 366: 1736-1743. 10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
- Falcone, M., Angelis, B., Pea, F., Scalise, A., Stefani, S., Tasinato, R., Zanetti, O., Paola, L. C. (2021). Challenges in the management of chronic wound infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 26, 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.010>.
- Farahpour, M.R., Sheikh, S., Kafshdooz, E., Sonboli, A (2021). Accelerative effect of topical *Zataria multiflora* essential oil against infected wound model by modulating inflammation, angiogenesis, and collagen biosynthesis. *Pharmaceutical Biology*, 59(1): 1-10. 10.1080/13880209.2020.1861029.
- Fridman, G. Friedman, G., Gutsol, A., Shekhter, A.B., Vasilets, V.N., Fridman, A. (2008). Applied plasma medicine. *Plasma Processes and Polymers*, 5(6): 503-533. <https://doi.org/10.1002/ppap.200700154>.

- Friedman, P.C., Fridman, G., Fridman, A. (2020). Using cold plasma to treat warts in children: A case series. *Pediatric Dermatology*, 37, 706-709. 10.1111/pde.14180.
- Frykberg, R. G., Banks, J. (2015). Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*, 4(9): 560-582. 10.1089/wound.2015.0635.
- Gan, L., Jiang, J., Duan, J.W., Wu, X.J.Z., Zhang, S., Duan, X.R., Song, J.Q., Chen, H.X. (2020). Cold atmospheric plasma applications in dermatology: A systematic review. *Journal of Biophotonics*, 14(3): e202000415. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000415>.
- Gardner, S. E., Frantz, R. A., Doebbeling, B.N. (2001). The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection *Wound Repair and Regeneration*, 9(3): 178-186. 10.1046/j.1524-475x.2001.00178.x.
- Gay-Mimbrera, J., García, M.C., Isla-Tejera, B., Rodero-Serrano, A., García-Nieto, A.V., Ruano, J. (2016). Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Advances in Therapy*, 33, 894-909. 10.1007/s12325-016-0338-1.
- Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., Finlay, A., Leyden, J.J., Shalita, A.R., Thiboutot, D. (2003). Management of Acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(1): S1-S37. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.618>.
- Grice, E.A., Segre, J.A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4): 244-253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Guo, P., Liu, Y., Li, J., Zhang, N., Zhou, M., Li, Y., Zhao, G., Wang, N., Wang, A., Wang, Y., Wang, F., Huang, L. (2021). A novel atmospheric-pressure air plasma jet for wound healing. *International Wound Journal*, 19,3, 538-552. <https://doi.org/10.1111/iwj.13652>.
- Guttman-Yassky, E., Zhou, L., Krueger, J.G. (2019). The skin as an immune organ: tolerance versus effector responses and applications to food allergy and hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(2): 362-374, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.021>.
- Hassanpour, S.H., Dehghani, M. (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4): 127-129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>.
- Heinlin, J., Maisch, T., Zimmermann, J.L., Shimizu, T., Holzmann, T., Simon, M., et al. (2013). Contact-free inactivation of *Trichophyton*

- rubrum* and *Microsporium canis* by cold atmospheric plasma treatment. *Future Microbiology*, 8(9): 1097-106. 10.2217/fmb.13.86.
- Hua, D., Cai, D., Ning, M., Yu, L., Zhang, Z., Han, P., Dai, X. (2021). Cold atmospheric plasma selectively induces G₀/G₁ cell cycle arrest and apoptosis in AR-independent prostate cancer cells. *Journal of Cancer*, 12(19): 5977-86. 10.7150/jca.54528.
- Hüfner, A., Steffen, H., Holtfreter, B., Schlüter, R., Duske, K., Matthes, R., von Woedtke, T., Weltmann, K., Kocher, T., Jablonowski, L. (2017). Effects of Non-Thermal atmospheric pressure plasma and sodium hypochlorite solution on *Enterococcus faecalis* biofilm: An investigation in extracted teeth. *Plasma Processes and Polymers*, 14(3): 1600064. <https://doi.org/10.1002/ppap.201600064>.
- Jo, A., Bae, J.H., Yoon, Y.J., Chung, T.H., Lee, E.W., Kim, Y.H., Joh, H.M., Chung, J.W. (2022). Plasma-activated medium induces ferroptosis by depleting FSP1 in human lung cancer cells. *Cell Death and Disease*, 13: 212. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04660-9>.
- Joughi, N.F.G., Farahpour, M.R., Mohammadi, M., Jafarirad, S., Mahmazi, S. (2022). Investigation on the antibacterial properties and rapid infected wound healing activity of silver/laterite/chitosan nanocomposites. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 111, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2022.03.034>.
- Kalal, B.S., Upadhy, D., Pai, V.R. (2017). Chemotherapy resistance mechanisms in advanced skin cancer. *Oncology Reviews*, 11(1): 326. 10.4081/oncol.2017.326.
- Keidar, M., Walk, R., Shashurin, A., Srinivasan, P., Sandler, A., Dasgupta, S., Ravi, R., Guerrero-Preston, R., Trink, B. (2011). Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy. *British Journal of Cancer*, 105, 1295-1301.
- Khezri, K., Farahpour, M.R., Mounesi Rad, S. (2020). Efficacy of *Mentha pulegium* essential oil encapsulated into nanostructured lipid carriers as an in vitro antibacterial and infected wound healing agent. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 589, 124414. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124414>.
- Kim, G.J., Kim, W., Kim, K.T., Lee, J.K. (2010). DNA damage and mitochondria dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Applied Physics Letters*, 96, 021502. <https://doi.org/10.1063/1.3292206>.

- Kim, S.J., Chung, T.H. (2016). Cold atmospheric plasma jet-generated RONS and their selective effects on normal and carcinoma cells. *Scientific Reports*, 6: 20332. 10.1038/srep20332.
- Ko, Y.S., Jin, H., Lee, J.S., Park, S.W., Chang, K.C., Kang, K.M., Jeong, B.K., Kim, H.J. (2018). Radioresistant breast cancer cells exhibit increased resistance to chemotherapy and enhanced invasive properties due to cancer stem cells. *Oncology Reports*, 40, 6, 3752-3762. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6714>.
- Köritzer, J., Boxhammer, V., Schäfer, A., Shimizu, T., Klämpfl, T.G., Li, Y.F., Welz, C., Schwenk-Zieger, S., Morfill, G.E., Zimmermann, J.L., Schlegel, J. (2013). Restoration of Sensitivity in Chemo-Resistant Glioma Cells by Cold Atmospheric Plasma. *PLOS One*, 8, e64498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064498>.
- Laroussi, M., Lu, X., Keidar, M. (2017). Perspective: The physics, diagnostics, and applications of atmospheric pressure low-temperature plasma sources used in plasma medicine. *Journal of Applied Physics*, 122, 2. 10.1063/1.4993710.
- Lee, S.Y. (2016). Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & Diseases*, 3(3): 198-210. 10.1016/j.gendis.2016.04.007.
- Li, W., Yu, H., Ding, D., Chen, Z., Wang, Y., Wang, S., Li, X., Keidar, M., Zhang, W. (2019). Cold atmospheric plasma and iron oxide-based magnetic nanoparticles for synergetic lung cancer therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 130, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.429>.
- Lin, A., Biscop, E., Gorbanev, Y., Smits, E., Bogaerts, A. (2021). Toward defining plasma treatment dose: The role of plasma treatment energy of pulsed-dielectric barrier discharge in dictating in vitro biological responses. *Plasma Processes and Polymers*, 19:e2100151. 10.1002/ppap.202100151.
- Lin, A., Chernets, N., Han, J., Alicea, Y., Dobrynin, D., Fridman, G., Freeman, T.A., Fridman, A., Miller, V. (2015). Non-equilibrium dielectric barrier discharge treatment of mesenchymal stem cells: Charges and reactive oxygen species play the major role in cell death. *Plasma Processes and Polymers*, 12(10): 1117-1127. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400232>.
- Lipton, A., Uzzo, R., Amato, R.J., Ellis, G.K., Hakimian, B., David Roodman, G., Smith, M.R. (2009). The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid

- tumors. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 7: S1-S30. 10.6004/jnccn.2009.0080.
- Lu, X., Naidis, G.V., Laroussi, M., Reuter, S., Graves, D.B., Ostrikov, K. (2016). Reactive species in non-equilibrium atmospheric-pressure plasmas: Generation, transport, and biological effects. Physics Reports, 630, 1-84. 10.1016/j.physrep.2016.03.003.
- Ly, L., Cheng, X., Murthy, S.R.K., Zhuang, T., Jones, O.Z., Basadonna, G., Keidar, M., Canady, J. (2020). Canady cold plasma conversion system treatment: An effective inhibitor of cell viability in breast cancer molecular subtypes. Clinical Plasma Medicine, 19-20, 100109. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2020.100109>.
- Mahmoudi, M., Gould, L.J. (2020). Opportunities and Challenges of the Management of Chronic Wounds: A Multidisciplinary Viewpoint. Chronic Wound Care Management and Research, 7, 27-36. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S260136>.
- Maisch, T., Shimizu, T., Li, Y.F., Heinlin, J., Karrer, S., Morfill, G., et al. (2012). Decolonisation of MRSA, *S. aureus* and *E. coli* by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model *in vitro*. PLoS One, 7(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034610>.
- Malyavko, A., Yan, D., Wang, Q., Klein, A.L., Patel, K.C., Sherman, J.H., Keidar, M. (2020). Cold atmospheric plasma cancer treatment, direct versus indirect approaches. Materials Advances, 1, 1494-1505. 10.1039/D0MA00329H.
- Miao, Y., Han, P., Hua, D., Zhou, R., Guan, Z., Lv, Q., Dai, X. (2021). Cold atmospheric plasma increases IBRV titer in MDBK cells by orchestrating the host cell network. Virulence, 12(1): 679-89. 10.1080/21505594.2021.1883933.
- Miller, V., Lin, A., Fridman, A. (2016). Why target immune cells for plasma treatment of cancer? Plasma Chemistry and Plasma Processing, 36(1): 259-68. 10.1007/s11090-015-9676-z.
- Misra, N.N., Schlüter, O.K., Cullen, P.J. (2016). Cold plasma in food and agriculture: Fundamentals and applications. Academic Press. ISBN: 9780128014899.
- Mostafa, W.Z., Hegazy, R.A. (2015). Vitamin D and the skin: focus on a complex relationship: A review. Journal of Advanced Research, 6(6): 793-804. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011>.
- Nunan, R., Harding, K.G., Martin, P. (2014). Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their

- complexity. *DMM Disease Models & Mechanisms*, 7, 1205-1213. 10.1242/dmm.016782.
- Ohgaki, H., Kleihues, P. (2013). The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 19(4): 764-772. 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
- Olie, R.A., Simoes-Wust, A.P., Baumann, B., Leech, S.H., Fabbro, D., Stahel, R.A., Zangemeister-Wittke, U. (2000). A novel antisense oligonucleotide targeting surviving expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Research*, 60(11): 2805-2809. 10850418.
- Ozdemir, A. (2021). Cold Atmospheric Plasma and Cancer. *Ankara Science University*, 1(2): 6-18.
- Panngom, K., Baik, K.Y., Nam, M.K., Han, J.H., Rhim, H. Choi, E.H. (2013). Preferential killing of human lung cancer cell lines with mitochondrial dysfunction by nonthermal dielectric barrier discharge plasma. *Cell Death and Disease*, 10.1038/cddis.2013.168.
- Park, S.B., Kim, B., Bae, H., Lee, H., Lee, S., Choi, E.H., Kim, S.J. (2015). Differential Epigenetic Effects of Atmospheric Cold Plasma on MCF-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. *PLoS ONE*, 10(6): e0129931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129931>.
- Patel, A. (2020). Benign vs malignant tumors. *JAMA Oncology*, 6(9): 1488. 10.1001/jamaoncol.2020.2592.
- Pourkarim, R., Farahpour, M.R., Rezaei, S.A. (2022). Comparison effects of platelet-rich plasma on healing of infected and non-infected excision wounds by the modulation of the expression of inflammatory mediators: experimental research. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 48(4): 3339-3347. 10.1007/s00068-022-01907-0.
- Privat-Maldonado, A., Schmidt, A., Lin, A., Weltmann, K.D., Wende, K., Bogaerts, A., Bakeschus, S. (2019). ROS from Physical Plasmas: Redox Chemistry for Biomedical Therapy. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9062098, 29. <https://doi.org/10.1155/2019/9062098>.
- Rahmanpour, A., Farahpour, M.R., Shapouri, R., Jafarirad, S., Rahimi, P. (2022). Synthesis and characterization of aluminabased nanocomposites of TiO₂/Al₂O₃/Chitosan with antibacterial properties accelerate healing of infected excision wounds. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 644, 128839. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128839>.

- Ratovitski, E.A., Cheng, X., Yan, D., Sherman, J.H., Canady, J., Trink, B., Keidar, M. (2014). Anti-cancer therapies of 21st century: Novel approach to treat human cancers using cold atmospheric plasma. *Plasma Processes and Polymers*, 11(12): 1128-1137. <https://doi.org/10.1002/ppap.201400071>.
- Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., Ramakrishna, S. (2019). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27): 1-12. <https://doi.org/10.1002/app.47738>.
- Robert, E., Darny, T., Dozias, S., Iseni, S., Pouvesle, J.M. (2015). New insights on the propagation of pulsed atmospheric plasma streams: From single jet to multi jet arrays. *Physics of Plasmas*, 22, 122007. <https://doi.org/10.1063/1.4934655>.
- Romanovsky, A.A. (2014). Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiologica*, 210(3): 498-507, <https://doi.org/10.1111/apha.12231>.
- Saadati, F., Mahdikia, H., Abbaszadeh, H.A., Abdollahifar, M.A., Khoramgah, M.S., Shokri, B. (2018). Comparison of direct and indirect cold atmospheric-pressure plasma methods in the B₁₆F₁₀ melanoma cancer cells treatment. *Scientific Reports*, 8, 7689. 10.1038/s41598-018-25990-9.
- Schultz, G. S., Sibbald, R. G., Falanga, V., Ayello, E. A., Dowsett, C., Harding, K., Romanelli, M., Stacey, M. C., Teot, L., Vanscheidt, W. (2003). Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*, 1-28. 10.1046/j.1524-475x.11.s2.1.x.
- Sen, C. K. (2019). Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in Wound Care*, 8(2): 9-48. 10.1089/wound.2019.094.
- Shaw, T.J., Martin, P. (2009). Wound repair at a glance. *Journal of Cell Science*, 122, 3209-3213. <https://doi.org/10.1242/jcs.031187>.
- Sheikh, A., Alhakamy, N.A., Md, S., Kesharwani, P. (2022). Recent progress of RGD modified liposomes as multistage rocket against cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 803304. 10.3389/fphar.2021.803304.
- Siadati, S., Pet'kova, M., Kenari, A.J., Kyzek, S., Galova, E., Zahoranova, A. (2021). Effect of a non-thermal atmospheric pressure plasma jet on four different yeasts. *Journal of Physics D-Applied Physics*, 54, 2, 025204. 10.1088/1361-6463/abb624.

- Simões, M.C.F., Sousa, J.J.S., Pais, A.A.C.C. (2015). Skin cancer and new treatment perspectives: A review. *Cancer letters*, 357(1): 8-42. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.11.001>.
- Singh, K., Anurag, Gupta, J.K., Shivendra Kumar, S., Aman Shrivastava, A., Kumar, K., Mukherjee, S. (2022). Pharmacological Approaches: A Review of Piperine Anticancer Activities in Oral Cancer. <https://www.researchgate.net/publication/366822492>.
- Singh, V., Sahebkar, A., Kesharwani, P. (2021). Poly (propylene imine) dendrimer as an emerging polymeric nanocarrier for anticancer drug and gene delivery. *European Polymer Journal*, 158, 110683. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110683>.
- Southwell, D.G., Birk, H.S., Han, S.J., Li, J., Sall, J.W., Berger, M.S. (2018). Resection of gliomas deemed inoperable by neurosurgeons based on preoperative imaging studies. *Journal of Neurosurg*, 129(3): 567-575. 10.3171/2017.5.JNS17166.
- Sun, B. K., Siprashvili, Z., Khavari, P. A. (2014). Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. *Science*, 346: 941-945. 10.1126/science.1253836.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Ahmedin Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*, 71: 209-249. 10.3322/caac.21660.
- Surekha, B., Kommana, N.S., Dubey, S.K., Kumar, A.V.P., Shukla, R., Kesharwani, P. (2021). PAMAM dendrimer as a talented multifunctional biomimetic nanocarrier for cancer diagnosis and therapy. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 204, 111837. 10.1016/j.colsurfb.2021.111837.
- Tan, F., Wang, Y., Zhang, S., Shui, R., Chen, J. (2022). Plasma Dermatology: Skin Therapy Using Cold Atmospheric Plasma. *Frontiers in Oncology*, 12, 918484. 10.3389/fonc.2022.918484.
- Tavares-da-Silva, E., Pereira, E., Pires, A.S., Neves, A.R., Braz-Guilherme, C., Marques, I.A., Abrantes, A.M., Goncalves, A.C., Caramelo, F., Silva-Teixeira, R., Mendes, F., Figueiredo, A., Botelho, M.F. (2021). Cold atmospheric plasma, a novel approach against bladder cancer, with higher sensitivity for the high-grade cell line. *Biology*, 10(1): 41. <https://doi.org/10.3390/biology10010041>.

- Terefinko, D., Dzimitrowicz, A., Bielawska-Pohl, A., Klimczak, A., Pohl, P., Jamroz, P. (2021). Biological Effects of Cold Atmospheric Pressure Plasma on Skin Cancer. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*, 41, 507-529.
- Tornin, J., Labay, C., Tampieri, F., Ginebra, M.P., Canal, C. (2021). Evaluation of the effects of cold atmospheric plasma and plasma-treated liquids in cancer cell cultures. *Nature Protocols*, 16, 2826-2850. <https://doi.org/10.1038/s41596021005215>.
- Trimukhe, A.M., Pandiyaraj, K.N., Patekar, M., Miller, V., Deshmukh, R.R. (2022). Perspectives and advances of nonthermal plasma technology in cancers. *IEEE Transactions On Plasma Science*, 10.1109/TPS.2022.3182717.
- Ucar, Y., Ceylan, Z., Durmus, M., Tomar, O., Cetinkaya, T. (2021). Application of cold plasma technology in the food industry and its combination with other emerging Technologies. *Trends in Food Science and Technology*, 114, 355-371. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.004>.
- Vandamme, M., Robert, E., Pesnel, S., Barbosa, E., Dozias, S., Sobilo, J., Lerondel, S., Le Pape, A., Pouvesle, J.M. (2010). Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: Preliminary results. *Plasma Processes and Polymers*, 7, 3-4, 264-273. <https://doi.org/10.1002/ppap.200900080>.
- von Woedtke, T., Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K., KD Weltmann, K.D. (2019). Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology, *In Vivo*. 33(4): 1011-1026. <https://doi.org/10.21873/invivo.11570>.
- Waks, A.G., Winer, E.P. (2019). Breast cancer treatment. *JAMA*, 21(3): 288-300. 10.1001/jama.2018.19323.
- Wang, M., Holmes, B., Cheng, X., Zhu, W., Keidar, M., Zhang, L.G. (2013). Cold Atmospheric Plasma for Selectively Ablating Metastatic Breast Cancer Cells. *PLoS ONE*, 8(9): e73741. 10.1371/journal.pone.0073741.
- Weidinger, A., Kozlov, A. (2015). Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*, 5(2): 472-484. 10.3390/biom5020472.
- Weiss, M., Daeschlein, G., Kramer, A., Burchardt, M., Brucker, S., Wallwiener, D., et al. (2017). Virucide properties of cold atmospheric plasma for future clinical applications. *Journal of Medical Virology*, 89(6): 952-959. 10.1002/jmv.24701.

- Weltmann, K.D., Von Woedtke, T. (2017). Plasma medicine- Current state of research and medical application. *Plasma Physics and Control Fusion*, 59, 014031. <https://doi.org/10.1088/0741-3335/59/1/014031>.
- Wen, P.Y., Kesari, S. (2008). Malignant gliomas in adults. *The New England Journal of Medicine*, 359(5): 492-507. 10.1056/NEJMra0708126.
- Wende, K., Landsberg, K., Lindequist, U., Weltmann, K.D., von Woedtke, T. (2010). Distinctive activity of a nonthermal atmospheric-pressure plasma jet on eukaryotic and prokaryotic cells in a cocultivation approach of keratinocytes and microorganisms. *IEEE IEEE Transactions on Plasma Science*, 38: 2479-85.
- Wu, X., Yang, Y., Wang, Y., Wang, H., Zheng, Y., Chen, J., Xu, H. (2021). Treatment of refractory acne using selective sebaceous gland electro-thermolysis combined with non-thermal plasma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 23, 7-8, 188-194. <https://doi.org/10.1080/14764172.2022.2050760>.
- Xia, J., Zeng, W., Xia, Y., Wang, B., Xu, D., Liu, D., Kong, M.G., Dong, Y. (2019). Cold atmospheric plasma induces apoptosis of melanoma cells via Sestrin2-mediated nitric oxide synthase signaling. *Journal of Biophotonics*, 019;12:e201800046. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800046>.
- Xiang, L., Xu, X., Zhang, S., Cai, D., Dai, X. (2018). Cold atmospheric plasma conveys selectivity on triple negative breast cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 205-13. 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.001.
- Yan, D., Horkowitz, A., Wang, Q., Keida, M. (2021). On the selective killing of cold atmospheric plasma cancer treatment: Status and beyond. *Plasma Processes and Polymers*, 18(10), 2100020. <https://doi.org/10.1002/ppap.202100020>.
- Yan, D., Sherman, J.H., Keidar, M. (2017). Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. *Oncotarget*. 8(9): 15977-15995. 10.18632/oncotarget.13304.
- Yan, D., Xu, W., Yao, X., Lin, L., Sherman, J.H., Keidar, M. (2018). The cell activation phenomena in the cold atmospheric plasma cancer treatment. *Scientific Reports*, 8, 15418. 10.1038/s41598-018-33914-w.
- Yan, K.P., Jin, Q.K., Zheng, C., Deng, G.L., Yin, S.Y., Liu, Z. (2018). Pulsed cold plasma-induced blood coagulation and its pilot application in

- stanching bleeding during rat hepatectomy. *Plasma Science and Technology*, 20(4): 044005. [10.1088/2058-6272/aa9b79](https://doi.org/10.1088/2058-6272/aa9b79).
- Yan, X., Ouyang, J., Zhang, C., Shi, Z., Wang, B., Ostrikov, K.K. (2019). Plasma medicine for neuroscience an introduction. *Chinese Neurosurgical Journal*, 5: 25. <https://doi.org/10.1186/s41016-019-0172-9>.
- Yao, X., Yan, D., Lin, L., Sherman, J.H., Peters, K.B., Keir, S.T., Keidar, M. (2022). Cold plasma discharge tube enhances antitumoral efficacy of temozolomide. *ACS Applied Bio Materials*, 5, 1610-1623. <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00018>.
- Yung, W.K., Albright, R.E., Olson, J., Fredericks, R., Fink, K., Prados, M.D., Brada, M., Spence, A., Hohl, R.J., Shapiro, W., Glantz, M., Greenberg, H., Selker, R.G., Vick, N.A., Rampling, R., Friedman, H., Phillips, P., Bruner, J., Yue, N., Osoba, D., Zaknoen, S., Levin, V.A. (2000). Phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *British Journal of Cancer*, 83(5): 588-593. [10.1054/bjoc.2000.1316](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1316).
- Zandsalimi, F., Aghamiri, S., Roshanzamiri, S., Shahmohamadnejad, S., Ghanbarian, H. (2020). The emerging role of cold atmospheric plasma in glioblastoma therapy. *Plasma Processes and Polymers*, 17(10): 1900189. <https://doi.org/10.1002/ppap.201900189>.
- Zhang, H., Zhang, J., Xu, S., Wang, Z., Xu, D., Guo, L., Liu, D., Kong, M.G., Rong, M. (2021). Antitumor effects of hyperthermia with plasma-treated solutions on 3D bladder tumor spheroids. *Plasma Processes and Polymers*, 18(10): 2100070. <https://doi.org/10.1002/ppap.202100070>.
- Zucker, S. N., Zirnheld, J., Bagati, A., Disanto, T. M., Soye, B. Des, Wawrzyniak, J. A., Berezney, R. (2012). Preferential induction of apoptotic cell death in melanoma cells as compared with normal keratinocytes using a non-thermal plasma torch. *Cancer Biology and Therapy*, 13(3): 1299-1306. <http://doi.org/10.4161/cbt.21787>.

BÖLÜM 8

PROBİYOTİKLER VE GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Öğr. Gör. Dr. Berrak DELİKANLI-KIYAK¹

Doç.Dr. İlkay YILMAZ²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, İznik Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Bursa, Türkiye, bdelikanli@uludag.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8093-3369

² Başkent Üniversitesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü/ Güzel Sanatlar, Tasarım ve Mimarlık Fakültesi, Türkiye, ilkayyilmaz@baskent.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-5938-3112

GİRİŞ

Tarihsel anlamda probiyotik kavramı ilk defa Bulgar çiftçilerinin fermente süt ürünlerini fazla tüketmeleri sonucu daha uzun ve daha sağlıklı yaşadıklarının belirtilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır (Otleş vd., 2003, Sanders 2005). Probiyotik sözcüğü, “pro” ve “biotic” kelimelerinden oluşmakta ve “yaşam için” anlamına gelmektedir (Gupta ve Garg 2009).

1. PROBİYOTİKLER

Probiyotik kavramı, Elie Metchnikoff (1908) ile tarihi süreç içinde farklı ifadelerle tanımlanmıştır ve tanımlamalar Tablo 1’de gösterilmiştir (Markowiak ve Slizewska 2017, Priyodip vd., 2017, Malashree vd., 2019).

Tablo 1. Probiyotik teriminin tarihsel zaman içinde farklı bilim adamları tarafından anlamı (Sanders, 2005; Omak, 2020).

Tarih	Tanımlama
1953	Vitaminler, aromatik maddeler, enzimler ve bazı sebze gruplarının bileşiminde probiyotikler yer almaktadır.
1954	Probiyotikler, antibiyotiklerin tersi olarak ifade edilmektedir.
1955	Probiyotik tüketimi ile antibiyotiklerin zararlı etkileri önlene bilinmektedir.
1965	Probiyotikler, belli bir mikroorganizma tarafından üretilen ve kendisi dışında kalan diğer mikroorganizmaların çoğalmasını uyaran bir madde olarak tanımlanmaktadır.
1971	Probiyotikler, mikrobiyal çoğalmaya yardımcı doku ekstreleri olarak görülmektedir.
1973	Probiyotikler, konakçı içinde enfeksiyonlara direnç oluşturabilen ancak in-vitro koşullarda mikroorganizmaların çoğalmalarını engellemeyen bileşik olarak tanımlanmaktadır.
1974	Probiyotikler, bağırsakta mikrobiota dengesinin oluşmasına katkıda bulunan mikroorganizmalar ve onların ürettiği maddeler olarak ifade edilmektedir.
1989	Probiyotikler, konağın bağırsak mikrobiota dengesini iyileştirerek yararlı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalı besin desteği olarak görülmektedir.
1992	Probiyotikler, hayvan ve insana verildiğinde endojen mikrobiotanın özelliklerini olumlu yönde etkileyen tek veya karışık canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.
1996	Probiyotikler, konakçının sağlığını ve beslenmesini olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma içeren maddeler olarak tanımlanmaktadır. Probiyotikler, belirli sayıya tüketildiklerinde özgün temel beslenmenin ötesinde sağlık üzerine faydalı etkileri olan canlı mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır.
1999	Probiyotikler, konakçının sağlığı üzerine yararlı etkileri olan mikroorganizma ya da mikrobiyal hücre bileşenleri olarak ifade edilmektedir.
2001	Probiyotikler, konakçıda mikrobiyotayı değiştiren ve konakçıya yararlı etkileri olan yeterli sayıda tamamlanmış canlı mikroorganizmalar ya da canlı mikroorganizmaları içeren ürünler olarak tanımlanmaktadır.
2002	Probiyotikler, bağırsağın mikrobiota dengesini geliştirerek konakçıya yararlı etkileri olan canlı mikrobiyal yem katkıları olarak ifade edilmektedir.
2006	Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında beslenme ile ilgili bilinen faydalı özellikleri ile birlikte sağlık üzerine olumlu etkileri olan bakterileri ve mayaları içeren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır.

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak değerlendirilebilmesi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) tarafından; güvenilirlik, işlevsellik, teknolojik uyumluluk ve performans ve işlevsellik başlıkları altında tüm özelliklerin belirlenmesi gerektiğini belirtmektedirler. Sağlık ve fonksiyonel özellikleri olumlu yönde etkileyen probiyotik suşların elde edilebilmesi için Tablo 2'deki kriterlere sahip suşların seçilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Tablo 2. Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak değerlendirilmesi için kriterler (Omak, 2020).

GÜVENLİK	İŞLEVSELLİK	PERFORMANS VE FONKSİYONALİTE	TEKNOLOJİK UYUM
<ul style="list-style-type: none"> Taksonomik teşhisi doğru yapılmış olmalı. Sağlıklı bireylerin gastrointestinal sisteminde izole edilmiş olmalı Toksik, mutajenik, patojenik olmamalı Antibiyotik direnç genleri taşımamalı GRAS statüsünde olmalı 	<ul style="list-style-type: none"> Bağırsak ekosisteminde yaşayan mikrobiyotaya ile rekabet edebilmeli Gastrointestinal sistemde canlılığını devam ettirebilmeli, metabolik aktiviteyi sürdürebilme ve hedef bölgede gelişebilme yeteneğine sahip olmalı Midede düşük pH'a, safra tuzlarına ve enzimlere karşı dirençli olmalı Patojenlere karşı antagonistik aktivite gösterebilmeli Endojen bağırsak mikrobiyotasının ürettiği bakteriyosinlere ve asitlere karşı dirençli olmalı Konakçı organizma içindeki belirli bölgelere tutunma ve kolonileşme yeteneğine sahip olmalı 	<ul style="list-style-type: none"> Klinik olarak kanıtlanmış sağlık üzerine olumlu etkileri olmalı Antikarsinojenik, antimutajenik ve antihemolitik etkiye sahip olmalı Kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi, antimikrobiyal madde, vitamin ve biyoaktif madde üretimi gibi metabolik etki kabiliyeti olmalı 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek miktarlarda üretilebilir ve verimliliğe sahip olmalı Donma, liofilizasyon gibi işlemler ile probiyotik ürünlerin hazırlanması ve depolanması sırasında yüksek mikroorganizma canlılığı ve istenen özelliklerinin stabilitesine sahip olmalı Son üründe (aerobik ve mikro-aerofilik koşullarda) depolama süresince canlılığını koruyabilmeli Son üründe istenmeyen duyuşal özelliklere neden olmamalı Genetik stabiliteye sahip olmalı Bakteriyofajlara karşı dirençli olmalı Mikrobiyotada içinde kolaylıkla tanımlanabilir

1.1. Probiyotik olarak adlandırılan mikroorganizmalar

Literatürde; tüketenlerin sağlığını olumlu etkileyen canlı mikrobiyal kaynaklar olarak girmiştir (Hill vd., 2014; Jose vd., 2015; Ozcan, 2012). Probiyotik mikroorganizmaların en önemli türlerini oluşturan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsine ait türler genellikle güvenli kabul edilen GRAS statüsündedirler. Tablo 3'te probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri ile diğer probiyotik mikroorganizmalar bulunmaktadır (Kaur vd., 2017, Thamacharoensuk vd., 2017). Ayrıca güncel çalışmalarda daha spesifik özelliklere sahip yeni türler ve suşlar elde edilmesi amacıyla yeni aday probiyotik türlerin tanımlanabilmesi için sağlıklı insan deneklerinden izole edilen suşlarda araştırmalar devam etmektedir (Ryu ve Chang 2013; Yılmaz, 2018). Böylelikle bu durum "yeni nesil probiyotiklerin" gelişmesine olanaklar sağlamaktadır (Sanders vd., 2018).

Tablo 3. Probiyotik olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Mikroorganizma Suşu
Lactobacillus	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paraplantarum</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>
Bifidobacterium	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium thermophilum</i>
Bacillus	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus pumilis</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus coagulans</i>
Pediococcus	<i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Pediococcus pentoseceus</i> , <i>Pediococcus cerevisiae</i>
Streptococcus	<i>Streptococcus cremoris</i> , <i>Streptococcus intermedius</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetylactis</i>
Bacteriodes	<i>Bacteriodes capillus</i> , <i>Bacteriodes suis</i> , <i>Bacteriodes ruminicola</i> , <i>Bacteriodes amylophilus</i>
Propionibacterium	<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Leuconostoc	<i>Leuconostoc mesenteroides ssp. mesenteroides</i>
Enterococcus	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>

1.2. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Probiyotikler; alıcı reseptörlere tutunmakta ve böylelikle insan sağlığı üzerine olumsuz etkiye bulunan patojen mikroorganizmaların gelişmelerini engellemektedirler (Tablo 4). Probiyotiklerin gelişme göstereceği konakçıda bu biyoterapötik etkiyi gösterebilmeleri için gerekli olan canlı hücre konsantrasyon derecesinin en az 10^6 kob/g, kabul edilebilir düzeyinin ise 10^7 - 10^8 kob/g arasında olması gerektiği bildirilmektedir (Fijan 2014, Wildman vd., 2016). Probiyotiklerin konakçı hücrelerindeki biyoterapötik etki mekanizmalarında farklılıklar sahip oldukları enzim, hücre duvarı bileşenleri ve DNA yapılarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (Rastall vd., 2005, Oelschlaeger 2010). Bu farklılık ise probiyotik mikroorganizma tipine (tür, cins, suş), canlı veya ölü oluşuna, ürettiği metabolitlere, gıdada bulunduğu miktara ve yaşayabilirliğine; konakçının genotipik özelliklerine, bağırsak

mikroflorasına ve fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Shenderov, 2011).

Tablo 4. Probiyotik bakterilerin etki mekanizmaları (Delikanlı-Kiyak, 2018).

Patojen ve zararlı bakterilerin gelişmesini engellemek

- Antimikrobiyal bileşenlerin sentezlemeleri
- Besin maddeleri için rekabet etmeleri
- Kolonize olabilmek için rekabet etmeleri

Enzimatik aktiviteyi hızlandırmak

- Sindirim enzimlerinin aktivasyonunu sağlamaları
- Amonyak, amin veya toksik enzimlerin sentezlenmesini azaltmaları
- Bağırsak fonksiyonlarını iyileştirmeleri

Bağırsak sistemini güçlendirmek

- Antikor düzeyini artırmaları
- Makrofaj aktivitesi artırmaları

1.3. Probiyotiklerin sağlık üzerindeki etkileri

Probiyotik mikroorganizmalar, insan ve hayvanların bağırsak sisteminin mikrobiyotasını düzenleyerek faydalı etkileri ile sağlığı iyileştirmektedir ve bu etkiler Tablo 5’de gösterilmiştir(Sungsoo ve Finocchiaro 2010, Saad vd., 2013).

Tablo 5. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri (Delikanli-Kiyak, 2018).

Laktoz İntoleransının Azaltılması
•Laktoz üzerine bakteriyal galaktosidaz'ın etki etmesi
Bağırsak Florası Üzerine Olumlu Etki
•Toksik metabolit üretiminin azaltılması
•Anti-bakteriyel etki
İntestinal Sistem Enfeksiyonlarının Engellenmesi
•Sistemik veya salgısal immün cevap stimülasyonu
•Bağırsak koşullarının patojenlerin gelişimini engellemesi
•Agregasyon, koagregasyon yetenekleri
•İntestinal mukozaya tutunarak patojenlerin yapışmasının engellenmesi
İmmün Sistemin Geliştirilmesi
•Beyaz kan hücrelerinin fagositik aktivitelerinin artırılması
•İmmünooglobülin A üretiminin artırılması
•İntra-epitel lenfositlerin çoğaltılması
İltihabi veya Alerjik Reaksiyonların Azaltılması
•Bağışıklık sisteminin dengesinin yeniden düzenlenmesi
•Sitokin sentezinin düzenlenmesi
Bağırsak Kanseri Riskinin Düşürülmesi
•Mutajen bağlama
•Karsinojenlerin inaktif hale getirilmesi
Üro-Genital Enfeksiyonlar
•Ureter ve vajinal kanal hücrelerine yapışma
•İnhibitor maddelerin üretimi (H ₂ O ₂ gibi)
Helicobacter Pylori Enfeksiyonu
•Laktik asit üretimi
•H. pylori'nin üreaz aktivitesinin azaltılması
Kan Lipidlerinin Ve Kalp Hastalıkları Riskinin Azaltılması
•Kolesterol düşürücü etki
•Safra tuzu hidrolaz enzim aktivitesi

2. PROBIYOTİKLER İLE İLGİLİ GÜNCEL ÇALIŞMALAR

Son çalışmalarda probiyotiklerin birçok olumlu etkisi ispatlanmıştır. Örneğin probiyotikler, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu koruyarak, besinler için patojenlerle rekabet ederek ve konakçının immün yanıtını düzenlemekte ve konak metabolizmasını iyileştirmekte, üremik toksisiteyi azaltmakta, proinflatuar faktör seviyelerini azaltmakta ve böbrek fonksiyon hasarının ilerlemesini geciktirebilmektedir (Dai vd., 2022).

Ağır metal toksisitesinin tedavisi için yeni nesil probiyotikler üzerine araştırmalar ilerlemiştir. Çok sayıda probiyotik suş, konakçı üzerinde faydalı etki sağlamaktadır ve bunların oral yoldan verilmesi, bağırsaktaki mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilmektedir (Bist & Choudhary vd., 2022).

Lactobacillus suşları gibi geleneksel probiyotikler, toksik elementlerin detoksifikasyonu ve biyoremediasyonu için ağır metal bağlama ve uzaklaştırma kabiliyetine sahiptir. Bu bakteri tarafından metal bağlanması ve uzaklaştırılmasının çoğunlukla bir iyon değişimi veya metabolizmadan bağımsız biyosorpsiyon sürecini içermektedir. Bu bulgular, hassas terapötik modülasyon için potansiyel hedeflerin belirlenmesine yardımcı olmaktadır ve ağır metal toksisitesini önlemek veya hafifletmek için probiyotikler, prebiyotikler, fekal transplantasyon ve simbiyotikler gibi etkili koruyucu önlemlerin araştırılması için temel oluşturmaktadır (Bist ve Choudhary vd., 2022).

Otizm spektrum bozuklukları, sosyal etkileşim ve iletişim bozuklukları ve tekrarlayan stereotipik davranışlarla karakterize nöropsikiyatrik durumlardır. Bu bozukluklara ayrıca inflamatuvar bir durum eşlik etmektedir ve bu durum probiyotik çalışmalarının geliştirilmesine alan açmaktadır. Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimin, otizmin temel semptomlarını ve biyobelirteçlerini etkileyen ana mekanizma olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda keşfedilmiştir. Bu nedenle, otizmde bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu son zamanlarda ilgi çekmektedir (Adıgüzel vd., 2022). Deneysel çalışmalar ve klinik araştırmalar, probiyotiklerin parazit enfeksiyonlarının önlenmesi ve kontrolünde de umut verici olduğunu göstermektedir (Cruz vd., 2022). Birden fazla kanıt probiyotiklerin Parkinson hastalarında ve deneysel hayvan modellerinde çeşitli motor ve motor olmayan semptomları kontrol ettiğini ve iyileştirdiğini göstermektedir (Mirzaei vd., 2022).

Yaşlanan ciltte mikrobiyomun rolü yeni ortaya çıkan bir kavramdır. Cilt sağlığı için çeşitli bakterilerden oluşan mikrobiyomun olması gereklidir. Ön çalışmalar, oral probiyotiklerin ve prebiyotiklerin, büyük bir cilt ve bağırsak mikrobiyom çeşitliliği sağlayarak yaşlanma belirtilerini azaltmada rol oynayabileceğini göstermektedir (Woolery-Lloyd vd., 2022).

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden karmaşık ve yaygın bir metabolik hastalıktır. Çok sayıda çalışma, diyet takviyeleri olarak probiyotiklerin T2DM'yi önleme ve tedavi etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Gu vd., 2022).

Besin alerjisi tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Kanıtlar, gıda proteinlerinin neden olduğu alerjik reaksiyonların genellikle bağırsak mikrobiyotasında (simbiyotik bakteriler) rahatsızlıklara

yol açtığını göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak immün toleransı ve alerjik reaksiyonlar arasındaki dengenin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Diyet müdahalesi giderek alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için önemli bir yöntem haline gelmiştir ve prebiyotiklerin ve probiyotiklerin oral alımı yoluyla bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin değiştirilmesi alerjik hastalıklar için yeni ve etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir (Bai vd., 2022). Bu bölümde probiyotikler ve mikrobiyom alanında güncel çalışmalar irdelenmektedir.

Bir çalışmada, *Bacillus subtilis* ile fermente edilmiş *Astragalus membranaceus* ile tedavi sonrası hiperürisemik farelerde serum ürik asit seviyesinin düştüğü bulunmuştur. Böbrek iltihabı etkili bir şekilde hafilemiş ve *Lactobacillus intestinalis* ve *Bacillus mycoides* bütirat üreten bakterilerin bolluğunu artırabildiği bulunmuştur. Bu nedenle, *Bacillus subtilis* hiperürisemiye ele almak için yeni, güvenli ve geçerli bir fonksiyonel gıda olma potansiyeline sahip olduğuna düşünülmektedir (Wang vd., 2022).

Başka bir çalışmada daha önce izole edilmiş olan iki potansiyel probiyotik suşu (*Bacillus mojavensis* B191 ve *Bacillus subtilis* MRS11) kullanılmıştır. Bu çalışma, iki *Bacillus* suşunun diyet uygulamasının Nil tilapia'nın büyüme performansı, bağırsak morfolojisi, bağışıklığı ve hastalık direnci üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yapılmıştır. Toplam 375 balık rastgele üç kopya halinde beş gruba ayrılmıştır. Nil tilapia, 60 gün boyunca 1×10^8 kob/g *Bacillus mojavensis* B191 (BM) veya *Bacillus subtilis* MRS11 (BS) sporları ile desteklenmiş yemle beslenmiştir. Işık ve elektron mikroskobu gözlemleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, probiyotikle beslenen tüm grupların bağırsaklarında goblet hücreleri, bağırsak villus uzunluğu (BM8 hariç), mikrovillus uzunluğu, mikrovillus yoğunluğunda artış olduğunu ortaya koymuştur. Toplamda, BS8 ve BM6 ile diyet probiyotik takviyesi, Nil tilapiasında büyüme performansını, bağırsak morfolojisini, bağışıklığı ve hastalık direncini iyileştirebilmektedir (Etyemez Büyükdeveci vd., 2023).

Başka bir çalışmada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan kadınlardan izole edilen *E. coli*'ye karşı iki *Lactobacillus* suşunun sekretom ve ekstraksiyonunun antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesini incelenmiştir. İYE'li kadınlardan *E. coli* örneği izole edilmiş ve *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei* antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitesi; izole edilmiş *E. coli* örneklerine karşı değerlendirilmiştir. *L. Acidophilus* ve *L. casei* pH 3, safra tuzları ve pankreas enzimlerini tolere edebilmişlerdir buna karşılık her

iki probiyotik de antibiyotiklere dirençli değildirler ve bağırsak epitel hücrelerine yapışmak için uygunluk göstermişlerdir. *L. Acidophilus* ve *L. casei* suşları, *E. coli* izolatlarına karşı iyi bir antibakteriyel ve antibiyofilm etki göstermiştir. Genel olarak, mevcut çalışma, *L. acidophilus* ve *L. casei* suşlarının iyi bir antimikrobiyal aktivite sergilediğini ileri sürmektedir (Soltani vd., 2022).

COVID-19 pandemisinin başlangıcında, enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yeni tedavilerin geliştirilmesi gerekmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda probiyotik maya *Kluyveromyces marxianus* B0399'un *Lactobacillus rhamnosus* ile birlikte oral alımının etkisi değerlendirilmiştir. COVID-19 hastaları 30 gün boyunca izlenmiştir. Sindirim semptomlarındaki (%65'e karşı %88; p değeri 0.06) ve genel semptomlardaki (sindirim ve sindirim dışı) (%88,6'ya karşı %70,8; p değeri 0.03) iyileşme yüzdesi ile probiyotik grupta daha yüksektir. Probiyotik; hastalar arasında herhangi bir yan etki oluşturmamıştır ve iyi tolere edilmiştir. Sonuç olarak, bu yardımcı tedavi COVID-19 pandemisinde umut verici görünmektedir (Navarro-López vd., 2022).

Bir başka çalışma, *Limosilactobacillus fermentum* 296 (~10 log cfu/mL), kuersetin (QUE, 160 mg) ve/veya resveratrolü (RES, 150 mg) birleştiren farklı nutrasötik formülasyonların, çeşitli bağırsak bakteri popülasyonlarının nispi bolluğu, mikrobiyal metabolitler ve antioksidan kapasiteyi belirlemek için kullanılmıştır. Nutrasötik formülasyonlar, *Lactobacillus spp./Enterococcus spp.*'nin nispi bolluğunu arttırmıştır ve *Bifidobacterium spp.* ve *Bacteroides spp./Prevotella spp.*, *Clostridium histolyticum* ve *E. rectale*'nin nispi bolluğunu azaltmıştır. Nutrasötik formülasyonlar, kolonik fermantasyon ortamında biyoaktif metabolitlerin üretimini ve antioksidan kapasiteyi arttırmıştır. Sonuçlar, test edilen nutrasötik formülasyonların, insan bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve metabolit üretimini faydalı bir şekilde modüle ettiğini ve bağırsak ortamında antioksidan kapasiteyi arttırdığını göstermektedir (Brito Sampaio vd., 2022).

Başka bir çalışmada soğuk tütsülenmiş sığır eti ve sosislerde probiyotiklerin PAH'ları (polisiklik aromatik hidrokarbonlar) azaltma oranının bulunması amaçlanmıştır. Sonuçlar, PAH konsantrasyonu için analiz edilen sosisler ve sığır eti numuneleri arasında önemli bir fark olduğunu (p <0.05) göstermiştir. Canlı olmayan probiyotikler, en yüksek PAH azaltma oranlarına ulaşmıştır. *Limosilactobacillus fermentum* EMCC 1346, tüm PAH'lar için en düşük bağlanma aktivitesi değerini (%41,10-56.80) olduğu

gösterilmiş, bunu %50,40-65.80 bağlanma yüzdesi ile *Lacticaseibacillus rhamnosus* EMCC 1105 izlemiştir. Öte yandan, tüm PAH'lar için en yüksek uzaklaştırma, *Lactobacillus bulgaricus* EMCC 1102 tarafından %60,50-76.80 bağlanma oranı ile 10^9 kob/mL, pH 7'de 24 saat inkübasyondan sonra elde edilmiştir. Sonuçlar fermente probiyotik süspansiyonun soğuk tütsülenmiş etlerde PAH seviyelerini kontrol etmek için uygun bir ajan olabileceğini doğrulamaktadır (Hamad vd., 2022).

Mikroplastik parçacıklar (MP), değişen seviyelerde su toksisitesine neden olabilen çevresel kirleticilerdir. Probiyotiklerin toksik maddelerin olumsuz etkilerini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin MP'lerin olumsuz etkilerine karşı koruyucu etkisi henüz bildirilmemiştir. Bir çalışma, ticari bir probiyotik ürününün Nil tilapyasında (*Oreochromis niloticus*) polistirenin (PS) aracılık ettiği hepatik oksidatif stres üzerindeki etkileri belirlenmeye çalışılmıştır. Balıklar dört gruba ayrılmış: birinci grup kontrol, ikinci grup 1 mg/L 0,5 µm PS-MP'ye maruz bırakılmış ve üçüncü ve dördüncü gruplar 1 mg/L 0,5 µm PS-MP'ye maruz bırakılmışlardır. Balıklara sırasıyla 3 g/kg ve 6 g/kg diyet seviyelerinde probiyotiklerle beslenmişlerdir. Deneyin sonunda, probiyotik uygulamasının, PS-MP'lerin neden olduğu karaciğer hasarını tersine çevirerek, malondialdehit, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferazın serum düzeylerini azalttığı ve toplam antioksidan kapasitesini artırdığı görülmüştür. Ayrıca probiyotikler, antioksidan enzim aktivitelerini (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon S-transferaz ve glutatyon peroksidaz) artırarak oksitlenmiş glutatyonu azaltarak ve redoks durumunu güçlendirerek PS-MP'lerin neden olduğu oksidatif stresi hafifletmiştir. Ayrıca, probiyotik takviyesi, PS-MP'lere maruz kalmanın ardından C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörü- α 'nın transkripsiyonel seviyesini azaltmıştır (Dong vd., 2022).

Total Gut Restoration (TGR) sistemi takviyesinin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkileri değerlendirildiği ve insan gastrointestinal sisteminin mukozal bir *in vitro* simülasyonu ile yapılan bir çalışmada, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalardan alınan dışkı örnekleri, simülasyona aşılanmıştır. Gastrointestinal sisteminin simülasyonu 5 gün boyunca beş probiyotik *Bacillus* suşu ve prebiyotik karışım, immünoglobulin konsantrisi, amino asitler ve prebiyotik flavonoidler ile desteklenmiştir. Probiyotik takviye edilmemiş kontrollerle, edilmiş olanlar karşılaştırıldığında, takviye edilmiş olanlarda kısa zincirli yağ asidi üretiminde önemli bir artış görülmüş ve mikrobiyomda değişiklikler gözlemlenmiştir. Günlük probiyotik

takviyesi, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların bağırsak mikrobiyomunda değişiklikleri kolaylaştırmaktadır (Marzorati vd., 2022)

Otizm ile ilgili bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının probiyotik ve prebiyotik aracılı modülasyonu farklı semptom ve bulgular açısından karşılaştırılmıştır. Wistar sıçanlarına probiyotik ve prebiyotiklere dayalı kombine tedavi uygulanmıştır. Tedavi sürecinden sonra davranış testleri (sosyal davranışlar, anksiyete, stereotipik davranış, sensorimotor geçitleme ve davranışsal umutsuzluk) ve biyokimyasal analizler (serum ve beyin dokusu) yapılmış ve dışkı örneklerinde bazı filum ve cinslerin miktarları belirlenmiştir. Probiyotik ve kombine tedavilerin sosyallik, sosyal etkileşim ve anksiyete parametreleri üzerinde olumlu etkileri gözlenmiş ayrıca her üç tedavinin de stereotipik davranış üzerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur. Ayrıca probiyotik tedavisi ile serum IL-6 seviyelerinde artış gerçekleşmiştir. Kombine tedavi ayrıca IL-10 seviyelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Prenatal VPA maruziyeti, beynin prefrontal korteksindeki 5-hidroksitriptamin (5-HT) seviyelerini azaltmış; ancak kombine tedavi bu düşüşü tersine çevirmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında bir azalma varken probiyotik tedavisi bu oranı önemli ölçüde artırmıştır. Bu bulgular, probiyotik ve prebiyotik aracılı mikrobiyal modülasyonun, otistik benzeri semptomları hafifletmek için yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini göstermektedir (Adıgüzel vd., 2022).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklar genellikle karın ağrısı çekmektedirler ve rahatsızlıklarını düzgün bir şekilde ifade edememektedirler. Bu nedenle gastrointestinal semptomlar bazen otizmin davranışsal bir özelliği olarak yanlış anlaşılmaktadır. Birkaç çalışma, OSB'li çocuklarda davranışsal ve gastrointestinal semptomların şiddeti arasında ilginç ilişkiler olduğunu bildirmiştir. Bu konuyu araştırmak için yapılan bir çalışmaya 2-5 yaşları arasında OSB olan 40 çocuk dahil edilmiştir. Beslemeleri probiyotik suşlarla (*Bifidobacterium spp.* ve *Lactobacillus spp.*) takviye edilmiştir. *Bifidobacterium* suşları, OSB'li çocukların dışkı örneklerinde değerlendirilmiştir. 3 aylık probiyotik takviyesinden sonra OSB'li çocukların dışkısında bulunan *Lactobacillus spp.* *Bifidobacterium spp.*'deki artış anlamlı bulunmuştur ($p < 0.000$; $p < 0.015$). Bu çalışma ayrıca göstermiştir ki takviyeyi aldıktan sonra, OSB'li çocukların kaygı durumu %80 azalmış ve derin uyku gerçekleşebilmiştir. Bu, probiyotiklerin OSB'nin semptomlarını ve şiddetini azaltmada ve dysbiosisi

düzeltilmede potansiyel bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Meguid vd., 2022).

Cilt mikrobiyomuna ve probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve postbiyotiklerin kozmetik faydalarına olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Kaplıca suları probiyotikler ve prebiyotikler içermektedir. Ön çalışmalar, topikal olarak uygulanan probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve postbiyotiklerin, ince çizgilerde azalmaya sebep olmasının yanında artan hidrasyon dahil olmak üzere cilt yaşlanması belirtilerini iyileştirebileceğini göstermektedir. Mikrobiyomun cilt yaşlanmasındaki rolünü ve prebiyotik, probiyotik ve postbiyotik kullanımının olası yararlarını daha iyi anlamak için daha uzun süreli tedavi denemeleri içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Woolery-Lloyd vd., 2022).

Lactobacillus paracasei IMC 502'nin tip 2 diyabetli (T2DM) fareler üzerindeki antidiyabetik farmakodinamiğinin araştırıldığı bir çalışmada *L. paracasei* IMC 502'nin, kan şekeri, HbA1c ve lipid düzeylerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. İnsülin direncini ve glikoz intoleransını iyileştirdiği, pankreası onardığı ve karaciğer dokusu hasarlarını azalttığı bulunmuştur. Bu probiyotik enflamatuvar yanıtı iyileştirmiştir. *L. paracasei* IMC 502, T2DM'yi önlemekte veya hafifletmektedir (Gu vd., 2022).

Bir çalışmada obezitesi olan çocuk ve ergenlerde probiyotik takviye tedavisinin antropometrik değerler ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisini değerlendirilmiştir. Örneklemi, obezitesi olan 44 ergenlerden (8-17 yaş) oluşturmuştur. Hastalar cinsiyet ve kronolojik yaş eşleştirmesi yapılarak probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus*) veya plasebo grubuna ayrılmıştır. Her iki grup da beslenme rehberliği almıştır ve altı ay boyunca takip edilmiştir. Altı ay sonra, her iki grupta da kilo ve boy artışı mevcuttur ancak beden kitle indeksi (BKİ) standart sapma skoru azalmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Müdahaleden sonra, her iki grup da toplam vücut yağ yüzdesinde bir azalma ve yağsız kütlede bir gözlemlenmiştir, ancak sadece plasebo grubu gövde yağ yüzdesinde bir azalma göstermiştir. Ancak bu parametrelerdeki varyasyon gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Probiyotik grup takviyeden fayda sağlamamıştır fakat, her iki grupta da BKİ'deki bu düşüşün, tedavi boyunca verilen beslenme tavsiyesi nedeniyle diyetdeki iyileşmelere bağlı olabileceğini düşünülmektedir. Bu probiyotik türüyle yapılan takviyenin, bu popülasyonun kilo kaybını teşvik etmede veya vücut kompozisyonunu iyileştirmede etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Marcelo vd., 2022).

SONUÇ

Dengesiz beslenme ve kötü yaşam tarzı, insanlarda çok sayıda sağlık komplikasyonunun yaygın nedenleridir. Probiyotiklerin çeşitli biyoaktif bileşikler, vitaminler, kısa zincirli yağ asitleri ve kısa peptitler üreterek insan sağlığına önemli faydalar sağladığı bilinmektedir. Fakat kullanılan probiyotikler sınırlı düzeyde kalmaktadır. İnsan mikrobiyotası, bazı hastalıkların etiyolojisi ve tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, mikrobiyota müdahaleleri için kanıtlar da belirsizlikler mevcuttur. Tedavi protokollerin oluşturulması ve kanıt oluşturmak için finansman gerekmektedir. Bununla birlikte, potansiyel probiyotiklerin tanımlanmasını araştırmak ve besin kalitesini iyileştirmek için ticari uygulamalarını geliştirmek, maksimum fayda elde etmek için önemli bir adım olacaktır.

Son yıllarda gelişmiş kültür metodları, yeni genom ve metagenom dizileme teknikleri, bakteri genomu modifiye etmede güçlü tekniklerin geliştirilmesi; probiyotik araştırmalarda yeni bir çığır açmıştır. Genetik dizileme araçlarının ve biyoinformatik platformlarının son on beş yıldaki hızlı gelişimi nedeniyle, bilim adamları bağırsak mikrobiyotasının ve mikrobiyom bileşimini ve işlevini daha kolay karakterize edebilmektedir. Artık bağırsak kommensalleri ve konak hücreler arasındaki etkileşimin moleküler mekanizmaları ve kommensallerin optimal bağırsak bütünlüğünü ve bağırsıklığını nasıl koruduğu yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Mikrobiyota çalışmaları ilerledikçe, anaerobik ortamda gelişen bakterileri inceleme olanağı artmış ve tek bakteri suşları taranır ve izole edilir hale gelmiştir. Özellikle inflamasyonla ilişkili hastalıkların iyileştirilmesiyle olan ilişkilerini karakterize etmek açısından bu gelişmeler son derece önemlidir. Önceki yıllarda probiyotiklerin besin veya besin bileşeni olarak işlevleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmışken; günümüzde probiyotikler konusundaki çalışmalar daha çok terapötik işlevleri ve tıbbi amaçlı kullanımları alanlarına yönelmiştir. Bu alanda bilimsel kanıtlar olsa da çalışmaların devam etmesi ve hangi probiyotik suşun hangi işlevinin olduğunun ileri çalışmalarla net olarak bulunması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Adıgüzel, E., Cicek, B., Unal, G., Aydın, M. F., & Barlak-Keti, D. (2022). Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Physiology & behavior*, 256, 113961. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113961>
- Bai, J., Zhao, X., Zhang, M., Xia, X., Yang, A., & Chen, H. (2022). Gut microbiota: A target for prebiotics and probiotics in the intervention and therapy of food allergy. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–15. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2133079>
- Bist, P., & Choudhary, S. (2022). Impact of heavy metal toxicity on the gut microbiota and its relationship with metabolites and future probiotics Strategy: a Review. *Biological trace element research*, 200(12), 5328–5350. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03092-4>
- Brito Sampaio, K., Luiz de Brito Alves, J., Mangueira do Nascimento, Y., Fechine Tavares, J., Sobral da Silva, M., Dos Santos Nascimento, D., Dos Santos Lima, M., Priscila de Araújo Rodrigues, N., Fernandes Garcia, E., & Leite de Souza, E. (2022). Nutraceutical formulations combining *Limosilactobacillus fermentum*, quercetin, and or resveratrol with beneficial impacts on the abundance of intestinal bacterial populations, metabolite production, and antioxidant capacity during colonic fermentation. *Food research international* (Ottawa, Ont.), 161, 111800. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111800>
- Cruz, C. S., França, W., de Araújo, H., Ximenes, E., de Souza, V. M., Albuquerque, M., Aires, A. L., & Costa, V. (2022). In vitro and in vivo evaluation of *Bacillus clausii* against *Schistosoma mansoni*. *Acta tropica*, 235, 106669. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106669>
- Dai, Y., Quan, J., Xiong, L., Luo, Y., & Yi, B. (2022). Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*, 44(1), 862–880. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2079522>
- Delikanli-Kiyak, B. (2018). Determination of potential prebiotic activity of edible mushroom (*Cordyceps militaris*) and its impact on milk fermentation. Bursa Uludag University Institute of Science. PhD

thesis. 286 p.

- Dong, R., Zhou, C., Wang, S., Yan, Y., & Jiang, Q. (2022). Probiotics ameliorate polyethylene microplastics-induced liver injury by inhibition of oxidative stress in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Fish & shellfish immunology, 130, 261–272. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.09.022>
- Etyemez Büyükdeveci, M., Cengizler, İ., Balcázar, J. L., & Demirkale, İ. (2023). Effects of two host-associated probiotics *Bacillus mojavensis* B191 and *Bacillus subtilis* MRS11 on growth performance, intestinal morphology, expression of immune-related genes and disease resistance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) against Streptococcusiinae. Developmental and comparative immunology, 138, 104553. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2022.104553>
- Fijan, S. (2014). Microorganism with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. International journal of environmental research and public health, 11(5): 4745-4767.
- Gu, Y., Chen, H., Li, X., Li, D., Sun, Y., Yang, L., Ma, Y., & Chan, E. (2022). *Lactobacillus paracasei* IMC 502 ameliorate type 2 diabetes by mediating gut microbiota-SCFAs-hormone/inflammation pathway in mice. Journal of the science of food and agriculture, 10.1002/jsfa.12267. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12267>
- Hamad, G. M., Omar, S. A., Mostafa, A., Cacciotti, I., Saleh, S. M., Allam, M. G., El-Nogoumy, B., Abou-Alella, S. A., & Mehany, T. (2022). Binding and removal of polycyclic aromatic hydrocarbons in cold smoked sausage and beef using probiotic strains. Food research international (Ottawa, Ont.), 161, 111793. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111793>
- Hill, D., Sugrue, I., Tobin, C., Hill, C., Stanton, C., Ross, R.P. (2018). The *Lactobacillus casei* group: History and health related applications. Frontiers in Microbiology, 10(9): 2107.
- Jose, N., Bunt, C., Hussain, M. (2015). Comparison of microbiological and probiotic characteristics of *Lactobacilli* isolates from dairy food products and animal rumen contents. Microorganisms, 3(2): 198-212.
- Kaur, M., Singh, H., Jangra, M., Kaur, L., Jaswal, P., Dureja, C., Pinnaka, A.K. (2017). Lactic acid bacteria isolated from yak milk show probiotic potential. Applied microbiology and biotechnology, 101(20): 7635-7652.

- Malashree, L., Angadi, V., Yadav, K.S., Prabha., R. (2019). “Postbiotics” - One step ahead of probiotics. Internal journal of current microbiology and applied sciences, 8: 2049-2053.
- Marcelo, T., Pellicciari, C. R., Artioli, T. O., Leiderman, D., Gradinar, A., Mimica, M., & Kochi, C. (2022). Probiotic therapy outcomes in body composition of children and adolescent with obesity, a nonrandomized controlled trial. Archives of endocrinology and metabolism, 2359-3997000000526. Advance online publication. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000526>
- Markowiak, P., Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients, 9(9): 1-30.
- Marzorati, M., Bubeck, S., Bayne, T., Krishnan, K., & Giusto, M. (2022). Effects of combined prebiotic, probiotic, IgG and amino acid supplementation on the gut microbiome of patients with inflammatory bowel disease. Future microbiology, 17, 1307–1324. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0066>
- Meguid, N. A., Mawgoud, Y., Bjørklund, G., Mehanne, N. S., Anwar, M., Effat, B., Chirumbolo, S., & Elrahman, M. (2022). Molecular characterization of probiotics and their influence on children with autism spectrum disorder. Molecular neurobiology, 59(11), 6896–6902. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02963-8>
- Mirzaei, H., Sedighi, S., Kouchaki, E., Barati, E., Dadgostar, E., Aschner, M., & Tamtaji, O. R. (2022). Probiotics and the treatment of parkinson’s disease: an update. Cellular and molecular neurobiology, 42(8), 2449–2457. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01128-w>
- Navarro-López, V., Hernández-Belmonte, A., Pérez Soto, M. I., Ayo-González, M., Losa-Rodríguez, G., Ros-Sánchez, E., Martínez-Gabarrón, M., Sánchez-Pellicer, P., Agüera-Santos, J., Núñez-Delegido, E., Ruzafa-Costas, B., Picó-Monllor, J. A., & Navarro-Moratalla, L. (2022). Oral intake of *Kluyveromyces marxianus* B0399 plus *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579 to mitigate symptoms in COVID-19 patients: A randomized open label clinical trial. Medicine in microecology, 14, 100061. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2022.100061>
- Oelschlaeger, T.A. (2010). Mechanisms of probiotic actions a review. International journal of medical microbiology, 300(1): 5762.
- Oelschlaeger, T.A. 2010. Mechanisms of probiotic actions a review. International journal of medical microbiology, 300(1): 5762.

- Omak, G. (2020). Effect of edible mushroom on the growth of some *Lactobacillus* spp.. Bursa Uludag University Institute of Science. Master's thesis. 129 p.
- Ozcan, T. (2012). Functional dairy products and healthy living. *Agriculture Turkish Journal*, 38(7): 156-160.
- Otleş, S., Cagındı, O., Akcicek, E. (2003). Probiotics and health. *asian pacific journal of cancer prevention*, 4: 369-372
- Priyodip, P., Prakash, P.Y., Balaji, S. (2017). Phytases of probiotic bacteria: Characteristics and beneficial aspects. *Indian journal of microbiology*, 57(2): 148-154.
- Rastall, R., Gibson, G., Gill, H., Guarner, F., Klaenhammer, T., Pot, B., Reid, G., Rowland, I., Sanders, M.E. (2005). Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. *FEMS microbial ecology*, 52(2): 145-152.
- Rastall, R., Gibson, G., Gill, H., Guarner, F., Klaenhammer, T., Pot, B., Reid, G., Rowland, I., Sanders, M.E. (2005). Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: an overview of enabling science and potential applications. *FEMS microbial ecology*, 52(2): 145-152.
- Rubin, I., Mollerup, S., Broholm, C., Baker, A., Holm, M., Pedersen, M. S., Pinholt, M., Westh, H., & Petersen, A. M. (2022). Synbiotic intervention with lactobacilli, bifidobacteria, and inulin in healthy volunteers increases the abundance of *Bifidobacteria* but does not alter microbial diversity. *Applied and environmental microbiology*, 88(19), e0108722. <https://doi.org/10.1128/aem.01087-22>
- Ryu, E.H., Chang, H.C. (2013). In vitro study of potentially probiotic lactic acid bacteria strains isolated from kimchi. *Annals of microbiology*, 63(4): 1387-1395.
- Saad, N., Delattre, C., Urdaci, M., Schmitter, J.M., Bressollier, P. (2013). An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food science technology*, 50(1): 1-16.
- Sanders, M.E. (2015). Probiotics in 2015: Their scope and use. *Journal of Clinical gastroenterology*, 49(1): 2-6
- Sanders, M.E., Merenstein, D., Merrifield, C.A. , Hutkin, R. (2018). Probiotics for human use. *Nutrition bulletin*, 43: 212-225.
- Shenderov, B.A., (2011). Probiotic (Symbiotic) bacterial languages.

- Anaerobe, 17(6): 490-495.
- Soltani, N., Abbasi, S., Baghaeifar, S., Taheri, E., Farhoudi Sefidan Jadid, M., Emami, P., Abolhasani, K., & Aslanshirzadeh, F. (2022). Antibacterial and antibiofilm activity of *Lactobacillus* strains secretome and extraction against *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection. *Biotechnology reports* (Amsterdam, Netherlands), 36, e00760. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00760>
- Sungsoo C.H. and E.T. Finocchiaro. (2010). *Handbook of prebiotics and probiotics ingredients, Health benefits and food applications*. Boca Raton F.L. CRC Pres, 435 pp.
- Szajewska, H., Canani, R. B., Domellöf, M., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Lo Vecchio, A., Mihatsch, W. A., Mosca, A., Orel, R., Salvatore, S., Shamir, R., van den Akker, C., van Goudoever, J. B., Vandenplas, Y., Weizman, Z., & Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (2022). Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 10.1097/MPG.0000000000003633. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633>
- Tharmaraj, N., Shah, N. P. (2003). Selective enumeration of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *bifidobacteria*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, and *Propionibacteria*. *Journal of dairy science*, 86(7): 2288-2296.
- Wang, R., Lin, F., Ye, C., Aihemaitijiang, S., Halimulati, M., Huang, X., Jiang, Z., Li, L., & Zhang, Z. (2023). Multi-omics analysis reveals therapeutic effects of *Bacillus subtilis*-fermented *Astragalus membranaceus* in hyperuricemia via modulation of gut microbiota. *Food chemistry*, 399, 133993. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133993>
- Wildman, R.E., Wildman, R., Wallace, T.C. (2016). *Handbook of nutraceuticals and functional foods*. CRS. Press. NY, USA.
- Woolery-Lloyd, H., Andriessen, A., Day, D., Gonzalez, N., Green, L., Grice, E., & Henry, M. (2022). A review of the microbiome in skin aging and the effect of a topical prebiotic containing thermal spring water. *Journal of cosmetic dermatology*, 10.1111/jocd.15464.

Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jocd.15464>

Wu, Y., Dong, X., Zhou, X., Li, Z., & Du, Y. (2022). Effects of probiotics on gastric microbiota and its pre-combination with quadruple regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of digestive diseases*, 10.1111/1751-2980.13138. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13138>

Yılmaz, İ. (2018). Kefirin bazı probiyotik özelliklerinin belirlenmesi ve inflamatuvar bağırsak hastalarının semptomlarına, hasta dışkılarındaki *Lactobacillus* florasına etkilerinin incelenmesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 116 s.

BÖLÜM 9

TOKSİKOLOJİK AÇIDAN AĞIR METALLER¹

Ülkü YEREBASAN² , PhD.

Doç. Dr. Burcu GUL³

² Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye, uyerebasan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-2369-866X (corresponding author)

³ Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Elazığ, Türkiye, brcgul@firat.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-9122-8953

GİRİŞ

Ağır metaller yerkabuğunda doğal olarak bulunmaktadırlar (W. Zhang, Jiang, Ou, & sciences, 2011). Ağır metaller, biyolojik olarak parçalanamayan yapılar olmaları, ekolojik sistemlerde biyolojik birikimleri ve toksik özelliklerinden dolayı önemli kirleticiler arasındadırlar (Hazrati, Farahbakhsh, Cerdà, & Heydarpoor, 2021; Igiri et al., 2018; Medfu Tarekegn, Zewdu Salilih, Ishetu, & Agriculture, 2020; Slijepčević et al., 2021; Zhao et al., 2020). Ağır metal kirliliği her geçen gün artarak çevre ve canlılar için küresel boyutta tehlike arz etmektedir. Hızla artan dünya nüfusu ve sanayileşme sonucu gıda güvenliğinin olumsuz etkilenmesiyle canlı vücuduna biriken ağır metaller ciddi sağlık sorunları oluşturmaktadır (Fu, Xi, & methods, 2020). Eser düzeylerde bile canlılar için risk taşımaktadır (Yin, Wang, Lv, & Chen, 2019). Bu çalışmada, toksikolojik olarak önemli ağır metallerden olan kadmiyum, civa, arsenik ve kurşun ile ilgili genel bilgi, maruziyet, toksisite ve zehirlenme semptomları hakkında kısa bilgiler verilmiştir.

1. KADMİYUM

Kadmiyum (Cd) çeşitli yollarla çevreye salınan önemli bir çevresel kirleticidir (Luo et al., 2021) , (Genchi et al., 2020; Khafaga et al., 2019). (Đukić-Ćosić, Baralić, Javorac, Djordjevic, & Bulat, 2020). Cd ve bileşikleri, 2012'de yayınlanan bir IARC monografında 1. grup kanserogenler olarak sınıflandırılmıştır (Zwolak, 2020). Uzun biyolojik yarı ömre (10-35 yıl) sahip olmasından dolayı canlılarda toksik etkileri uzun sürmektedir (Organization & WHO., 2004). Cd maruziyeti PVC ürünlerinde stabilizatör olarak, pil (Genchi et al., 2020), petrokimya, fosfatlı gübre, araç benzini ve lastikleri (Y. Zhang et al., 2017) ile olabilmektedir. Tüm ağır metaller arasında Cd, çeşitli bitki türlerinin hücreleri tarafından kolayca absorbe edildiğinden, gıda zinciri kontaminasyonu nedeniyle önemlidir (Vergine et al., 2017). Son zamanlarda, DSÖ kabul edilebilir Cd seviyesinin 2-10 nM olduğunu bildirmiştir (Organization, 2006). Kronik Cd zehirlenmesinin en şiddetli formu, Japonya'nın Toyoma kentindeki Cd ile kirlenmiş Jinzu Nehri havzasında bildirilen “itai-itai” hastalığıdır. Hastalık belirtileri; renal tübüler disfonksiyon, osteoporoz, osteomalazi, paytak yürüme yer almaktadır. Cd'nin emilimi esas olarak solunum yolu ile olmakta iken daha küçük bir oranda gastrointestinal yol ile de olmaktadır. Deriden emilimi ise çok azdır.

Cd vücuda girdiğinde eritrositler aracılığıyla kan dolaşımına taşınmakta ve sonra böbrek, karaciğer ve bağırsaklarda birikmektedir. Vücuttan atılımı yavaş olmaktadır. Başlıca böbrekler aracılığıyla idrarla atılmakta ayrıca tükürük ve süt yoluyla da atılım (*Satarug, 2018; Tinkov et al., 2018*). Cd'nin DNA hasarına ve genom bozukluğuna neden olduğu ifade edilmektedir. Oluşan hasar, onarım inhibisyonu ve hücrelerin malign transformasyonuna katkıda bulunabilmektedir (*Rafati Rahimzadeh, Rahimzadeh, & Mehravar, 2017*).

Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, hücre adezyon mekanizmasının bozulmasına, apoptozun tetiklenmesine, DNA onarımının baskılanmasına, serbest radikal üretimine neden olmakta ve antioksidan sistemi etkilemektedir (*Averill-Bates, Grondin, & Ouellet, 2018; Pavesi & Moreira, 2020*). Cd böbrek için oldukça toksiktir (*Andjelkovic et al., 2019*). Ayrıca sigaranın neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır (*Barregard et al., 2021*).

2. CİVA

Civa (Hg) hava, su ve toprakta bulunan bir metaldir. Doğada üç form da bulunmaktadır; elemental (metalik), inorganik ve organik civa (metil veya etil civa) (*R. Li et al., 2017; Palathoti, Otitolaiye, Mahfud, Al Rawahi, & Health, 2022*). Metalik civa termometre, lateks boya, altın arama ve amalgam dolgularda kullanılmaktadır (*Moody et al., 2020; Oliveira, Piccoli, Aschner, & Rocha, 2017*). İnorganik civa kozmetik ürün, laksatif, diş çıkarma tozu, antiseptik ve diüretiklerde kullanılmaktadır (*Carvalho et al., 2019*). DSÖ'ye göre halk sağlığı için en tehlikeli kimyasallar arasında civa yer almaktadır (*Santos-Sacramento et al., 2021*). İnorganik civa iyonları kolayca biyokimyasal olarak metil civaya (MeHg) dönüşebilmektedir. MeHg ise daha toksiktir ve yağda çözünürlüğü artırarak emilim oranı neredeyse %100'e ulaşabilmektedir (*Thayer, 1989*). Solunan civanın başlıca emilim yolu akciğerlerdir. Gastrointestinal sistemden emilim, %0.01'den daha düşüktür ve yutulan civanın çoğu dışkıyla atılmaktadır. Deriden emilim çok azdır (*Park, Zheng, & health, 2012*). Organik Hg kan, kordon kanı ve saçta ölçülmektedir (*Organization, 1990; Yerebasan, Servi, Ataş, & Doğan, 2020*). MeHg beyin, karaciğer, böbrek, plasenta ve fetüste, özellikle fetal beyinde ve kemik iliğinde birikebilmektedir (*Björkman et al., 2007; Frisbie, Mitchell, & Sarkar, 2015*). Hg'ye maruz kalmak nörolojik, kardiyovasküler, solunum, renal, hepatik, dermal, immün, üreme ve diğer sistem bozukluklarına yol

açabilmektedir. MeHg'nin nöronal hücrelere karşı toksisitesinin altında, sülfhidril gruplarına olan afinitesi de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yatmaktadır (*Miura et al., 1999*). Etki mekanizmasına bakıldığında MeHg'nin neden olduğu oksidatif stres ile ilgilidir (*Antunes dos Santos et al., 2018*).

MeHg, antioksidanlar veya selenyum ile doğrudan etkileşime girerek hücresel antioksidan aktiviteyi azaltmaktadır. Nöronlar oksidatif strese karşı savunmasızdırlar ve serebrovasküler hastalıklar, Parkinson, Alzheimer, skleroz ve diğer nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu tetikleyebilmektedir (*Álvarez-Zaldiernas et al., 2016; Chamorro, Dirnagl, Urra, & Planas, 2016; do Nascimento et al., 2008; García-Blanco et al., 2017; Guo, Zhao, Li, Li, & Liu, 2018*).

3. ARSENİK

Arsenik (As) toksik ve kanserojenik bir metaldir (*Z. Li et al., 2017; Ozturk et al., 2022*). Toprak, su ve havada bulunmaktadır. Sınıf 1 kanserojenler olarak katagorize edilmektedir (*Hasegawa et al., 2009*). Ayrıca zehirlerin kralı ve kralların zehiri olarak ta bilinmektedir (*Gupta, Tiwari, Razafindrabe, & Chatterjee, 2017*). Doğada iki formda (organik ve inorganik) bulunmaktadır. İnorganik formu daha yüksek toksisiteye sahiptir (*Meharg, 2004*). As maden, metallerin eritilmesi, petrol ve kimya endüstrisi, bira, sofratuzu, tarım ilacı boya, pigment, kozmetik, cam ve ayna imalatı, fungusid ve yem katkı maddesi olarak kullanım alanı bulmaktadır. Akut toksik arsenik zehirlenme belirtileri arasında yaygın deri döküntüleri, sarımsak kokusu soluma, kaslarda kramp, mide bulantısı, kusma, ishal, halüsinasyon, deliryum, ensefalopati, hipovolemik şok, pulmoner ödem, böbrek ve solunum yetmezliği, toksik kardiyomiyopati görülmekte ve hatta daha ileri durumlarda ölüm kaçınılmaz olmaktadır (*Sankhla, Kumar, Agrawal, & Inves, 2018*) (*Björklund et al., 2020; B. Hu et al., 2020*) (*Mitra, Chatterjee, & Gupta, 2020*).

Düşük dozda kronik maruziyette gastrointestinal, kardiyovasküler, nöroendokrin, immünolojik ve metabolik bozukluklar görülebilmektedir. Orta ve yüksek As seviyelerine kronik maruziyet ($>10 \mu\text{g/L}$), mesane, prostat, deri ve akciğer kanseriyle bağlantı göstermektedir (*Podgorski & Berg, 2020; WHO & Systems, 2013*). Kronik As maruziyet durumunun çoğu sürekli olarak arsenikle kirlenmiş su tüketimiyle ilişkilendirilmektedir (*Prakash & Verma, 2020*). Biyoyararlanım yaklaşık %60-87'dir (*Kumana et al., 2002*). İnorganik As ortalama %70-90'ı gastrointestinal sistem tarafından emilmekte ve kan

yoluyla farklı organlara dağıtılmaktadır. Karaciğer, böbrekler, akciğerler, mesane, ikincil olarak kas ve sinir dokusuna dağılım göstermektedir. Biyolojik yarı ömrü ortalama 4 gün (*Sattar et al., 2016*), atılımı idrar ve safrayla olmaktadır (*Kumana et al., 2002*).

4. KURŞUN

Kurşun (Pb), toksik metaller arasındadır (*Debnath, Singh, & Manna, 2019; Paul, Gupta, & Phytochemistry, 2018*). Oldukça zararlı ve parçalanmayan metaldir. Pb maruziyeti boya, kurşunlu benzin, kontamine yiyecek ve içme suyu ile olabilmektedir (*Debnath et al., 2019*). Pb maruziyetinde nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik ve üreme ile ilgili fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır (*Guidotti, McNamara, & Moses, 2008; Lee et al., 2012; Navas-Acien, Guallar, Silbergeld, & Rothenberg, 2007; Rao, Vengamma, Naveen, & Naveen, 2014; Sanders, Liu, Buchner, & Tchounwou, 2009; TALAIE, Nasiri, Gheisari, Dadkhahfar, & Ahmadi, 2018; Vigeh, Smith, & Hsu, 2011*). Maruziyet esas olarak solunum ve gastrointestinal sistem yoluyla gerçekleşmektedir. Pb %10-15 bağırsaklardan emilir. Demir, kalsiyum veya çinko eksikliği durumunda vücutta emilen Pb miktarı artmaktadır. Solunan kurşunun %30-40'ı dolaşıma geçmektedir (*H. Hu, Shih, Rothenberg, & Schwartz, 2007; Słota et al., 2022; Wani, Ara, & Usmani, 2015*). Pb'nin büyük çoğunluğu karaciğer de ve daha az oranda böbreklerde depolanmakta, geri kalan kısmı ise tüm vücutta dağılmaktadır (serebral korteks, omurilik, yumurtalık, pankreas, dalak, prostat, adrenal bez, beyin, yağ dokusu, testis, kalp ve iskelet kası) (*Sirivarasai et al., 2015*). İnorganik Pb'nin yaklaşık 2/3'ü idrarla atılırken, diğer 1/3'ü dışkıyla vücuttan atılmaktadır. Az miktarda da olsa saç ve tırnaklarda birikebilmektedir (*y Ortiz et al., 2016*).

Akut toksisite, kısa süreli yoğun maruz kalma ile ilgilidir. Kronik toksisite ise daha yaygındır ve uzun süre boyunca tekrarlanan maruziyetten sonra ortaya çıkmaktadır. (*Flora, Flora, & Saxena, 2006; Pearce, 2007*).

SONUÇ

Ağır metallerin canlılar ve çevre için toksik olduğu bilinmektedir. Halk sağlığına yönelik riskler belirlenip ağır metallerin gıda zincirine geçişleri azaltılıp sağlık açısından risk azaltılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Álvarez-Zaldiernas, C., Lu, J., Zheng, Y., Yang, H., Blasi, J., Solsona, C., & Holmgren, A. J. J. o. B. C. (2016). Cellular redox systems impact the aggregation of Cu, Zn superoxide dismutase linked to familial amyotrophic lateral sclerosis. *291*(33), 17197-17208.
- Andjelkovic, M., Buha Djordjevic, A., Antonijevic, E., Antonijevic, B., Stanic, M., Kotur-Stevuljevic, J., . . . health, p. (2019). Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney. *16*(2), 274.
- Antunes dos Santos, A., Ferrer, B., Marques Gonçalves, F., Tsatsakis, A. M., Renieri, E. A., Skalny, A. V., . . . Aschner, M. J. T. (2018). Oxidative stress in methylmercury-induced cell toxicity. *6*(3), 47.
- Averill-Bates, D., Grondin, M., & Ouellet, F. J. C. (2018). Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species. *80*, 170.
- Barregard, L., Sallsten, G., Harari, F., Andersson, E. M., Forsgard, N., Hjelmgren, O., . . . Lundh, T. J. E. h. p. (2021). Cadmium exposure and coronary artery atherosclerosis: a cross-sectional population-based study of swedish middle-aged adults. *129*(6), 067007.
- Bjørklund, G., Oliinyk, P., Lysiuk, R., Rahaman, M., Antonyak, H., Lozynska, I., . . . Peana, M. J. A. o. t. (2020). Arsenic intoxication: general aspects and chelating agents. *94*(6), 1879-1897.
- Björkman, L., Lundekvam, B. F., Lægreid, T., Bertelsen, B. I., Morild, I., Lilleng, P., . . . Vahter, M. J. E. h. (2007). Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *6*(1), 1-14.
- Carvalho, L. V., Hacon, S. S., Vega, C. M., Vieira, J. A., Larentis, A. L., Mattos, R. C., . . . Health, P. (2019). Oxidative stress levels induced by mercury exposure in Amazon juvenile populations in Brazil. *16*(15), 2682.
- Chamorro, Á., Dirnagl, U., Urra, X., & Planas, A. M. J. T. L. N. (2016). Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *15*(8), 869-881.
- Debnath, B., Singh, W. S., & Manna, K. J. I. J. o. M. S. (2019). Sources and toxicological effects of lead on human health. *10*(2), 66.
- do Nascimento, J. L. M., Oliveira, K. R. M., Crespo-Lopez, M. E., Macchi, B. M., Maués, L. A., Maria da Conceição, N. P., . . . Herculano, A. M. J.

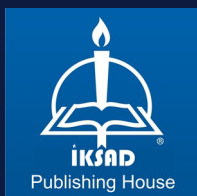
- I. J. o. M. R. (2008). Methylmercury neurotoxicity & antioxidant defenses. *128*(4), 373-382.
- Đukić-Ćosić, D., Baralić, K., Javorac, D., Djordjevic, A. B., & Bulat, Z. J. C. O. i. T. (2020). An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *19*, 56-62.
- Flora, S. J., Flora, G., & Saxena, G. (2006). Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning. In *Lead* (pp. 158-228): Elsevier.
- Frisbie, S. H., Mitchell, E. J., & Sarkar, B. J. E. h. (2015). Urgent need to reevaluate the latest World Health Organization guidelines for toxic inorganic substances in drinking water. *14*(1), 1-15.
- Fu, Z., Xi, S. J. T. m., & methods. (2020). The effects of heavy metals on human metabolism. *30*(3), 167-176.
- García-Blanco, A., Baquero, M., Vento, M., Gil, E., Bataller, L., & Cháfer-Pericás, C. J. J. o. t. n. s. (2017). Potential oxidative stress biomarkers of mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *373*, 295-302.
- Genchi, G., Carocci, A., Lauria, G., Sinicropi, M. S., Catalano, A. J. I. j. o. e. r., & health, p. (2020). Nickel: Human health and environmental toxicology. *17*(3), 679.
- Guidotti, T., McNamara, J., & Moses, M. J. I. J. o. M. R. (2008). The interpretation of trace element analysis in body fluids. *128*(4), 524-532.
- Guo, J. D., Zhao, X., Li, Y., Li, G. R., & Liu, X. L. J. I. j. o. m. m. (2018). Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson's disease. *41*(4), 1817-1825.
- Gupta, D. K., Tiwari, S., Razafindrabe, B., & Chatterjee, S. (2017). Arsenic contamination from historical aspects to the present. In *Arsenic Contamination in the Environment* (pp. 1-12): Springer.
- Hasegawa, H., Rahman, M. A., Matsuda, T., Kitahara, T., Maki, T., & Ueda, K. J. S. o. t. T. E. (2009). Effect of eutrophication on the distribution of arsenic species in eutrophic and mesotrophic lakes. *407*(4), 1418-1425.
- Hazrati, S., Farahbakhsh, M., Cerdà, A., & Heydarpoor, G. J. C. (2021). Functionalization of ultrasound enhanced sewage sludge-derived biochar: Physicochemical improvement and its effects on soil enzyme activities and heavy metals availability. *269*, 128767.

- Hu, B., Deng, F., Chen, G., Chen, X., Gao, W., Long, L., . . . Chen, Z.-H. J. F. i. P. S. (2020). Evolution of abscisic acid signaling for stress responses to toxic metals and metalloids. *11*, 909.
- Hu, H., Shih, R., Rothenberg, S., & Schwartz, B. S. J. E. h. p. (2007). The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues. *115*(3), 455-462.
- Igiri, B. E., Okoduwa, S. I., Idoko, G. O., Akabuogu, E. P., Adeyi, A. O., & Ejioogu, I. K. J. J. o. t. (2018). Toxicity and bioremediation of heavy metals contaminated ecosystem from tannery wastewater: a review. *2018*.
- Khafaga, A. F., El-Hack, A., Mohamed, E., Taha, A. E., Elnesr, S. S., Alagawany, M. J. E. S., & Research, P. (2019). The potential modulatory role of herbal additives against Cd toxicity in human, animal, and poultry: a review. *26*(5), 4588-4604.
- Kumana, C., Au, W., Lee, N., Kou, M., Mak, R., Lam, C., & Kwong, Y. J. E. j. o. c. p. (2002). Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *58*(8), 521-526.
- Lee, Y.-M., Lee, M.-K., Bae, S.-G., Lee, S.-H., Kim, S.-Y., Lee, D.-H. J. J. o. P. M., & Health, P. (2012). Association of homocysteine levels with blood lead levels and micronutrients in the US general population. *45*(6), 387-393.
- Li, R., Wu, H., Ding, J., Fu, W., Gan, L., & Li, Y. J. S. r. (2017). Mercury pollution in vegetables, grains and soils from areas surrounding coal-fired power plants. *7*(1), 1-9.
- Li, Z., Zhang, D., Xiong, X., Yan, B., Xie, W., Sheen, J., & Li, J.-F. J. N. p. (2017). A potent Cas9-derived gene activator for plant and mammalian cells. *3*(12), 930-936.
- Luo, L., Wang, B., Jiang, J., Fitzgerald, M., Huang, Q., Yu, Z., . . . Yang, C. J. F. i. p. (2021). Heavy metal contaminations in herbal medicines: determination, comprehensive risk assessments, and solutions. *11*, 595335.
- Medfu Tarekegn, M., Zewdu Salilih, F., Ishetu, A. I. J. C. F., & Agriculture. (2020). Microbes used as a tool for bioremediation of heavy metal from the environment. *6*(1), 1783174.
- Meharg, A. A. J. T. i. p. s. (2004). Arsenic in rice—understanding a new disaster for South-East Asia. *9*(9), 415-417.

- Mitra, A., Chatterjee, S., & Gupta, D. K. J. A. w. r. c. (2020). Environmental arsenic exposure and human health risk. 103-129.
- Miura, K., Koide, N., Himeno, S., Nakagawa, I., Imura, N. J. T., & pharmacology, a. (1999). The involvement of microtubular disruption in methylmercury-induced apoptosis in neuronal and nonneuronal cell lines. *160*(3), 279-288.
- Moody, K. H., Hasan, K. M., Aljic, S., Blakeman, V. M., Hicks, L. P., Loving, D. C., . . . Seney, C. S. J. E. R. (2020). Mercury emissions from Peruvian gold shops: Potential ramifications for Minamata compliance in artisanal and small-scale gold mining communities. *182*, 109042.
- Navas-Acien, A., Guallar, E., Silbergeld, E. K., & Rothenberg, S. J. J. E. h. p. (2007). Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *115*(3), 472-482.
- Oliveira, C., Piccoli, B., Aschner, M., & Rocha, J. J. N. o. m. (2017). Chemical speciation of selenium and mercury as determinant of their neurotoxicity. 53-83.
- Organization, W. H. (1990). *Methylmercury*: World Health Organization.
- Organization, W. H. (2006). *The world health report 2006: working together for health*: World Health Organization.
- Organization, W. H., & WHO. (2004). *Guidelines for drinking-water quality* (Vol. 1): world health organization.
- Ozturk, M., Metin, M., Altay, V., Bhat, R. A., Ejaz, M., Gul, A., . . . Nahar, K. J. B. t. e. r. (2022). Arsenic and human health: genotoxicity, epigenomic effects, and cancer signaling. *200*(3), 988-1001.
- Palathoti, S. R., Otitolaiye, V. O., Mahfud, R., Al Rawahi, M. J. I. J. o. O. S., & Health. (2022). Impacts of mercury exposure on human health, safety and environment: Literature review and bibliometric analysis (1995 to 2021). *12*(4), 336-352.
- Park, J.-D., Zheng, W. J. J. o. p. m., & health, p. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *45*(6), 344.
- Paul, V., Gupta, P. J. J. o. P., & Phytochemistry. (2018). A comprehensive review of environmental exposure of toxicity of lead. *7*(4), 1991-1995.
- Pavesi, T., & Moreira, J. C. J. J. o. a. t. (2020). Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. *40*(9), 1183-1197.
- Pearce, J. J. E. n. (2007). Burton's line in lead poisoning. *57*(2), 118-119.

- Podgorski, J., & Berg, M. J. S. (2020). Global threat of arsenic in groundwater. *368*(6493), 845-850.
- Prakash, S., & Verma, A. K. J. I. J. o. B. I. (2020). Effect of Arsenic on Serum Biochemical parameters of a fresh water cat fish, *Mystus vittatus*. *2*(1), 11-19.
- Rafati Rahimzadeh, M., Rahimzadeh, R., & Mehravar, K. J. A.-A. (2017). S., Moghadamnia. 135-145.
- Rao, J. V. B., Vengamma, B., Naveen, T., & Naveen, V. J. J. o. n. i. r. p. (2014). Lead encephalopathy in adults. *5*(02), 161-163.
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. J. R. o. e. h. (2009). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *24*(1), 15-46.
- Sankhla, M. S., Kumar, R., Agrawal, P. J. J. F. S., & Inves, C. (2018). Arsenic in water contamination & toxic effect on human health: Current scenario of India. *10*(2), 001-005.
- Santos-Sacramento, L., Arrifano, G. P., Lopes-Araújo, A., Augusto-Oliveira, M., Albuquerque-Santos, R., Takeda, P. Y., . . . safety, e. (2021). Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations. *208*, 111686.
- Satarug, S. J. T. (2018). Dietary cadmium intake and its effects on kidneys. *6*(1), 15.
- Sattar, A., Xie, S., Hafeez, M. A., Wang, X., Hussain, H. I., Iqbal, Z., . . . pharmacology. (2016). Metabolism and toxicity of arsenicals in mammals. *48*, 214-224.
- Sirivarasai, J., Kaojarearn, S., Chanprasertyothin, S., Panpunuan, P., Petchpoung, K., Tatsaneeyapant, A., . . . Sritara, P. J. B. r. i. (2015). Environmental lead exposure, catalase gene, and markers of antioxidant and oxidative stress relation to hypertension: an analysis based on the EGAT study. *2015*.
- Slijepčević, N., Pilipović, D. T., Kerkez, Đ., Krčmar, D., Bečelić-Tomin, M., Beljin, J., & Dalmacija, B. J. C. (2021). A cost effective method for immobilization of Cu and Ni polluted river sediment with nZVI synthesized from leaf extract. *263*, 127816.
- Ślota, M., Wąsik, M., Stołtny, T., Machoń-Grecka, A., Kasperczyk, S. J. T., & Pharmacology, A. (2022). Effects of environmental and occupational lead toxicity and its association with iron metabolism. *434*, 115794.

- TALAIE, H., Nasiri, S., Gheisari, M., Dadkhahfar, S., & Ahmadi, S. J. T. j. o. m. s. (2018). bservational study of dermatological manifestations in patients admitted to atertiary poison center in Iran. *48*(1), 136-141.
- Thayer, J. S. J. A. o. c. (1989). Methylation: its role in the environmental mobility of heavy elements. *3*(2), 123-128.
- Tinkov, A. A., Filippini, T., Ajsuvakova, O. P., Skalnaya, M. G., Aaseth, J., Bjørklund, G., . . . Huang, P.-T. J. E. r. (2018). Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *162*, 240-260.
- Vergine, M., Aprile, A., Sabella, E., Genga, A., Siciliano, M., Rampino, P., . . . chemistry, f. (2017). Cadmium concentration in grains of durum wheat (*Triticum turgidum* L. subsp. durum). *65*(30), 6240-6246.
- Vigeh, M., Smith, D. R., & Hsu, P.-C. J. I. J. o. R. M. (2011). How does lead induce male infertility? , *9*(1), 1.
- Wani, A., Ara, A., & Usmani, J. (2015). Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol 8*: 55–64. In.
- WHO, G. J. G. D. o. H. S., & Systems, I. (2013). WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2011.
- y Ortiz, M. T., Téllez-Rojo, M. M., Hu, H., Hernández-Ávila, M., Wright, R., Amarasiriwardena, C., . . . Lamadrid-Figueroa, H. J. E. r. (2016). Lead in candy consumed and blood lead levels of children living in Mexico City. *147*, 497-502.
- Yerebasan, Ü., Servi, K., Ataş, O., & Doğan, M. S. J. I. D. R. (2020). The determination of mercury levels in the blood and hair of rabbits with amalgam fillings. *10*(1), 12-16.
- Yin, K., Wang, Q., Lv, M., & Chen, L. J. C. E. J. (2019). Microorganism remediation strategies towards heavy metals. *360*, 1553-1563.
- Zhang, W., Jiang, F., Ou, J. J. P. o. t. i. a. o. e., & sciences, e. (2011). Global pesticide consumption and pollution: with China as a focus. *1*(2), 125.
- Zhang, Y., Xu, X., Sun, D., Cao, J., Zhang, Y., Huo, X. J. E., & safety, e. (2017). Alteration of the number and percentage of innate immune cells in preschool children from an e-waste recycling area. *145*, 615-622.
- Zhao, D., Wang, J., Yin, D., Li, M., Chen, X., Juhasz, A. L., . . . Ma, L. Q. J. J. o. h. m. (2020). Arsanilic acid contributes more to total arsenic than roxarsone in chicken meat from Chinese markets. *383*, 121178.
- Zwolak, I. J. B. t. e. r. (2020). The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: an updated review of scientific literature. *193*(1), 44-63.



ISBN: 978-625-6404-84-7