

SAĞLIK BİLİMLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Editörler:

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN



İKSAD
Publishing House

SAĞLIK BİLİMLERİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Editörler:

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN

Yazarlar:

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN

Dr. Öğr. Üyesi Naz DİZEÇİ

Dr. Öğr. Üyesi Göksemin Fatma ŞENGÜL

Dyt. Nevin BORZAN

Öğr. Mert KİMYA

Öğr. Sobhan HOSSIENİ



Copyright © 2024 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 Publiator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
kongreiksad@gmail.com
www.iksad.net
www.iksad.org.tr
www.iksadkongre.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2024©
ISBN: 978-625-378-085-2
Cover Design: İbrahim Kaya
December //2024
Ankara / Türkiye
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1-2

BÖLÜM 1

**KANSER BİYOLOJİSİNDE İNSÜLİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF) SİNYAL YOLAKLARININ
ROLÜ.....9-92**

Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN
Sobhan HOSSİENİ

BÖLÜM 2

**ADENOZİN VE ADENOZİN ANALOGLARININ ANTI-
KANSER TEDAVİDEKİ ROLÜ: MEKANİZMALAR VE
KLİNİK
YAKLAŞIMLAR.....93-128**

Naz DİZECİ

BÖLÜM 3

**GLİKOZAMİNOGLİKANLARIN BİYOKİMYASI VE
TIBBİ UYGULAMALARI.....129-168**

Göksemin Fatma ŞENGÜL

Mert KİMYA

BÖLÜM 4
KANSERLİ HASTALARDA ENTERAL PARENTERAL
BESLENME

EROL AKYAVAŞ..... 169-198

Nevin BORZAN

BÖLÜM 5
KARDİYAVASKÜLER HASTALIKLAR VE C

VİTAMİNİ İLİŞKİSİ..... 199-217

Nevin BORZAN

ÖNSÖZ

Değerli okuyucularımız;

Sağlık bilimleri, bireylerin ve toplumların sağlık durumunu geliştirmek, hastalıkları önlemek ve tedavi etmek amacıyla yapılan multidisipliner bir alandır. Sağlık bilimleri alanındaki çalışmalar, bireylerin ve toplumların sağlığını koruma, hastalıkları önleme ve tedavi etme açısından hayati bir öneme sahiptir. Bu çalışmalar, sağlık sistemlerinin etkinliğini artırarak, genel yaşam kalitesini yükseltir ve toplumların sağlıklı bir geleceğe ulaşmasına katkıda bulunmaktadır

Bu kitabımızda, Kanser Biyolojisinde İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (Igf) Sinyal Yolaklarının Rolü, Adenozin Ve Adenozin Analoglarının Anti-Kanser Tedavideki Rolü: Mekanizmalar ve Klinik Yaklaşımlar, Glikozaminoglikanların Biyokimyası ve Tıbbi Uygulamaları, Kansersiz Hastalarda Enteral Parenteral Beslenme, Kardiyovasküler Hastalıklar ve C Vitamini İlişkisi konularının incelendiği araştırmalar başlıklar altında ayrı ayrı bölümlerde incelendiği “Sağlık ve Beslenme Üzerine Bilimsel Çalışmalar” isimli yeni bir kitap ile karşınızdayız. Bu eserin hazırlanmasında emeği geçen kıymetli

yazarlarımız **Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN, Dr. Öğr. Üyesi Naz DİZECİ, Dr. Öğr. Üyesi Göksemin Fatma ŞENGÜL, Dyt. Nevin BORZAN, Mert KİMYA, Sobhan HOSSIENİ**'ye katkıları ve kitabın hazırlanma aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sn. Sefa Salih BİLDİRİCİ ve İbrahim KAYA'ya, yayınlanma aşamasında desteği ve emeği geçen İKSAD Yayınevi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarız.

YAYIN EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN

Prof. Dr. Vecihi AKSAKAL

Bayburt Üniversitesi
Uygulamalı Bilimler Fakültesi
Organik Tarım İşletmeciliği Bölümü
vecihiaksakal@bayburt.edu.tr



1972 yılında Erzurum’da doğdu. İlköğreniminden sonra ortaöğrenimini Erzurum Lisesinde bitirdi. 1991-1995 yılları arasında Lisans öğrenimini Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümünde tamamladı. 1999 yılında Zootečni Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi oldu. 1998 yılında Zootečni Ana Bilim Dalında Yüksek Lisansını; 2004 yılında aynı programda doktora eğitimini tamamladı.2004 yılında Atatürk Üniversitesi Kelkit Aydın Doğan Meslek Yüksekokulunda Yardımcı Doçent, 2011 yılında da Doçent oldu. 2016 yılında Bayburt Üniversitesi Bayburt MYO Veterinerlik programına Profesör olarak atandı.2011 yılında Kelkit Organik Tarım Derneğinin kurulumunda yer aldı. 2011 yılında DOKA tarafından desteklenen “Vizyon 2023: Doğu Karadeniz Bölgesi Organik Tarım Master Planı” projesinin koordinatörlüğünü yaptı ve bölgenin master planını hazırladı. 2015 yılında AB tarafından finanse edilen “Sürdürülebilir organik tarımda yenilik

ve yeni bir kırsal kalkınma stratejisi: Kelkit Nehri Havzasındaki çiftçi örgütünün (KOAA) eğitim/öğretim, yeniden yapılanma ve kayıt tutma (R/RK) yoluyla daha uyumlu denetimin teşvik edilmesi” isimli projenin koordinatörlüğünü yaptı. 2017 yılında Bayburt Organik Tarım Derneğinin kurulumunda yer aldı. 2019 yılında Tarım ve Orman Bakanlığının kısa, orta ve uzun dönem stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamak amacıyla yapılan "III. Tarım Orman Şurası" çalışmalarına katıldı. 2021 yılında Bayburt Organik Tarım Derneği başkanlığına seçildi. Birçok bilimsel sempozyum ve kongrenin düzenlenmesinde başkan ve üye olarak görev yaptı. Zootekni Derneği Üyeliği ise halen devam etmektedir. Hollanda, Almanya, Avusturya, Kosova ve Bosna-Hersek’te araştırma ve incelemelerde bulundu.

Araştırma alanları: Küçükbaş Hayvan Yetiştirme ve Islahı, Büyükbaş Hayvan Yetiştirme ve Islahı, Hayvan Besleme, Kanatlı Yetiştirme, Organik Hayvansal Üretimi

Doç. Dr. Bülent BAYRAKTAR

(bulentbayraktar@bayburt.edu.tr)

Bayburt Üniversitesi, Bayburt / Türkiye



06.03.1980 yılında Gölcük'te doğdu. İlk, Orta öğrenimini Kocaeli'de, Lise eğitimi ise 1997 yılında İstanbul Selimiye Veteriner Sağlık Meslek Lisesi'nde tamamladı. Lise eğitimi sonrası 1997-1998 yılları arasında Kocaeli Medikal Veteriner Kliniğinde Veteriner Sağlık Teknisyeni olarak çalıştı. Uludağ Üniversitesi Yenişehir İbrahim Orhan Meslek Yüksek Okulu Hayvan Sağlığı ve Yetiştiriciliği 2000 yılında, 2006 yılında ise Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun olmuştur. 30.11.1998-25.07.2017 tarihleri arasında Tarım ve Orman Bakanlığı'na bağlı Gümüşhane Köse, Düzce Akçakoca, Çorum Boğazkale ve Bayburt İllerinde İlçe Müdürü, İl Müdür Yardımcısı olarak görev yaptı. Doktora eğitimini ise Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı'nda 2017 yılında tamamlayarak Doktora unvanını aldı. 2017 yılında Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümüne Dr. Öğr. Üyesi olarak atandı. 2022 yılında Doçent oldu. Ayrıca,

2012 yılında Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Adalet bölümü, Akabinde Kosova İliria Kraliyet Üniversitesi (İliria Royal University, Collegi İliria) Hukuk Fakültesinden mezun oldu. Halen Bayburt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde Bölüm Başkanı olarak görev yapmaktadır. Yurt içi ve yurt dışında birçok toplantı ve kongrelere katıldı. Hem SCI-SCI-Expanded kapsamında hem de ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde makaleleri bulunmaktadır. Kongre bildirimleri, bilimsel araştırma projesi ve uluslararası dergi hakemliği bulunmaktadır. Moleküler Endokrinoloji, Endokrin Sistem Fizyolojisi, Hayvan Genetiği ve Üreme Fizyolojisi, Fizyoloji, Nörofizyoloji gibi birçok alanında ders vermiş olup, ayıca multidisipliner olarak Sirkadiyen Ritim, Psikofizyoloji, Nöroliderlik, Pediatrik Fizyoloji, Beslenme Fizyolojisi, Öğrenmenin Nörofizyolojisi, Nöropazarlama, Nöroteoloji alanlarında birçok çalışmaları bulunmaktadır.

Araştırma alanları: Endokrinoloji, Nörofizyoloj, Sirkadiyen Ritim, Psikofizyoloji, Stres Fizyolojisi, Atlarda Egzersiz Fizyolojisi, Kanatlı Fizyolojisi, Reprodüktif Endokrinoloji

**Dr. Öğr. Üye. Gülbahar BÖYÜK
ÖZCAN**

(gulbahar.boyyuk@ankamedipol.com)

Ankara Medipol Üniversitesi, Ankara /
Türkiye



16 Mayıs 1984 tarihinde Kastamonu’da doğdu. İlkokulu Erzincan’da, ortaokul ve liseyi Ankara’da tamamladı. 2004-2007 yılları arasında Gazi Üniversitesi Çorum Fen-Edebiyat Fakültesi’nde Biyoloji bölümünde lisans eğitimini bitirdi. 2008-2011 yılları arasında Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde yüksek lisansını tamamladı. Ardından, 2012-2017 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fiziyojji Anabilim Dalı’nda doktorasını yaptı. 2015-2016 yılları arasında TÜBİTAK 2214A Doktora Sırası Araştırma Bursu ile yurt dışında araştırmalar gerçekleştirdi. 2010-2015 yılları arasında deneysel araştırma laboratuvarında hücre kültürü ve deney hayvanları üzerinde araştırmalar gerçekleştirdi. 2018-2020 yılları arasında Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Tıp Fakültesi’nde Dr. Öğretim Görevlisi olarak Fiziyojji dersleri verdi. 2020 yılından itibaren Ankara Medipol

Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyesi olarak çalışmalarına devam etmektedir.

Araştırma alanları: Endokrinoloji, Hücre Fizyolojisi, Kök hücre, Diyabet, Nörofizyoloji, Stres Fizyolojisi, Elektrodermal Aktivite, Reprodüktif Endokrinoloji.

BÖLÜM 1

KANSER BİYOLOJİSİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ (IGF) SİNYAL YOLAKLARININ ROLÜ

Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN ¹
Sobhan HOSSİENİ ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14545208>

,

¹Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim dalı Ankara, Türkiye. gulbahar.boyuk@ankaramedipol.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3453-2967

²Öğr.,Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye. diyar.sobhan@gmail.com.

GİRİŞ

Kanser, vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda başlayabilen anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi ile karakterize geniş bir hastalık grubudur. Bu anormal hücreler normal hücrelerin sınırlarını aşarak komşu dokuları istila edebilir ve diğer organlara yayılabilir. Bu süreç metastaz olarak adlandırılır ve kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir (Yee, 2018). 2022 yılında dünya çapında yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası kaydedilmiş ve bu hastalıklardan 9,6 milyon ölüm gerçekleşmiştir (Bowers ve ark., 2015). Kanser türleri arasında, 2022 yılında en sık teşhis edilen kanser türü akciğer kanseridir; bu kanser türü dünya genelindeki tüm kanser vakalarının yaklaşık %12,4'ünü oluşturmuş ve 2,5 milyon yeni vakaya yol açmıştır. Bunu kadınlarda meme kanseri (%11,7), kolorektal kanser (%9,7) ve prostat kanseri (%7,3) takip etmektedir (Bowers ve ark., 2015).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. IGF-I, insüline oldukça benzer bir yapıya sahiptir, büyümeyi teşvik edici etkiler gösterir, glikoz metabolizmasını etkiler ve nöronal ve kardiyovasküler koruma

sağlar. Bu etkiler kısmen IGF'nin hücre proliferatif ve anti-apoptotik özellikleriyle ilişkilidir (Waters ve ark., 2022).

IGF sistemindeki anormallikler, kanser de dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (Werner, 2023). IGF sisteminin biyolojik etkileri, çoğu doku tarafından üretilen ve dolaşımda ve hücre dışı ortamlarda değişken miktarlarda bulunan en az altı IGF bağlayıcı protein (IGFBP) tarafından düzenlenir. IGFBP'ler, IGF etkilerini dokuya özgü bir şekilde inhibe edebilir veya artırabilir (Chen ve ark., 2020).

IGF'ler hücreSEL büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynar. Bu etkilerini RAS/MAPK ve PI3K/AKT gibi çeşitli sinyal yolları aracılığıyla gerçekleştirir. IGF sistemi ayrıca hücreSEL enerji üretimi ve metabolizması için kritik olan mitokondriyal biyoyakıt üretiminde de önemli bir rol oynamaktadır (Biswas ve ark., 2023). IGF sisteminin kanser üzerindeki potansiyel etkileri hücre büyümesi, hayatta kalma ve tedavilere direnç gibi alanlarda açıktır. Kanser hücrelerinde IGF-1 reseptörünün (IGF-IR) aşırı ekspresyonu, tümör agresifliğinin artmasına ve tedavilere karşı direnç gelişmesine yol açabilir (Soni, 2023).

IGF sinyal yolları meme, yumurtalık, prostat ve pankreas kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu sinyal yolları hücre çoğalmasını, hayatta kalmayı ve metastazı etkileyebilir. IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörlerine bağlanması tümör büyümesini teşvik edebilir. Bununla birlikte, anormal IGF sinyali genellikle tedaviye direnç ve hastalığın ilerlemesiyle sonuçlanır (Perks, 2023). IGFBP5, IGF yolaklarında yer alan, kanser bağlamında karmaşık bir rol oynayan, bazen tümör oluşumunu teşvik ederken diğer durumlarda inhibe eden bir bağlayıcı proteindir.

IGF sisteminin kanser tedavisindeki geçmişi, IGF1R'nin meme kanseri büyümesi ve sağkalımındaki rolünü gösteren erken prelinik ve popülasyon verileriyle başlar. Bu yolakları hedef almak için birçok monoklonal antikor ve tirozin kinaz inhibitörü geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda test edilmiştir. Ancak, bu ilaçların çoğu geleneksel tedaviye kıyasla iyileşme göstermemiştir. IGF ekseninin kanser progresyonundaki rolü, klinik olarak önemli bir tedavi hedefi olarak tanımlanmıştır. IGF-1R'yi hedefleyen birçok ilaç faz II/III klinik çalışmalara ulaşmış olsa da klinik kullanıma geçmemiştir.

IGF-1R hedefleme stratejileri, onkolojide en yakından izlenen kinaz hedeflerinden biri olmuştur. Ancak, birçok küçük molekül ve antikör tedavisinin klinik çalışmalara ulaşmasına rağmen, başlangıçtaki vaatler henüz yerine getirilmemiştir. IGF-1R hedefli ilaçların direnç mekanizmaları ve toksisiteleri iyi bir şekilde belgelenmiştir. Ek olarak, önceki klinik çalışmaların sınırlamalarından biri de biyobelirteç tabanlı hasta sınıflandırmasının olmamasıydı. Mevcut ilgi, IGF-1R hedefli tedavilerin, öngörücü biyobelirteç tabanlı hasta sınıflandırması ile kombinasyon tedavi protokollerinde yeniden değerlendirilmesine doğru kaymıştır.

Sonuç olarak, IGF sistemi kanserin biyolojik süreçlerine katkıda bulunan karmaşık bir sistemdir. IGF sistemini hedef alan stratejiler klinik uygulamalarda önemli bir potansiyele sahiptir ve IGF sinyal yolları, kanser tedavisinde en önemli araçlardan biri olarak öne çıkmaktadır.

IGF Ailesinin Yapısal Özellikleri

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde temel bir rol oynar ve vücuttaki hemen hemen her organ

sistemini etkiler. Bu sistem hem normal fizyolojik süreçlerin sürdürülmesinde hem de patolojik durumların ortaya çıkmasında merkezi bir mekanizma olarak işlev görmektedir. İnsülin ile yüksek yapısal benzerliğe sahip olan IGF-I, büyümeyi teşvik edici etkiler gösterir, glikoz metabolizmasını etkiler ve kısmen hücre proliferatif ve antiapoptotik özellikleri nedeniyle nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir. IGF sistemindeki anormallikler ise kanser dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilebilir (Annunziata ve ark., 2011).

IGF'lerin biyolojik etkileri, çoğu doku tarafından üretilen ve dolaşımında ile hücre dışı bölmelerde değişken miktarlarda bulunan en az altı IGF bağlayıcı proteinden (IGFBP) oluşan bir grup tarafından düzenlenir. IGFBP'ler, IGF etkilerini dokuya özgü bir şekilde inhibe edebilir veya artırabilir. Ayrıca, başta IGFBP3 olmak üzere çeşitli IGFBP'ler ligandan bağımsız etkiler de gösterebilir (Werner, 2023). IGF-bağlayıcı proteinlerin korunmuş N- ve C-terminal bölgeleri, IGF'lere spesifik bağlanmayı sağlar ve bu alanlar disülfid bağları ile stabilize edilir (Allard & Duan, 2018). Bu stabilizasyon,

IGF'lerin hem dolaşımında daha uzun süre etkili kalmasını hem de biyolojik aktivitelerini düzenlemelerini mümkün kılar.

Hormonlar, doğrudan kana salgılanan ve kan yoluyla vücuttaki organ ve dokulara taşınarak işlevlerini yerine getirmelerini sağlayan kimyasal habercilerdir ve vücutta bir çok fizyolojik süreçte önemli role sahip biyomoleküllerdir (Bayraktar, 2020). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), hem endokrin hormonlar hem de otokrin/parakrin büyüme faktörleri olarak hareket eden büyümeyi teşvik eden anahtar peptitlerdir (Paksoy 2022a). IGF'lerin bu çift yönlü etkisi, organizma genelinde homeostazın sürdürülmesinde kritik bir öneme sahiptir. IGF'ler, hücre proliferasyonunu düzenleyen ve apoptozu önleyen PI3K/Akt ve MAPK gibi hücre içi sinyal yollarını aktive ederek hücreSEL büyümenin ve hayatta kalmanın desteklenmesinde kritik bir rol oynar. Bu yollar, özellikle IGF sinyalinin tümör büyümesini ve metastazı desteklediği kanser biyolojisi açısından önem taşır.

Metabolik düzenleme, IGF'lerin insülin benzeri etkileri aracılığıyla gerçekleştirilir. IGF-1, glikoz alımını ve kullanımını artırarak sistemik enerji dengesini etkiler. Bu etki, özellikle IGF-1 reseptörlerinin bol olduğu dokularda insülin duyarlılığını

artırması ve metabolik homeostazın korunmasında önemli rol oynamasıyla öne çıkar. Bu nedenle IGF-ler, kanser ve metabolik sendromlar gibi durumlarda terapötik potansiyeller açısından aktif olarak araştırılmaktadır (Rajaram ve ark., 1997).

Üreme fizyolojisinde ise IGF'ler, yumurtalık folikül gelişimi için gereklidir. IGF-1, FSH ve LH ile sinerji içinde çalışarak foliküler büyümeyi, steroidogenezi ve oosit olgunlaşmasını destekler. İnsan yumurtalık dokusunda daha yaygın olan IGF-2, granüloza hücre aktivitesini ve seks steroid üretimini düzenlemede önemli bir otokrin ve parakrin rol oynar. Böylece IGF'ler, sadece üreme sağlığı için değil, aynı zamanda genel hormon dengesinin sürdürülmesinde de kritik bir role sahiptir (Paksoy 2022b).

Embriyonik ve fetal gelişimde IGF-2'nin vazgeçilmez olduğu görülmektedir (Paksoy 2022c). İfadesi esas olarak baba aleli tarafından düzenlenen genomik baskı mekanizmaları yoluyla doku büyümesini ve farklılaşmasını destekler. IGF-2'nin düzensizliği, gelişimsel anormalliklere yol açabilir ve kanserin ilerlemesiyle bağlantılıdır (Bergman ve ark., 2013). Bu bağlamda, IGF-2'nin regülasyonu hem normal gelişim hem de hastalık süreçlerinin yönetimi için önem arz eder.

Bu düzenleme, IGF sisteminin çok yönlü etkilerini vurgulayarak hem fizyolojik süreçlerdeki rollerini hem de patolojik durumlarla ilişkilerini ortaya koymaktadır. IGF'lerin bu özellikleri, onları potansiyel terapötik hedefler haline getirmektedir.

1.2. IGF Sistemi ve Hücre Proliferasyonu:

Kanser, genetik ve çevresel gibi bir çok etmene bağlı olarak organizmadaki hücrelerin kontrolsüz biçimde bölünerek, çoğalması ve birikmesi neticesinde oluşan kompleks bir hastalıktır (Bayraktar ve Bayraktar, 2019). IGF-1, hücre çoğalmasını, hayatta kalmasını ve göçünü artıran önemli bir büyüme faktörüdür ve kanserde bu süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Kanser bağlamında IGF-1, apoptozun baskılanmasını sağlayan Akt yolunu aktive ederek tümör hücrelerinin hayatta kalmasını destekler. Bu etki, özellikle kanser hücrelerinin çoğalma ve direnç kazanma potansiyelini artıran sinyal mekanizmalarının temelini oluşturur. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), özellikle IGF-1, çok sayıda kanser türünde hücresel proliferasyonun temel düzenleyicileridir. IGF-1 reseptörünün (IGF-1R) genellikle alveolar rabdomyosarkom (ARMS) gibi malignitelere aşırı

eksprese edilmesi, miyogenin üretiminin indüklenmesine, hücre proliferasyonunun artmasına ve terminal farklılaşmanın baskılanmasına yol açar (Zyczynski ve ark., 2015).

Artan IGF-1 seviyeleri, hücre döngüsünün ilerlemesi ve hayatta kalması için kritik olan PI3K/Akt yolunu aktive eder (Subramani ve ark., 2014). Akt'nin aktivasyonu, hücre gelişimini destekleyen ve apoptozu baskılayan kritik proteinlerin fosforilasyonuna neden olur, böylece kanser hücrelerinin çoğalma potansiyeli artar (Davaadelger ve ark., 2017; B. Wang ve ark., 2014). Bu mekanizma, IGF-1'in sadece tümör hücresinin iç dinamiklerini değil, aynı zamanda çevresel faktörleri de etkilediğini göstermektedir.

IGF sinyalizasyonu, apoptozu önemli ölçüde inhibe ederek kanser hücrelerine hayatta kalma avantajları sağlar. IGF-1R'nin aktivasyonu, anti-apoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırırken, Bad ve Bax gibi pro-apoptotik faktörleri baskılar (Davaadelger ve ark., 2017; B. Wang ve ark., 2014). Pankreas kanserinde IGF-1R ekspresyonunun baskılanmasının apoptozu tetiklediği ve reseptörün hücrel hayatta kalmadaki önemini vurguladığı gösterilmiştir (Subramani ve ark., 2014). Ek olarak, IGF-1 tümör mikroçevresini etkileyerek stromal hücrelerle

etkileşim yoluyla kanser hücresi canlılığını artırabilir (Ireland ve ark., 2018). Bu özellik, IGF-1'in yalnızca kanser hücresine değil, tümörün içinde bulunduğu ortamın yeniden şekillenmesine de katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır.

IGF'nin metastatik davranışı kolaylaştırmadaki rolü kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır. IGF sinyali, hücre dönüşümü, anjiyogenez ve invazyon gibi metastaz için kritik olan çeşitli süreçleri teşvik eder (Fernandez ve ark., 2016; Shang ve ark., 2015). Araştırmalar, IGF-1R aktivasyonunun kanser hücrelerinin göç ve invaziv özelliklerini geliştirdiğini, dolayısıyla metastatik potansiyellerini artırdığını göstermektedir (Shang ve ark., 2015; Shi ve ark., 2017). Meme kanserinde IGF-1'in tümörle ilişkili makrofajlar ve kanserle ilişkili fibroblastlar tarafından salınmasının metastazın teşvik edilmesiyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Ireland ve ark., 2018).

Hücre dışı matris (ECM), kanser progresyonunda çok önemlidir ve IGF sinyali ECM bileşenleriyle yakından etkileşim halindedir. IGF-1R'nin aktivasyonu, ECM'nin bileşimini ve yeniden şekillenmesini etkileyerek hücre yapışmasını ve göçünü düzenler (Plant ve ark., 2014; Obr ve ark., 2021). IGF-1'in, matris metaloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonunu

düzenleyerek ECM'nin parçalanmasını ve yeniden şekillenmesini kolaylaştırdığı ve dolayısıyla tümör invazyonunu teşvik ettiği bilinmektedir (Fernandez ve ark., 2016; Schayek ve ark., 2010). Bu etkileşim, tümör mikro çevresindeki IGF ekseninin önemini ve hedeflenebilirliğini açıkça ortaya koymaktadır.

IGF ailesinin bir diğer bileşeni olan IGF-2, birçok malignitede sıklıkla aşırı eksprese edilir ve tümör büyümesi ve metastaz ile ilişkilidir. Artan IGF-2 seviyeleri, ileri kanser evreleri ve kötü prognoz ile bağlantılıdır (Alexandraki ve ark., 2017). IGF-2'nin otokrin ve parakrin etkileri, hücresel proliferasyonu ve hayatta kalmayı kolaylaştırarak malignitelerin agresif doğasını güçlendirir (Morrione ve ark., 2013). Bu durum, IGF-2'nin yalnızca tümör büyümesi üzerinde değil, aynı zamanda metastatik yayılım üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

IGF-1R, PI3K/Akt ve MAPK yolları aracılığıyla sinyalleşmeyi başlatarak hücre çoğalmasını ve apoptozun inhibisyonunu destekler. Öte yandan IGF-2R, IGF-2 için bir temizleme reseptörü olarak işlev görür ve aşırı sinyali içselleştirerek biyoyararlanımını düzenler. Bu dengeleyici

roller, IGF sisteminin hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerdeki önemini ortaya koymaktadır. IGF-1R'nin aşırı ekspresyonu kanser ilerlemesinde rol oynarken, IGF-2R'nin regülasyonundaki bozukluklar gelişimsel sorunlara yol açabilir (Blyth ve ark., 2022). Sonuç olarak, IGF ekseninin düzensizlikleri hem kanser hem de gelişimsel bozukluklarla ilişkili karmaşık mekanizmaları içermektedir.

1.3. IGF'nin Kanser Hücreleri Üzerindeki Potansiyel Etkileri

IGF'ler, hücre çoğalması, farklılaşması, glikoz ve lipid metabolizması ile hücre sağkalımının modülasyonu yoluyla normal büyüme ve gelişmede hayati bir rol oynar. IGF'ler, etkilerini başlıca RAS/MAPK ve PI3K/AKT kaskadları gibi kritik sinyal yolları aracılığıyla gösterir (Perks, 2023). Ek olarak, IGF sistemi, hücresel enerji üretimi ve metabolizması için gerekli olan mitokondriyal biyoenerjetikte önemli bir rol oynar (Biswas ve ark., 2023). Bu çift yönlü etki, IGF'lerin sadece büyüme değil, aynı zamanda metabolik süreçlerin düzenlenmesinde de merkezi bir oyuncu olduğunu ortaya koyar.

IGF sistemi, kanserde hücre büyümesini, sağkalımı ve tedavilere direnci düzenleyerek önemli bir rol oynar. Kanser hücrelerinde IGF-1 reseptörünün (IGF-IR) aşırı ekspresyonu, tümör agresifliğinin artmasına ve tedavilere karşı dirence yol açabilir (Bowers ve ark., 2015). Bu düzensizlik, IGF ekseninin kanser ilerlemesindeki kritik rolünü vurgular. IGF sinyalizasyonunun meme, yumurtalık, prostat ve pankreas kanserleri dahil olmak üzere birçok kanserde etkili olduğu ve hücre çoğalması, hayatta kalma ve metastaz üzerinde derin bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, kanserin moleküler dinamikleri üzerinde IGF ekseninin önemini daha da öne çıkarır.

IGF sinyalizasyonu, tümör büyümesini teşvik eden IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörlere bağlanmasını içerir. Bununla birlikte, anormal IGF sinyalizasyonu, özellikle epitelyal kanserlerde, tedaviye direnç ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkilidir. IGF yolağında yer alan bir bağlayıcı protein olan IGFBP5, bağlama durumuna bağlı olarak kanserde hem tümör oluşumunu teşvik edebilir hem de engelleyebilir (Waters ve ark., 2022). Bu çift yönlü etki, IGFBP5'in kanser tedavisi için potansiyel bir hedef olarak araştırılmasını teşvik etmektedir.

Erken prelinik ve popülasyon verileri, tip I insülin benzeri büyüme faktörü reseptörünün (IGF1R) meme kanseri büyümesi ve sağkalımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını önermektedir. Bu sinyal yolunu hedeflemek amacıyla monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda test edilmiştir. Erken dönem klinik çalışmaların bazıları bu ilaçların fayda sağladığını gösterse de bu girişimler geleneksel tedavilere kıyasla daha iyi sonuçlar vermemiştir (Yee, 2018). Bu sonuçlar, IGF sinyalinin klinik olarak hedeflenmesindeki zorlukları ve karmaşıklıkları yansıtmaktadır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ekseni, kanser progresyonunda önemli bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır. İnsanlaştırılmış monoklonal antikorlar da dahil olmak üzere IGF-I reseptörlerini (IGF-IR) hedefleyen çeşitli ilaçlar faz II/III klinik denemelere kadar ilerlemiştir. Ancak, bu ilaçlar klinik kullanıma geçememiştir. Bu durumun başlıca nedenleri arasında insülin reseptörü sinyallemesine müdahale ve IGF-II'yi bağlayarak mitojenik sinyal başlatabilen insülin reseptörü izoformu A'nın telafi edici sinyallemesi yer alır (Y. M.

Chen ve ark., 2020). Bu engeller, IGF eksenine yönelik tedavi stratejilerinin optimize edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

1.4. IGF'nin Kanser Hücrelerindeki Metabolik Yollarla İlişkisi

IGF sinyal yolu, kanser hücrelerindeki metabolik süreçlerle yakından ilişkilidir ve hücrelerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını etkiler. IGF-1R'nin aktivasyonu, PI3K/Akt yolu aracılığıyla glikoz alımını ve metabolizmasını kolaylaştırarak büyüyen kanser hücrelerinin artan metabolik gereksinimlerini karşılar (Hu ve ark., 2020; X. Li ve ark., 2018). Ek olarak, IGF sinyali, lipid metabolizmasını ve mitokondriyal fonksiyonu etkileyerek kanser hücrelerinde görülen metabolik yeniden programlamada önemli bir rol oynar (Fox ve ark., 2013; Xie ve ark., 2014). Bu metabolik esneklik, kanser hücrelerinin stresli tümör mikroçevresinde büyüme ve hayatta kalmasını sürdürebilmesi için kritik öneme sahiptir.

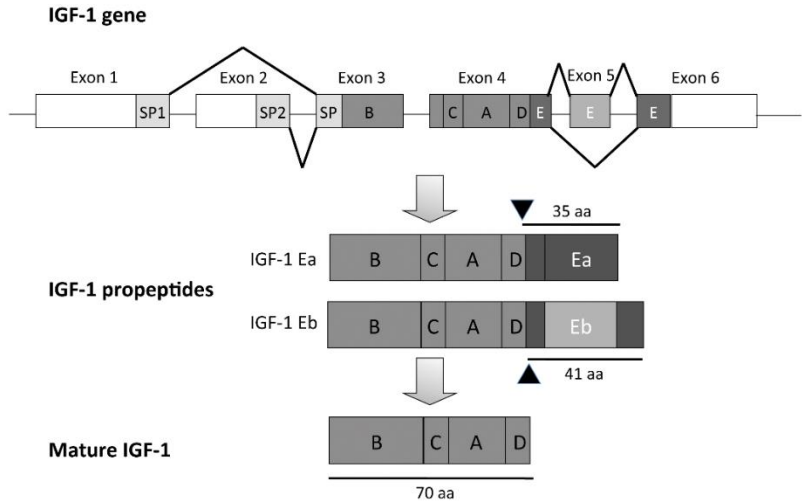
IGF sinyali yalnızca kanser hücrelerini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tümör mikroçevresini (TME) de önemli ölçüde değiştirebilir. Kanser hücreleri ile fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri gibi stromal unsurlar arasındaki etkileşim,

IGF sinyali tarafından modüle edilerek pro-tümörijenik bir ortam oluşturabilir (Ireland ve ark., 2018; Hu ve ark., 2020). Özellikle, kanserle ilişkili fibroblastlar tarafından salınan IGF-1, komşu tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyerek tümör büyümesi ve metastazına katkıda bulunur (Fernandez ve ark., 2016; Ireland ve ark., 2018). Bu etkileşimler, IGF sinyalinin TME üzerinde etkili olduğu ve buna yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kanserin ilerlemesi, sıklıkla IGF sinyal yolağındaki genetik ve epigenetik değişikliklerle ilişkilendirilir. IGF-1R ve IGF-2'nin aşırı ekspresyonu, agresif tümör özellikleri ve kötü hasta prognozları ile bağlantılı olarak birçok malignitede yaygın şekilde gözlenmektedir (Alexandraki ve ark., 2017; Yoshida ve ark., 2014). Bu aşırı ekspresyon, kanser hücrelerinin büyüme ve hayatta kalma avantajını artıran bir mekanizma olarak dikkat çeker. Ayrıca, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler, IGF sinyal bileşenlerinin ekspresyonunu etkileyebilir ve dolayısıyla kanserin ilerleyişini şekillendirebilir (Schayek ve ark., 2010; Fox ve ark., 2013). Bu genetik ve epigenetik mekanizmaların anlaşılması, IGF eksenine

yönelik hedefe yönelik terapötiklerin geliştirilmesi için gerekli bir zemin sunar.

Sonuç olarak, IGF sinyal yolağı, kanser metabolizmasından TME'ye kadar geniş bir etki yelpazesine sahiptir ve genetik ve epigenetik modifikasyonlar tarafından şekillendirilir. Bu karmaşık yapı, IGF eksenini kanser tedavisinde güçlü bir terapötik hedef olarak öne çıkarmaktadır.



Şekil 1. Ekzon 1 ve 2 farklı promotörlerden transkribe edilir. Diferansiyel ekleme, her ikisi de Ekzon 3 tarafından kodlanan ortak bir C-terminal bölgesi içeren iki farklı sinyal peptidi (SP1 ve SP2) üretir. Ekzon 3, olgun IGF-1 B zincirinin

N-terminal segmentini kodlar. Ekzon 4, olgun IGF-1 proteininin tamamını (B, C, A ve D zincirleri) ve E-peptitlerinin paylaşılan N-terminal dizisini kodlar. Ekzon 5'i atlayan diferansiyel ekleme IGF-1Ea propeptidini üretirken, Ekzon 5'in dahil edilmesi daha uzun IGF-1Eb propeptidiyle sonuçlanır. Proteaz bölünmesi (ok başlarıyla gösterilmiştir) E peptidlerini ortadan kaldırarak olgun IGF-1 proteinini ortaya çıkarır (Hede ve ark., 2012).

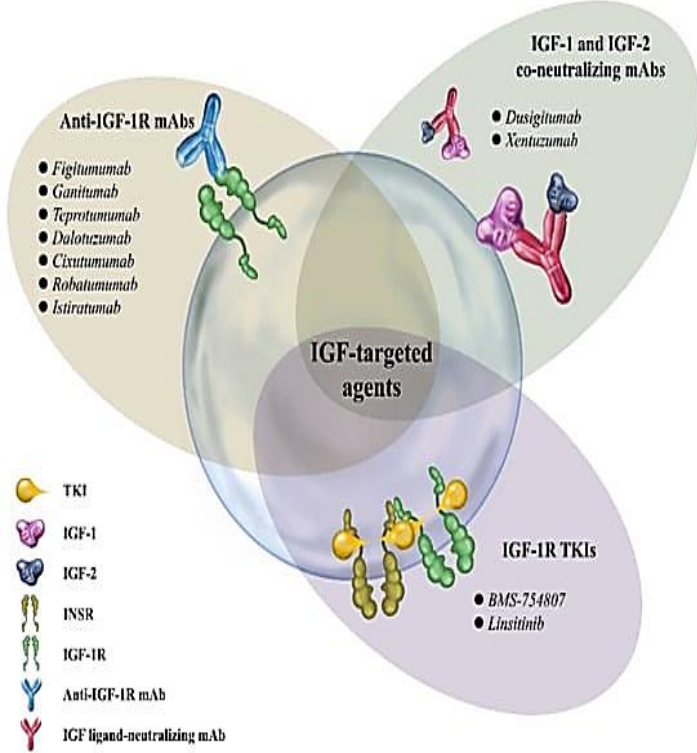
IGF Hedefleme Stratejileri: Klinik ve Preklinik Bulgular

İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGF-1R) onkolojide en yoğun şekilde takip edilen kinaz hedefleri arasındaydı. Bununla birlikte, bir dizi küçük moleküllü ve antikor terapötüğünün bir dizi katı tümör için klinik denemelere ulaşmasından sonra bile, başlangıçtaki vaat yerine getirilmemiştir. IGF-1R hedefli ilaçlara karşı direnç mekanizmaları ve bunlardan kaynaklanan toksisiteler iyi kataloglanmıştır ve biyobelirteç tabanlı hasta sınıflandırması eksikliğinin önceki klinik çalışmaların bir sınırlaması olduğu gerçeği genel olarak takdir edilmektedir. Ancak henüz hiçbir yeni nesil terapötik strateji klinikte bu anlayışı başarılı bir şekilde kullanmamıştır. Şu anda, IGF-1R hedefli terapötiklerin,

öngörücü biyobelirteç odaklı hasta sınıflandırması ile kombinasyon-tedavi protokollerinde yeniden ziyaret edilmesine yönelik ilgi artmaktadır. Erken klinik çalışmalardan ortaya çıkan böyle bir biyobelirteç, IGF-1R'nin alt hücresele lokalizasyonudur

IGF sinyal yolu, çoklu kanser tedavilerine karşı direncin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kanser hücreleri sıklıkla IGF-1R ve ligandlarının ekspresyonunu artırarak, apoptozdan kaçınmalarını ve tedaviye rağmen çoğalmaya devam etmelerini sağlayarak terapötik taleplere uyum sağlar (Ireland ve ark., 2018; Hu ve ark., 2020). Meme kanserinde, otokrin IGF sinyal ekseninin alternatif yolların baskılanmasını telafi ettiği ve dolayısıyla tedavi direncine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Fox ve ark., 2013; Yoshida ve ark., 2014). IGF sisteminin hedeflenmesi, mevcut ilaçların etkinliğini artırabilir ve kanser

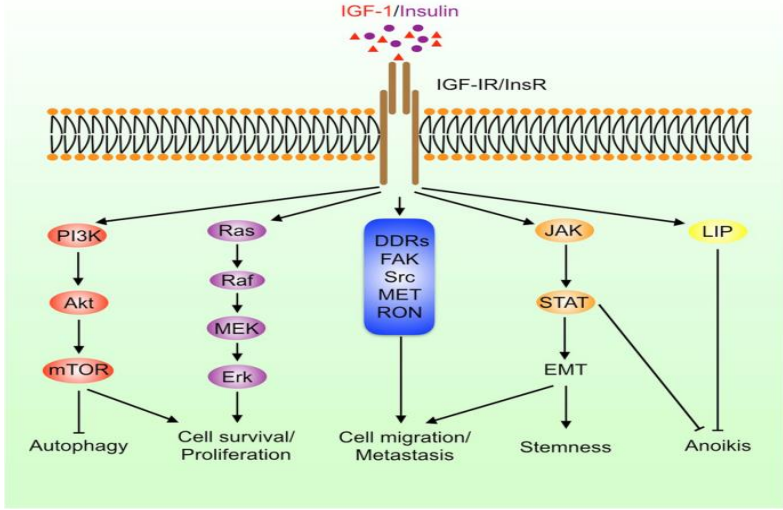
tedavisinde direnç mekanizmalarının üstesinden gelebilir.



Şekil 2. IGF'yi hedef alan ajan örnekleri. Anti-IGF-1R monoklonal antikoları ligand-reseptör etkileşimlerini inhibe eder ve reseptör internalizasyonunu ve degradasyonunu teşvik eder. Tirozin kinaz inhibitörleri reseptör tirozin kinaz alanına bağlanır ve IGF-1R ve INSR'nin aşağı akış sinyalinin engeller. IGF ligand nötrleştirici monoklonal antikolar her iki IGF ligandına (IGF-1 ve IGF-2) bağlanarak IGF-1 reseptörü ve insülin reseptörü A'nın aktivasyonunu engeller. IGF-1R insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörünü; mAbs monoklonal antikoları, TKI tirozin kinaz inhibitörlerini; INSR insülin reseptörünü ifade eder (Lin ve ark., 2022).

Tedavi Direnci Mekanizmaları

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF-1R), PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla hücresel gelişim ve hayatta kalmanın temel bir düzenleyicisidir. IGF-1'in IGF-1R'ye bağlanması sonrasında, bir dizi fosforilasyon olayı tetiklenir ve PI3K'nın aktivasyonu ile sonuçlanır, bu da Akt'ı aktive eder (Lee ve ark., 2018).



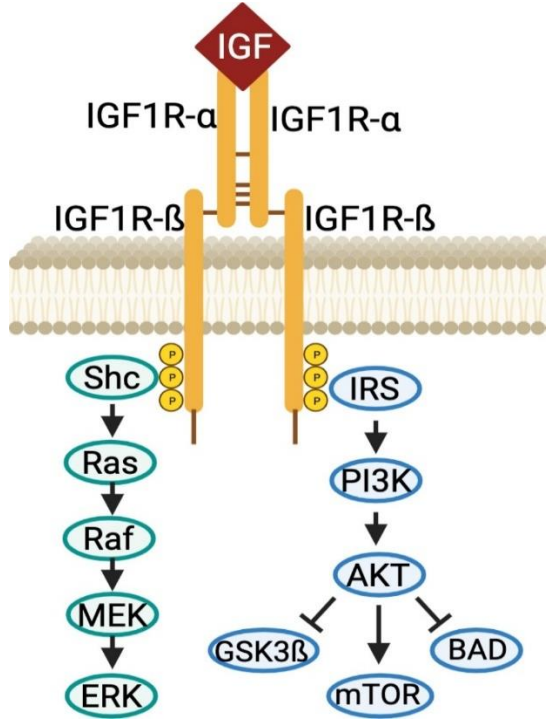
Şekil 3. İnsülin benzeri büyüme faktörü ve insülin sinyal yolları. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve insülin, PI3K, MAPK, JAK/STAT, diskoidin alan reseptörleri (DDR'ler), FAK ve Src dahil olmak üzere birçok sinyal yolunu aktive edebilir; hücre çoğalmasını, hayatta kalmayı, epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT), göçü ve köklülüğü kolaylaştırabilir ve otofaji ve anoksiyi baskılayabilir (Hua ve ark., 2020).

Bu yol, hücrel proliferasyonun artırılması ve apoptozun baskılanması için çok önemlidir ve kanser tedavisinde önemli bir hedef haline getirir. PI3K ve Akt'ın inhibisyonunun, birden fazla kanser türünde hücre ölümlerini artırdığı gösterilmiştir ve bu yolağın kanser hücresi canlılığının sürdürülmesindeki kritik işlevinin altını çizmektedir (F.-M. Zhou ve ark., 2018).

MAPK/ERK sinyal yolu, IGF-1R sinyali tarafından etkinleştirilen önemli bir mekanizmadır. Bu yol, proliferasyon, farklılaşma ve metabolizmayı kapsayan çok sayıda hücrel işlevi modüle eder (Y. Huang ve ark., 2018). ERK1/2'nin aktivasyonu, hücre döngüsü ilerlemesiyle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenlediği için hücrel proliferasyon için çok önemlidir (Zhu ve ark., 2015). Kanserde, MAPK/ERK yolağının anormal aktivasyonu yaygın olarak tespit edilir ve bu da düzensiz hücre çoğalmasına ve hayatta kalmasına yol açar (K. Wang & Zhu, 2017a). PI3K/Akt ve MAPK yollarındaki etkileşim, kanser biyolojisindeki sinyal ağlarının karmaşıklığının altını çizmektedir.

IGF-1R, insülin reseptör ailesinin bir parçası olan bir reseptör tirozin kinazdır (RTK). Sentezi 180 kDa prekürsör olarak gerçekleşir ve disülfid bağlarıyla bağlanmış iki aβ alt

biriminden oluşan bir dimer olan olgun $\alpha 2\beta 2$ reseptörünü vermek için daha fazla işlenir (Şekil 3). Hücre dışı alan α -zincirini ve β -zincirinin 195 kalıntısını içerir. β -zincirinin kalan kısmı tek geçişli bir transmembran alanı ve sitoplazmik bir tirozin kinaz alanından oluşur. Diğer birçok reseptör tirozin kinazın aksine, dimerizasyon IGF-1R ailesi için bir aktivasyon mekanizması olarak hizmet etmez. Ligand etkileşimi, önceden oluşturulmuş $\alpha 2\beta 2$ hetero tetramerde konformasyonel değişiklikleri tetikleyerek hücre içi alanın otofosforilasyonuna ve sinyal molekülleri için kenetlenme bölgelerinin gelişmesine neden olur. Bu daha sonra PI3K-AKT-mTOR ve RAS-MAPK sinyal yollarını aktive ederek hücre proliferasyonunu, anti-apoptozu, metabolizmayı, farklılaşmayı ve hücre hareketliliğini artırır.



Şekil 4. IGF-1R protein yapısının ve IGF-1R - IGF-1 etkileşimi tarafından başlatılan sinyal yollarının şematik bir tasviri (Soni, 2023).

IGF-1R evrensel olarak ifade edilir ve uygun doku gelişiminde bir role sahiptir. IGF-1R ve ilişkili insülin reseptörünün (InsR) in vivo ekspresyon seviyeleri, dokular ve gelişim aşamaları arasında dalgalanabilir ve bu da IGF-1, IGF-2 ve insülin ligandlarının metabolik kontrol ve büyüme üzerindeki etkisinde karşılık gelen varyasyonlarla sonuçlanabilir.

JAK/STAT sinyalizasyon sistemi, IGF sinyalizasyonundan etkilenenler de dahil olmak üzere farklı sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılır. Bu yol, hipoksi ve beslenme kısıtlaması da dahil olmak üzere çevresel stres faktörlerine karşı hücrel tepkilerin modüle edilmesi için gereklidir (Xu ve ark., 2016; Çelikel Taşçi, 2022; Canbey ve Çelikel Taşçi, 2022; Göçmen ve Çelikel Taşçi, 2022; Erkilic Orkun ve ark., 2024). Kanser hücrelerinde JAK/STAT'ın aktivasyonu hayatta kalma ve çoğalmayı artırarak elverişsiz ortamlara adaptasyonu sağlayabilir (Wang ve Han, 2012). IGF sinyalizasyonu ve JAK/STAT yolu arasındaki etkileşim, kanser hücresi sinyalizasyonunun karmaşık doğasının altını çizmektedir (Şekil 3).

Beslenmenin kanser tedavi süreçlerinde yadsınamaz önemi bulunmaktadır (Çelikel, 2021). Bu amaçla tıbbi ve aromatik bitkilerin içeriğindeki fitokimyasal bileşikler ihtiva etmesi nedeniyle sağlık ve geleneksel ve tamamlayıcı tıp alanında önemli kullanım alanına sahiptir (Gül ve Dinler, 2016; Tekce ve ark., 2019; Sefaoğlu, 2023a; Sefaoğlu, 2023b; Gül ve ark., 2024). IGF sinyal yollarının etkisi kanser türüne göre önemli ölçüde farklılık gösterebilir. Kolorektal kanserde, IGF-

1R'nin aktivasyonu PI3K/Akt ve Wnt yolakları aracılığıyla gelişmiş hücre proliferasyonuna bağlanmıştır (Vanamala ve ark., 2010). Buna karşılık, meme kanserinde IGF sinyali MAPK yolu üzerinden metastatik potansiyeli artırabilir (Shilo ve ark., 2014). Bu farklılıkların anlaşılması, belirli kanser senaryolarında IGF sinyalini etkili bir şekilde kesebilecek hedefe yönelik tedavilerin formüle edilmesi için gereklidir.

IGF sinyal yolu apoptozun düzenlenmesi ile yakından ilişkilidir. IGF-1R'nin aktivasyonu pro-apoptotik faktörleri inhibe eder ve ağırlıklı olarak PI3K/Akt yolu üzerinden anti-apoptotik proteinleri teşvik eder (Lee ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2017). Anti-apoptotik etki, programlanmış hücre ölümünden kaçınmak için sıklıkla IGF sinyaline bağlı olan kanser hücrelerinde özellikle önemlidir. IGF-1R'nin hedeflenmesi, dirençli kanser hücrelerinde apoptotik duyarlılığı eski haline getirerek olası bir terapötik yaklaşım sunabilir (Vanamala ve ark., 2010).

IGF-1R'nin aktivasyonu hücre döngüsünü önemli ölçüde etkiler ve ağırlıklı olarak G1 fazı boyunca ilerlemeyi kolaylaştırır. Bu, siklinlerin aşırı ekspresyonu ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin aşağı regülasyonu ile kolaylaştırılır (Y.

Huang ve ark., 2018; Zhu ve ark., 2015). Bu yolların düzensizleşmesi kanserin karakteristik özelliğidir ve düzensiz hücre çoğalmasına neden olur. IGF-1R sinyalinin engellenmesi, hücre döngüsünün durmasına neden olabilir ve onkolojide terapötik bir hedef olarak uygulanabilirliğinin altını çizer (Wang ve Zhu, 2017).

IGF-1R sinyali ile tümör mikroçevresi arasındaki etkileşim kanserin ilerlemesi için esastır. IGF-1R'nin aktivasyonu fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri gibi stromal hücrelerin aktivitesini etkileyebilir, dolayısıyla tümör büyümesini ve metastazı kolaylaştırmak için tümör mikroçevresini değiştirebilir (Stoeltzing et al., 2003). Bu etkileşim, IGF hedefli tedavilerin geliştirilmesinde tümör mikroçevresinin hesaba katılmasının önemini vurgulamaktadır.

IGF sinyal yolları, kanser büyümesinin farklı aşamalarında spesifik işlevler sergiler. Erken karsinogenez sırasında, IGF-1R aktivasyonu hücresel proliferasyonu ve sağkalımı artırabilirken, ileri aşamalarda metastazı ve terapötik direnci artırabilir (Smolensky ve diğerleri, 2015; R. Sun ve diğerleri, 2019). Bu aşamaya özgü rollerin anlaşılması, kanser ilerlemesinde çok önemli aşamalarda IGF sinyalini

engelleyebilecek etkili tedavilerin formüle edilmesi için çok önemlidir.

IGF sinyali ve onkogenler arasındaki etkileşim karmaşık ve inceliklidir. IGF-1R, karsinogenezi kolaylaştırmak için Ras ve Myc dahil olmak üzere çoklu onkogenlerle etkileşime girebilir (K. Wang ve Zhu, 2017b; Yoshimi et al., 2016). Bu etkileşimler büyüme sinyallerine karşı hücrel tepkileri güçlendirerek çoğalma ve hayatta kalmanın artmasına neden olabilir. IGF sinyalizasyonunun yanı sıra bu kanserojen yolların hedeflenmesi kanser tedavisi için sinerjik bir strateji sunabilir.

IGF sinyal yolları ile diğer hücrel sinyal ağları arasındaki etkileşim kanser biyolojisinin önemli bir unsurudur. IGF sinyali, hücrel gelişim ve metabolizma için çok önemli olan mTOR yolunu düzenleyebilir (Baek ve ark., 2000; Q. Liu ve ark., 2009). Bu ara bağlantı, kanser tedavilerinin geliştirilmesinde birçok sinyal yolunu hesaba katan bütünsel stratejilerin gerekliliğinin altını çizmektedir.

IGF sinyalizasyonunun kanserdeki önemli işlevi nedeniyle, IGF-1R ile bağlantılı çeşitli biyokimyasal yollar

ileriye dönük terapötik hedefleri temsil etmektedir. PI3K/Akt ve MAPK yollarının inhibitörleri, IGF sinyalinin pro-tümörijenik etkilerini engellemeyi amaçlayan klinik çalışmalarda halen araştırılmaktadır (Y. Huang ve ark., 2010; Matsuda ve ark., 2002). Ayrıca, IGF-1R'ye yönelik monoklonal antikorlar klinik öncesi çalışmalarda potansiyel göstermiştir ve bu da IGF sisteminin hedeflenmesinin kanser tedavisinde etkili bir yaklaşım olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (R. Lü ve ark., 2007).

IGF sinyal yolları, hücre çoğalmasını, hayatta kalmayı ve tümör mikroçevresiyle etkileşimleri etkileyen kanser biyolojisinde çok önemlidir. Bu yolların ve diğer sinyal ağlarıyla bağlantılarının anlaşılması, IGF sistemini hedef alan başarılı kanser tedavilerinin formüle edilmesi için çok önemlidir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörleri, IGF-1R ve IGF-2R, hücre büyümesini, hayatta kalmayı ve metabolizmayı yöneten sinyal yollarında temel unsurlardır. Bu reseptörlerin hedeflenmesi kanser tedavisinde uygulanabilir bir yaklaşım haline gelmiştir. IGF-1R, kanser ve standart tedaviye dirençle ilişkilendirilerek monoklonal antikorlar ve küçük moleküllü

inhibitörler için temel bir hedef haline gelmiştir (Topalak ve ark., 2014). Klinik çalışmalar, IGF-1R'nin inhibisyonunun meme ve mide kanserleri gibi çoklu malignitelerde daha az tümör büyümesi ve gelişmiş hasta sonuçları ile sonuçlanabileceğini göstermiştir (Shin ve ark., 2014; Y. Wang ve ark., 2010).

IGF-1R ve Kanserde Terapötik Hedefleme

IGF yolaklarını hedef almak için monoklonal antikorlar, küçük kimyasal inhibitörler ve gen terapisi metodolojilerini kapsayan çeşitli terapötik teknikler geliştirilmiştir. Robatumumab (SCH 717454) gibi monoklonal antikorlar hem tek başına tedavi olarak hem de sitotoksik ilaçlarla birlikte antikanser etkinliği göstermiştir (Wang ve ark., 2010). IGF-1R kinaz alanını hedefleyen küçük molekülü inhibitörler şu anda incelenmekte olup, birkaçı cesaret verici klinik öncesi sonuçlar göstermektedir (Chen ve ark., 2012). Ayrıca, IGF-1R ekspresyonunu azaltmak için lentivirüs aracılı kısa saç tokası RNA kullanan gen terapisi stratejileri, meme kanseri modellerinde tümör proliferasyonunu ve lenfanjiogenezi baskılama kapasitesini göstermiştir (J. Chen ve ark., 2012).

IGF-1R'ye karşı yönlendirilmiş monoklonal antikorlar, reseptör aktivasyonunu ve sonraki sinyal yollarını inhibe etmek üzere tasarlanmıştır. Bu antikorlar, ligand bağlanmasını ve reseptör dimerizasyonunu engelleyerek tümör büyümesini engelleyebilir, böylece hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını kolaylaştıran sinyal kaskadını kesintiye uğratabilir (Chen ve ark., 2013; Trojan, 2019). Klinik araştırmalar, bu antikorların IGF sinyalizasyonuna bağlı direnç mekanizmalarını azaltarak kemoterapi ve hedefe yönelik ilaçlar da dahil olmak üzere mevcut tedavilerin etkinliğini artırabileceğini göstermektedir (Chang ve ark., 2013).

IGF-1R ve IGF-2R'nin eş zamanlı inhibisyonu onkolojik tedavide sinerjik faydalar göstermiştir. Araştırmalar, IGF-2R'nin hedeflenmesinin IGF-1R inhibitörlerinin antikanser etkinliğini artırabileceğini, çünkü bu iki reseptörün tümör proliferasyonunu ve sağkalımını kolaylaştırmak için sıklıkla etkileşime girdiğini göstermektedir (Becker ve ark., 2012; Y. Sun ve ark., 2012). Bu ikili hedefleme stratejisi, her iki reseptörü de ifade eden kanserlerde IGF sinyalini inhibe etmek için daha kapsamlı bir yöntem sunabilir ve belki de gelişmiş terapötik sonuçlarla sonuçlanabilir (Suzuki ve ark., 2015).

IGF-1R'yi hedef almak üzere tasarlanmış küçük kimyasal inhibitörler, kinaz aktivitesini engellemek ve böylece PI3K/Akt ve MAPK/ERK gibi aşağı akış sinyal yollarını bloke etmek üzere oluşturulmuştur (Ohashi ve ark., 2011). Bu inhibitörler klinik öncesi araştırmalarda potansiyel göstermiştir ve şu anda çoklu maligniteler için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Küçük kimyasal NVP-AEW541, meme ve prostat kanseri modellerinde tümör büyümesini baskılamada etkinlik göstermiştir (Turney ve ark., 2010). Bu inhibitörlerin yaratılması, IGF sinyal sisteminin hedeflenmesinde kayda değer bir ilerleme anlamına gelmektedir.

Tedavi etkinliğini artırmak için IGF yolağı inhibitörleri ile geleneksel kemoterapötikler veya hedefe yönelik ilaçları içeren kombinasyon tedavisi araştırılmaktadır. IGF-1R inhibitörlerinin kemoterapi ile birleştirilmesi, akciğer ve meme kanserinin klinik öncesi modellerinde gelişmiş yanıt oranları göstermiştir (Groot ve ark., 2016; Tovar ve ark., 2010). Bu strateji, kanser büyümesinde rol oynayan birçok yolağın hedeflenmesinin sinerjik faydalarından yararlanmayı ve belki de monoterapinin etkinliğini sıklıkla kısıtlayan direnç mekanizmalarının üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır (Buck ve ark., 2010).

IGF yolaklarının ele alınmasının klinik etkinliği çok sayıda çalışmada kanıtlanmıştır ve çok sayıda hasta gelişmiş sonuçlar bildirmiştir. Bununla birlikte, güvenlik profilleri titizlikle değerlendirilmelidir. IGF hedefli ilaçlarla bağlantılı yan etkiler hiperglisemi, gastrointestinal sorunlar ve olası kardiyovasküler tehlikeleri kapsayabilir (H. Li ve ark., 2011; Mu ve ark., 2012). Devam eden klinik çalışmalar, çeşitli hasta popülasyonlarında bu ilaçların uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çok önemlidir.

IGF sisteminin hedeflenmesi potansiyel gösterse de buna olumsuz etkiler de eşlik etmektedir. Yaygın olumsuz etkiler, tedavi protokollerini zorlaştırabilecek insülin direnci ve hiperglisemi gibi metabolik anomalileri kapsamaktadır (Jin ve ark., 2013). Ayrıca, bazı hastalar infüzyonla ilgili komplikasyonlarla veya monoklonal antikorlara karşı immünolojik yanıtlarla karşılaşabilir (Kim ve ark., 2012). Bu olumsuz sonuçların anlaşılması, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılması için elzemdir.

IGF-hedefli tedaviyle bağlantılı tehlikeler, anlık yan etkilerin ötesindedir. Uzun süreli tedavi metabolik dengede

değişikliklere yol açarak diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir (Friedbichler ve ark., 2014). Ayrıca, alternatif büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonu da dahil olmak üzere telafi edici mekanizmalardan kaynaklanan tümör gelişimi riski, tedavi sırasında dikkatli bir izleme ve yönetim gerektirmektedir (Aleksic et al., 2010; Heskamp et al., 2015).

Tedavi direnci, kanser tedavisinde, özellikle de IGF sinyalizasyonunda önemli bir engel oluşturmaya devam etmektedir. Alternatif yolların telafi edici aktivasyonu da dahil olmak üzere direnç süreçlerinin anlaşılması, bunun üstesinden gelmek için başarılı taktikler formüle etmek için gereklidir (Blyth ve ark., 2022). Sonraki araştırmalar, direnci öngören biyobelirteçleri belirlemeye ve terapötik etkinliği artırmak için çeşitli yolları aynı anda hedefleyen kombinasyon ilaçlarını araştırmaya odaklanmalıdır (Bid ve ark., 2012).

IGF-hedefli terapötiklerin uygulanması, kişiselleştirilmiş tıp kavramları tarafından yönlendirilmelidir. Tedavinin tümör biyolojisi ve genetik profiller gibi benzersiz hasta özelliklerine göre özelleştirilmesi, terapötik sonuçları iyileştirebilir. IGF hedefli ilaçlardan yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaları ayırt etmek için biyobelirteçlerin kullanılması, daha etkili ve

daha güvenli tedavi yaklaşımlarıyla sonuçlanabilir, dolayısıyla hasta prognozunu ve yaşam kalitesini artırabilir.

IGF sistemi, onkolojik tedavide çok önemli bir hedef teşkil etmekte ve sinyal yollarını engellemek için çok sayıda teknik geliştirilmektedir. Elde edilen iyi sonuçlara rağmen, tedaviye direnç ve yan etki sorunlarının üstesinden gelmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özelleştirilmiş terapötik stratejilerin, IGF hedefli müdahalelerin etkinliğini ve güvenliğini artırarak üstün kanser bakımını kolaylaştırması beklenmektedir.

Sonuç olarak, IGF-1R'nin kanser biyolojisindeki rolü, hücrel proliferasyon, apoptoz düzenlemesi ve tedavi direnci gibi temel süreçlerde kendini gösterir. Biyobelirteç tabanlı sınıflandırmalarla desteklenen yeni nesil kombinasyon terapileri, IGF-1R hedefli tedavilerin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. Bu tür stratejiler, onkolojide başarılı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilir.

Tartışma

IGF sistemi, hücre çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması gibi kanserle ilgili çok sayıda biyolojik süreçte çok önemlidir. IGF-1 ve IGF-2, ilgili reseptörleri IGF-1R ve IGF-2R aracılığıyla, tümör proliferasyonu ve metastazı için gerekli olan PI3K/Akt ve MAPK/ERK dahil olmak üzere birçok sinyal yolunu başlatır. Yu ve diğerleri (2012) ve Xu ve diğerleri (2012) (Q. Xu ve diğerleri, 2012; Yu ve diğerleri, 2012). Bu yolların deregülasyonu sıklıkla tümörijenik potansiyelin artmasına yol açarak IGF sistemini kanser biyolojisinde çok önemli bir faktör haline getirmektedir.

IGF sisteminin hedeflenmesi kanser tedavisinde uygulanabilir bir yaklaşım haline gelmiştir. Klinik uygulamalar, tümör proliferasyonunu azaltmada ve standart tedavinin etkisini artırmada etkinliği kanıtlanmış olan IGF-1R'yi hedefleyen monoklonal antikoları içermektedir. Ayrıca, IGF sinyal yollarını hedef alan küçük moleküllu inhibitörler klinik çalışmalarda araştırılmakta ve birçok kanserde umut vaat etmektedir (Cai ve ark., 2023; Y. Chen ve ark., 2012). Bu taktikler, klinik onkolojide IGF sistemini hedeflemenin terapötik potansiyelinin altını çizmektedir.

Kanser tedavisinde önemli bir sorun, sıklıkla IGF sinyal yolları tarafından yönlendirilen tedavilere karşı direncin ortaya çıkmasıdır. IGF-1R ve ligandlarının aşırı ekspresyonu, alternatif sinyal yollarının telafi edici aktivasyonunu indükleyerek kanser hücrelerinin tedaviye dayanmasını sağlayabilir (Song ve ark., 2022; Whelan ve ark., 2011). Bu direncin mekanizmalarının anlaşılması, bu adaptif yanıtların üstesinden gelebilecek başarılı kombinasyon ilaçlarının formüle edilmesi için gereklidir.

IGF yolağı inhibitörlerini geleneksel kemoterapötikler veya hedefe yönelik tedavilerle birleştiren kombinasyon ilaçlarının etkinliğini değerlendirmek için araştırmalar devam etmektedir. IGF-1R inhibitörlerinin kemoterapi ile birleştirilmesi, meme ve akciğer kanserinin klinik öncesi modellerinde gelişmiş yanıt oranları göstermiştir (Cai ve ark., 2023; Chen ve ark., 2012). Bu yöntem, belki de tek ajan tedavisinin etkinliğini kısıtlayan direnç mekanizmalarının üstesinden gelerek, kanser ilerlemesinde rol oynayan çok sayıda yolağı hedeflemenin sinerjik etkilerini kullanmaya çalışmaktadır.

IGF sisteminin kanser tedavisindeki işlevi, yalnızca tümör büyümesinin baskılanmasının ötesindedir. IGF sinyali, tümör mikroçevresini etkileyerek anjiyogenezi ve immünolojik yanıtları etkileyebilir (Jang ve ark., 2016; J. Tang ve ark., 2021). IGF hedefli tedavi uygulanan hastalarda klinik sonuçlar potansiyel göstermiştir ve bazı çalışmalar progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın arttığını ortaya koymuştur (J. Tang ve ark., 2021; F.-M. Zhou ve ark., 2018). Hasta yanıtlarındaki çeşitlilik, IGF hedefli tedavide bireyselleştirilmiş stratejilerin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Sonraki araştırmalar, IGF hedefli ilaçlara verilen yanıtları tahmin eden biyobelirteçleri keşfetmeye odaklanmalı ve böylece bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını kolaylaştırmalıdır (Shrestha ve ark., 2011; Yammani ve Loeser, 2012). Ayrıca, IGF sinyal ağının çeşitli unsurlarını aynı anda hedefleyebilen yenilikçi ilaçların yeteneklerinin araştırılması, tedavi etkinliğini artırabilir ve direnci azaltabilir (T. Chen ve ark., 2019; Dahlmann ve ark., 2014). Genomik ve proteomik verilerin birleştirilmesi, gelecekteki bu yörüngelerin yönlendirilmesinde çok önemli olacaktır.

IGF yolları, çeşitli malignitelerde tedavi direncinin üstesinden gelmek için potansiyel bir strateji sunmaktadır. Araştırmacılar, IGF sinyali ile diğer kanserojen yollar arasındaki ilişkiyi kavrayarak, bu etkileşimleri ele alan kombinasyon ilaçları formüle edebilirler (X. Niu ve ark., 2020; Y. Wang ve ark., 2018). IGF-1R'nin diğer büyüme faktörü reseptörleriyle birlikte hedeflenmesi, direnci kolaylaştıran sinyal ağlarını bozmak için daha bütünsel bir strateji sunabilir (Carrasco-García ve ark., 2018).

Belirli malignitelerin moleküler özelliklerini dikkate alan terapötik yaklaşımlar, IGF hedefli tedavileri geliştirmek için gereklidir. IGF-1R ekspresyonu ve ilgili sinyal yolu aktivasyonu için tümörlerin profilinin çıkarılması, IGF hedefli tedavilerden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaların seçilmesine yardımcı olabilir (G. X. Liu ve diğerleri, 2018; Zhang ve diğerleri, 2022). Bu özel strateji, terapötik etkinliği artırabilir ve gereksiz toksisiteyi azaltabilir.

IGF ailesini hedeflemenin hassasiyeti, hedef dışı etkilerden kaçınmak ve terapötik avantajları artırmak için kritik öneme sahiptir. Diğer reseptörleri korurken IGF-1R veya IGF-2R'yi spesifik olarak inhibe eden ilaçlar oluşturmak, yan etkileri

azaltılmış daha etkili tedavilerle sonuçlanabilir (Z. Lü ve ark., 2011; Solarek ve ark., 2019). Çeşitli kanser türlerinde IGF-1 ve IGF-2'nin farklı işlevlerinin araştırılması, hedefe yönelik ilaçların formülasyonuna rehberlik edecektir.

IGF-hedefli tedavilerin potansiyeline rağmen, klinik çalışmalarda çok sayıda engel devam etmektedir. Hasta yanıtlarındaki değişkenlik, IGF sinyal ağının karmaşıklığı ve telafi edici sinyal yollarının olasılığı önemli zorluklar yaratmaktadır. Hasta seçimi ve tedavi yanıtı takibi için uygun biyobelirteçlerin tanımlanması, bu çalışmaların başarısı için esastır.

Devam eden araştırmalar, IGF sistemi hedefli terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olmak için hayati önem taşımaktadır. IGF sinyalizasyonunun moleküler temellerinin ve diğer yollarla bağlantılarının incelenmesi, terapötik seçenekleri optimize etmek için içgörüler sağlayabilir. Akademisyenler ve endüstri arasındaki iş birliği çabaları, bu araştırma faaliyetlerinin ilerletilmesinde önemli olacaktır.

IGF hedefli tedavilerin immünoterapi ve gen terapisi de dahil olmak üzere sofistike kanser tedavisi yaklaşımlarıyla

birleştirilmesi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Tümör mikroçevresinin modifikasyonundaki işlevi de dahil olmak üzere IGF sisteminin ayırt edici özelliklerini kullanan yenilikçi yaklaşımlar, mevcut ilaçların etkinliğini artırabilir ve yeni terapötik paradigmaların oluşturulmasını kolaylaştırabilir.

IGF sistemi, kanser tedavisinde çok önemli bir hedeftir ve tedavi taktiklerini ve klinik sonuçları önemli ölçüde etkiler. IGF sinyalizasyonunun inceliklerini ve diğer yollarla bağlantılarını anlamak, direnci aşabilecek ve hasta sonuçlarını iyileştirebilecek etkili ilaçların formüle edilmesi için çok önemlidir. Sonraki araştırmalar, kanserin moleküler özelliklerini hesaba katan özel metodolojilere odaklanmalı, böylece yeni ve etkili IGF hedefli terapötiklerin geliştirilmesini kolaylaştırmalıdır.

Son Söz:

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, çeşitli malignitelerin oluşumu ve ilerlemesi için çok önemlidir. IGF-1 ve IGF-2, reseptörleri IGF-1R ve IGF-2R aracılığıyla hücre çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması gibi temel biyolojik

süreçleri yönetir (Dearth ve ark., 2011; Woźniak ve ark., 2015). Bu sistemin düzensizliği kanserlerde yaygın olarak tespit edilir ve tümör büyümesi ve metastazında artışa neden olur. Artan IGF-1 seviyeleri meme, prostat ve kolorektal kanser riskinin artmasıyla bağlantılıdır (Cevenini ve ark., 2018; Tsuchiya ve ark., 2013). IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri arasındaki etkileşim bu ilişkiyi karmaşıklştırmaktadır, çünkü bu proteinler IGF'lerin biyoyararlanımını düzenleyebilir ve tümör davranışını etkileyebilir (X.-E. Huang ve ark., 2014).

IGF sisteminin hedeflenmesi kanser tedavisi için olası bir terapötik strateji sunmaktadır. IGF-1R'yi hedef alan monoklonal antikorlar ve küçük moleküllu inhibitörler hem klinik öncesi hem de klinik ortamlarda etkinlik göstererek tümör büyümesinde azalma ve hasta sonuçlarında iyileşme sağlamıştır (Ireland ve ark., 2016; Rowlands ve ark., 2012). Bu hedefe yönelik ilaçların kemoterapi ve radyasyon da dahil olmak üzere mevcut tedavilerin etkinliğini artırma kapasitesi, kanser tedavisinin ilerleyen alanındaki önemlerini vurgulamaktadır (Limesand ve ark., 2013).

Klinik tedavide IGF sisteminin hedeflenmesine yönelik gelecekteki beklentiler, terapötik etkinliği artırırken hedef dışı

etkileri azaltan daha seçici ilaçların oluşturulmasını içermektedir. IGF hedefli ilaçların immünoterapi ve gen terapisi gibi diğer terapötik yöntemlerle kombinasyonu tedavi yanıtlarını iyileştirebilir ve direnç mekanizmalarını ele alabilir (Kim ve ark., 2011; Massoner ve ark., 2011). Ayrıca, IGF sinyalizasyonunun moleküler süreçlerine ilişkin daha fazla araştırma, bu ilaçların çeşitli hasta demografilerinde optimizasyonu için içgörüler sağlayacaktır.

IGF-1, IGF-2 ve reseptörlerini içeren IGF ailesi, yenilikçi terapötik yaklaşımların araştırılması için önemli bir alan oluşturmaktadır. IGF bağlayıcı proteinlerin işlevlerinin ve IGF'lerle etkileşimlerinin incelenmesi, hasta sınıflandırması için yeni tedavi hedeflerini ve biyobelirteçleri ortaya çıkarabilir (Baserga, 2012; Ławnicka ve ark., 2020). Ayrıca, farklı kanser türlerinde IGF sinyalinin farklı işlevlerinin anlaşılması, bireysel tümörlerin spesifik özelliklerini hedef alan özelleştirilmiş ilaçların oluşturulmasına rehberlik edebilir (H. Tang ve ark., 2013).

Kanser tedavisinde IGF sisteminin uygulanması, direncin üstesinden gelmek için esastır. İlaçlar nedeniyle IGF-1R'nin aşırı ekspresyonu, tümör sağkalımı ve çoğalmasında rol oynayan

birçok yolu aynı anda hedef alan teknikler gerektiren tedavi başarısızlığına neden olabilir (Fox ve ark., 2011; Ireland ve ark., 2018). IGF inhibitörlerini ek hedefli ilaçlarla birleştiren kombinasyon tedavisi, tedavi direncinin yönetimini geliştirebilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir (Alberobello ve ark., 2010).

Gelecekteki çalışmalar IGF sinyalizasyonu ve diğer kanserojen yollar arasındaki karmaşık ilişkileri netleştirmeyi amaçlamalıdır. IGF hedefli ilaçlara verilen yanıtları tahmin eden biyobelirteçlerin belirlenmesi, tedavinin özelleştirilmesi ve klinik sonuçların iyileştirilmesi için çok önemlidir (Engen ve ark., 2010; Q. Zhou ve ark., 2012). Ayrıca, IGF sisteminin tümör mikroçevresindeki işlevinin araştırılması, yeni terapötik hedefleri ve mevcut tedavilerin etkinliğini artırmanın yollarını ortaya çıkarabilir (Fu ve ark., 2016).

IGF ailesi, bireyselleştirilmiş kanser tedavisi için önemli bir umut vaat etmektedir. Doktorlar tümörleri IGF-1R ekspresyonu ve ilgili sinyal yolu aktivasyonu açısından değerlendirerek hangi hastaların IGF hedefli tedavilerden faydalanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirleyebilir (Guo ve ark., 2011; Zha ve Lackner, 2010). Bu özel yöntem,

tedavinin etkinliğini artırabilir ve gereksiz toksisiteyi azaltabilir, dolayısıyla daha iyi hasta sonuçları elde edilmesini sağlayabilir.

IGF sistemine odaklanan hedefe yönelik terapötik teknikler, birden fazla kanser türünde hem klinik hem de klinik öncesi ortamlarda potansiyel göstermiştir. Mevcut klinik çalışmalar, IGF-1R inhibitörlerinin geleneksel tedavilerle etkinliğini değerlendirmekte olup, ilk bulgular yanıt oranlarının ve sağkalımın arttığını göstermektedir. Bu bulgular, kanser tedavisinde uygulanabilir bir alternatif olarak IGF-hedefli ilaçların devam eden araştırmasını desteklemektedir.

IGF yollarının kombinasyon tedavisinde ileriye dönük olarak uygulanması umut verici bir araştırma alanıdır. IGF inhibitörlerinin ek hedefe yönelik ilaçlar veya kemoterapötiklerle entegre edilmesi, tedavi etkinliğini artırabilir ve direnç mekanizmalarını atlatabilir (Chaves ve Saif, 2011; Holly et al., 2019). Araştırmalar, IGF-1R inhibitörlerinin kemoterapi ile entegrasyonunun sinerjik faydalar sağlayabileceğini ve çeşitli kanser türlerinde hasta sonuçlarını iyileştirebileceğini göstermektedir.

IGF sisteminin hedeflenmesi, ileri onkoloji araştırmalarında çok önemli bir sınırı ifade etmektedir. IGF sinyal yolaklarına ilişkin kavrayışımız ilerledikçe, kanser tedavisini geliştirmek için bu kavrayışı kullanan yeni terapötik teknikler ortaya çıkacaktır. IGF hedefli tedavilerin klinik uygulamaya dahil edilmesi, etki ve direnç mekanizmalarının sürekli araştırılmasıyla birlikte, kanser tedavisinin ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için çok önemlidir.

IGF sistemi, kanser biyolojisinde tümör proliferasyonunu, canlılığını ve tedaviye direnci etkileyen çok önemli bir bileşendir. Bu sisteme odaklanmak, yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini kolaylaştıran mevcut araştırmalarla birlikte önemli terapötik beklentiler sunmaktadır. IGF hedefli ilaçların özelleştirilmiş kanser tedavisine entegre edilmesi, terapötik etkinliği artırabilir ve kanser sorunu olan kişiler için klinik sonuçları iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

- Alberobello, A. T., D'Esposito, V., Marasco, D., Doti, N., Ruvo, M., Bianco, R., Esposito, I., Fiory, F., Miele, C., Beguinot, F., & Formisano, P. (2010). Selective Disruption of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Signaling via Phosphoinositide-Dependent Kinase-1 Prevents the Protective Effect of IGF-1 on Human Cancer Cell Death. *Journal of Biological Chemistry*, 285(9), 6563–6572. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.097410>
- Aleksic, T., Chitnis, M. M., Perestenko, O. V., Gao, S., Thomas, P. H., Turner, G. D. H., Protheroe, A., Howarth, M., & Macaulay, V. M. (2010). Type 1 Insulin-Like Growth Factor Receptor Translocates to the Nucleus of Human Tumor Cells. *Cancer Research*, 70(16), 6412–6419. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0052>
- Alexandraki, K. I., Philippou, A., Boutzios, G., Theohari, I., Koutsilieris, M., Delladetsima, I., & Kaltsas, G. (2017). IGF-IEc Expression Is Increased in Secondary Compared to Primary Foci in Neuroendocrine Neoplasms. *Oncotarget*, 8(45), 79003–79011. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20743>

- Allard, J. B., & Duan, C. (2018). IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Frontiers in Endocrinology*, 9, 117. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>
- Annunziata, M., Granata, R., & Ghigo, E. (2011). *The IGF system*. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0227-z>
- Bayraktar, B. (2020). Endocrine system. In E. Taşkın, S. Kocahan (Eds.), *Physiology for Health Sciences* (S:239–270). Akademisyen Kitabevi.
- Bayraktar ve Bayraktar, (2019). Kanserde Sirkadiyen Ritim Ve Kortizol Sirkadiyen Ritim Fizyolojisinin İncelenmesi. In S. Çiftçi, M. Uslu, E. Hamarta, C. Arslan (Eds), *Bilim ve Teknoloji Araştırmaları 2019*. Çizgi Kitabevi Yayınları.
- Baek, J. H., Jang, J.-E., Kang, C., Chung, H., Kim, N. D., & Kim, K. (2000). Hypoxia-Induced VEGF Enhances Tumor Survivability via Suppression of Serum Deprivation-Induced Apoptosis. *Oncogene*, 19(40), 4621–4631. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203814>
- Baserga, R. (2012). The Decline and Fall of the IGF-I Receptor. *Journal of Cellular Physiology*, 228(4), 675–679. <https://doi.org/10.1002/jcp.24217>

- Becker, M. A., Hou, X., Harrington, S. C., Weroha, S. J., Gonzalez, S. E., Jacob, K. A., Carboni, J. M., Gottardis, M. M., & Haluska, P. (2012). IGF1R Ratio Confers Resistance to IGF Targeting and Correlates With Increased Invasion and Poor Outcome in Breast Tumors. *Clinical Cancer Research*, *18*(6), 1808–1817. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1806>
- Bergman, D., Halje, M., Nordin, M., & Engström, W. (2013). Insulin-Like Growth Factor 2 in Development and Disease: A Mini-Review. *Gerontology*, *59*(3), 240–249. <https://doi.org/10.1159/000343995>
- Bid, H. K., Zhan, J., Phelps, D. A., Kurmasheva, R. T., & Houghton, P. J. (2012). Potent Inhibition of Angiogenesis by the IGF-1 Receptor-Targeting Antibody SCH717454 Is Reversed by IGF-2. *Molecular Cancer Therapeutics*, *11*(3), 649–659. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-11-0575>
- Biswas, S., Ghosh, S., & Maitra, S. K. (2023). Role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) in the Regulation of Mitochondrial Bioenergetics in Zebrafish Oocytes: Lessons From in Vivo and in Vitro Investigations.

Frontiers in Cell and Developmental Biology, 11.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1202693>

Blyth, A., Ortiz, M., Merriman, A., Delaine, C., & Forbes, B. E.

(2022). Determinants of IGF-II Influencing Stability, Receptor Binding and Activation. *Scientific Reports*,

12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08467-8>

Bowers, L. W., Rossi, E. L., O'Flanagan, C. H., deGraffenried,

L. A., & Hursting, S. D. (2015). The Role of the Insulin/Igf System in Cancer: Lessons Learned From Clinical Trials

and the Energy Balance-Cancer Link. *Frontiers in Endocrinology*, 6.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00077>

Buck, E., Gokhale, P. C., Koujak, S., Brown, E. N., Eyzaguirre,

A., Tao, N., Rosenfeld-Franklin, M., Lerner, L., Chiu, M. I., Wild, R. A., Epstein, D., Pachter, J. A., & Miglarese,

M. (2010). Compensatory Insulin Receptor (IR) Activation on Inhibition of Insulin-Like Growth Factor-1

Receptor (IGF-1R): Rationale for Cotargeting IGF-1R and IR in Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(10),

2652–2664. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-10-0318>

- Buraschi, S., Morcavallo, A., Neill, T., Stefanello, M., Palladino, C., Xu, S.-Q., Belfiore, A., Iozzo, R. V., & Morrione, A. (2020). Discoidin Domain Receptor 1 Functionally Interacts With the IGF-I System in Bladder Cancer. *Matrix Biology Plus*, 6–7, 100022. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2020.100022>
- Cai, W., Ma, Y., Wang, J., Cao, N., Gao, J., Zhou, S., & Tang, X. (2023). IGF-1R Down Regulates the Sensitivity of Hepatocellular Carcinoma to Sorafenib Through the PI3K / Akt and RAS / Raf / ERK Signaling Pathways. *BMC Cancer*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10561-7>
- Carrasco-García, E., Martínez-Lacaci, I., Mayor-López, L., Tristante, E., Carballo-Santana, M., García-Morales, P., Ventero, M. P., Fuentes-Baile, M., Rodríguez-Lescure, Á., & Saceda, M. (2018). PDGFR and IGF-1R Inhibitors Induce a G2/M Arrest and Subsequent Cell Death in Human Glioblastoma Cell Lines. *Cells*, 7(9), 131. <https://doi.org/10.3390/cells7090131>
- Cevenini, A., Orrù, S., Mancini, A., Alfieri, A., Buono, P., & Imperlini, E. (2018). Molecular Signatures of the Insulin-

- Like Growth Factor 1-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast, Lung and Gastric Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2411. <https://doi.org/10.3390/ijms19082411>
- Chang, W., Lin, R., Yu, J., Chang, W.-Y., Fu, C.-Y., Lai, A. C., Yu, J., & Yu, A. L. (2013). The Expression and Significance of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Its Pathway on Breast Cancer Stem/Progenitors. *Breast Cancer Research*, 15(3). <https://doi.org/10.1186/bcr3423>
- Chaves, J., & Saif, M. W. (2011). IGF System in Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 22(3), 206–212. <https://doi.org/10.1097/cad.0b013e32834258a1>
- Chen, B., Zhang, L., Tang, J., Feng, X., Feng, Y., Liang, G., Wang, L., Feng, Y., Li, L., De Felici, M., Shi, Q., & Shen, W. (2013). Recovery of functional oocytes from cultured premeiotic germ cells after kidney capsule transplantation. *Stem Cells and Development*, 22(4), 567–580. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0436>
- Chen, J., Zhang, J., Xu, L., Xu, C., Chen, S., Yang, J., & Jiang, H. (2012). Inhibition of neointimal hyperplasia in the rat carotid artery injury model by a HMGB1 inhibitor.

Atherosclerosis, 224(2), 332–339.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.020>

Chen, T., Xiao, Q., Wang, X., Wang, Z., Hu, J., Zhang, Z., Gong, Z., & Chen, S. (2019). miR-16 Regulates Proliferation and Invasion of Lung Cancer Cells via the ERK/MAPK Signaling Pathway by Targeted Inhibition of MAPK Kinase 1 (MEK1). *Journal of International Medical Research*, 47(10), 5194–5204.
<https://doi.org/10.1177/0300060519856505>

Chen, Y., Jin, K., Long, X., Meng, Q., Deng, M., Fang, W., Li, J., Cai, H., & Chen, S. (2012). Insulin-Like Growth Factor-1 Boosts the Developing Process of Condylar Hyperplasia by Stimulating Chondrocytes Proliferation. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(4), 279–287.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.12.013>

Chen, Y. M., Qi, S., Perrino, S., Hashimoto, M., & Brodt, P. (2020). Targeting the IGF-Axis for Cancer Therapy: Development and Validation of an IGF-Trap as a Potential Drug. *Cells*, 9(5), 1098.
<https://doi.org/10.3390/cells9051098>

- Çelikel Taşci S. (2022). Yetişkin Nörolojik Bozukluklarda Covid 19 ve Beslenme. Sağlık Bilimleri Alanında Bilimsel Araştırmalar. İksad Yayınevi.
- Canbay YM., Çelikel Taşci S. (2022). Diyet Bileşenlerinin Bağırsak Mikrobiyotasına Etkisi. Sağlık Bilimleri Üzerine Akademik Araştırmalar. İksad Yayınevi.
- Göçmen H., Çelikel Taşci S. (2022). Otizm Spektrum Bozukluğu Beslenme Tedavisi. Sağlık Bilimleri Üzerine Akademik Araştırmalar. İksad Yayınevi.
- Dahlmann, M., Okhrimenko, A., Marcinkowski, P., Osterland, M., Herrmann, P., Smith, J., Heizmann, C. W., Schlag, P. M., & Stein, U. (2014). RAGE Mediates S100a4-Induced Cell Motility via MAPK/ERK and Hypoxia Signaling and Is a Prognostic Biomarker for Human Colorectal Cancer Metastasis. *Oncotarget*, 5(10), 3220–3233. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1908>
- Davaadelger, B., Perez, R. E., Zhou, Y., Duan, L., Gitelis, S., & Maki, C. G. (2017). The IGF-1R/AKT Pathway Has Opposing Effects on Nutlin-3a-Induced Apoptosis. *Cancer Biology & Therapy*, 18(11), 895–903. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1345397>

- Dearth, R. K., Kuiatse, I., Wang, Y. F., Liao, L., Hilsenbeck, S. G., Brown, P. H., Xu, J., & Lee, A. V. (2011). A Moderate Elevation of Circulating Levels of IGF-I Does Not Alter ErbB2 Induced Mammary Tumorigenesis. *BMC Cancer*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-377>
- Engen, W., O'Brien, T. E., Kelly, B., Do, J., Rillera, L., Stapleton, L. K., Youngren, J., & Anderson, M. O. (2010). Synthesis of Aryl-Heteroaryl Ureas (AHUs) Based on 4-Aminoquinoline and Their Evaluation Against the Insulin-Like Growth Factor Receptor (IGF-1R). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*(16), 5995–6005. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.071>
- Erkılıç, T. O., Bayraktar, B., Erkılıç, A. O., & Özcan, G. B. (2024). Determination of Salivary Cortisol Levels and Nutrition, Smoking and Physical Activity Status of University Students during the Exam Period. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, *14*(3), 594-604.
- Fernandez, M. C., Rayes, R. F., Ham, B., Wang, N., Milette, S., Illemann, M., Bird, N. C., Majeed, A. W., Xu, J., Kisselova, T., & Brodt, P. (2016). The Type I Insulin-Like Growth Factor Regulates the Liver Stromal Response to

- Metastatic Colon Carcinoma Cells. *Oncotarget*, 8(32), 52281–52293. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12595>
- Fox, E. M., Kuba, M. G., Miller, T. W., Davies, B. R., & Arteaga, C. L. (2013). Autocrine IGF-I/insulin Receptor Axis Compensates for Inhibition of AKT in ER-positive Breast Cancer Cells With Resistance to Estrogen Deprivation. *Breast Cancer Research*, 15(4). <https://doi.org/10.1186/bcr3449>
- Fox, E. M., Miller, T. W., Balko, J. M., Kuba, M. G., Sánchez, V., Smith, R. A., Liu, S., González-Angulo, A. M., Mills, G. B., Ye, F., Shyr, Y., Manning, H. C., Buck, E., & Arteaga, C. L. (2011). A Kinome-Wide Screen Identifies the Insulin/Igf-I Receptor Pathway as a Mechanism of Escape From Hormone Dependence in Breast Cancer. *Cancer Research*, 71(21), 6773–6784. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1295>
- Friedbichler, K., Hofmann, M. H., Kroeze, M., Ostermann, E., Lamche, H. R., Koessl, C., Borges, E., Pollak, M., Adolf, G. R., & Adam, P. J. (2014). Pharmacodynamic and Antineoplastic Activity of BI 836845, a Fully Human IGF Ligand-Neutralizing Antibody, and Mechanistic Rationale for Combination With Rapamycin. *Molecular Cancer*

Therapeutics, 13(2), 399–409.

<https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0598>

Fu, S., Tang, H., Liao, Y., Xu, Q., Liu, C.-H., Deng, Y., Wang, J., & Fu, X. (2016). Expression and Clinical Significance of Insulin-Like Growth Factor 1 in Lung Cancer Tissues and Perioperative Circulation From Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Current Oncology*, 23(1), 12–19. <https://doi.org/10.3747/co.23.2669>

Çelikel S. (2021). Zerdeçal ve Sağlık Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Alanında Akademik Araştırmalar. İksad Yayınevi.

Sefaoğlu, F. (2023a). Kızılcık (Cornus Mas L.)’Dan Gelen Şifa, B. Bayraktar, V.Gül içinde, Disiplinlerarası Bilimsel Çalışmalar (s. 65 -95). Ankara: İksad Yayınevi

Sefaoğlu, F. (2023b). Antikanserojenik Etkiye Sahip Lavanta (Lavandula officinalis) Bitkisinin İncelenmesi , B. Bayraktar, V.Gül içinde, Bilimleri Alanında Bilimsel Araştırmalar (s. 88 -114). Ankara: İksad Yayınevi

Gül, V., & Dinler, B. S. (2016). Kumru (Ordu) yöresinde doğal olarak yetişen bazı tıbbi ve aromatik bitkiler. Ziraat Fakültesi Dergisi, 11(1), 146-156.

- Groot, S. d., Charehbili, A., Hanneke W. M. van Laarhoven, Mooyaart, A. L., Dekker-Ensink, N. G., Ven, S. v. d., Janssen, L. G., Swen, J. J., Smit, V. T., Heijns, J. B., Kessels, L. W., Straaten, T. v. d., Böhringer, S., Gelderblom, H., Hoeven, J. J. M. v. d., Guchelaar, H., Pijl, H., & Kroep, J. R. (2016). Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Expression and IGF1R 3129G>T Polymorphism Are Associated With Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Results From the NEOZOTAC Trial (BOOG 2010-01). *Breast Cancer Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0663-3>
- Guo, J., Wang, X., Sun, H., Liu, H., & Yao, X. (2011). The Molecular Basis of IGF-II/IGF2R Recognition: A Combined Molecular Dynamics Simulation, Free-Energy Calculation and Computational Alanine Scanning Study. *Journal of Molecular Modeling*, 18(4), 1421–1430. <https://doi.org/10.1007/s00894-011-1159-4>
- Gül, V., Sefaoglu, F., Cetinkaya, H., & Dinler, B. S. (2024). The Effect of Different Doses of Salt Stress on Germination and Emergence in Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Seed

Treated with Pre-Salicylic Acid. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 67, e24240047.

Hede, M. S., Salimova, E., Piszczek, A., Perlas, E., Winn, N., Nastasi, T., & Rosenthal, N. (2012). E-Peptides Control Bioavailability of IGF-1. *PLOS ONE*, 7(12), e51152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051152>

Heskamp, S., Boerman, O. C., Molkenboer-Kuenen, J. D., Wauters, C., Strobbe, L. J. A., Mandigers, C., Bult, P., Oyen, W. J., Winette T.A. van der Graaf, & Hanneke W. M. van Laarhoven. (2015). Upregulation of IGF-1R Expression During Neoadjuvant Therapy Predicts Poor Outcome in Breast Cancer Patients. *Plos One*, 10(2), e0117745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117745>

Holly, J. M., Biernacka, K., & Perks, C. M. (2019). Systemic Metabolism, Its Regulators, and Cancer: Past Mistakes and Future Potential. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00065>

Hu, G., Wang, C., Hu, G., Wu, G., Zhang, C., Zhu, W., Chen, C., Gu, Y., Zhang, H., & Yang, Z. (2020). AZD3463, an IGF-1R Inhibitor, Suppresses Breast Cancer Metastasis to Bone via Modulation of the PI3K-Akt Pathway. *Annals of*

- Translational Medicine*, 8(6), 336–336.
<https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.110>
- Hua, H., Kong, Q., Yin, J., Zhang, J., & Jiang, Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: A challenge for cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 64.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00904-3>
- Huang, X.-E., Zhou, W., & Zhang, Y. F. (2014). Genetic Variations in the IGF-IGFR-IGFBP Axis Confer Susceptibility to Lung and Esophageal Cancer. *Genetics and Molecular Research*, 13(AOP).
<https://doi.org/10.4238/2014.january.24.17>
- Huang, Y., Tanimoto, K., Tanne, Y., Kamiya, T., Kunimatsu, R., Michida, M., Yoshioka, M., Yoshimi, Y., Kato, Y., & Tanne, K. (2010). Effects of Human Full-Length Amelogenin on the Proliferation of Human Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow. *Cell and Tissue Research*, 342(2), 205–212.
<https://doi.org/10.1007/s00441-010-1064-7>
- Huang, Y., Zou, Y., Lin, L., Ma, X., & Zheng, R. (2018). miR-101 Regulates the Cell Proliferation and Apoptosis in Diffuse Large B-cell Lymphoma by Targeting MEK1 via

- Regulation of the ERK/MAPK Signaling Pathway. *Oncology Reports*. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6821>
- Ireland, L., Santos, A., Ahmed, M. S., Rainer, C., Nielsen, S. R., Quaranta, V., Weyer-Czernilofsky, U., Engle, D. D., Pérez–Mancera, P. A., Coupland, S. E., Taktak, A., Bogenrieder, T., Tuveson, D. A., Campbell, F., Schmid, M. C., & Mielgo, A. (2016). Chemoresistance in Pancreatic Cancer Is Driven by Stroma-Derived Insulin-Like Growth Factors. *Cancer Research*, 76(23), 6851–6863. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-1201>
- Ireland, L., Santos, A., Campbell, F., Figueiredo, C. R., Hammond, D. E., Ellies, L. G., Weyer-Czernilofsky, U., Bogenrieder, T., Schmid, M. C., & Mielgo, A. (2018). Blockade of Insulin-Like Growth Factors Increases Efficacy of Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *Oncogene*, 37(15), 2022–2036. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0115-x>
- Jang, H. J., Hong, E. M., Park, S. W., Byun, H. W., Koh, D. H., Choi, M. H., Kae, S. H., & Liu, J. (2016). Statin Induces Apoptosis of Human Colon Cancer Cells and Downregulation of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor

- via Proapoptotic ERK Activation. *Oncology Letters*, 12(1), 250–256. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4569>
- Jin, M., Buck, E., & Mulvihill, M. J. (2013). Modulation of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor and Its Signaling Network for the Treatment of Cancer: Current Status and Future Perspectives. *Oncology Reviews*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.4081/oncol.2013.e3>
- Kim, W. Y., Kim, M. J., Moon, H., Yuan, P., Woo, J. K., Zhang, G., Suh, Y. A., Feng, L., Behrens, C., Pelt, C. S. V., Kang, H., Lee, J. J., Hong, W. K., Wistuba, I. I., & Lee, H. (2011). Differential Impacts of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3 (IGFBP-3) in Epithelial IGF-Induced Lung Cancer Development. *Endocrinology*, 152(6), 2164–2173. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0693>
- Kim, W. Y., Prudkin, L., Feng, L., Kim, E. S., Hennessy, B. T., Lee, J.-S., Lee, J., Glisson, B. S., Lippman, S. M., Wistuba, I. I., Hong, W. K., & Lee, H. (2012). Epidermal Growth Factor Receptor and K-Ras Mutations and Resistance of Lung Cancer to Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer*, 118(16), 3993–4003. <https://doi.org/10.1002/cncr.26656>

- Ławnicka, H., Motylewska, E., Borkowska, M., Kuzdak, K., Siejka, A., Świątosławski, J., Stępień, H., & Stępień, T. (2020). Elevated Serum Concentrations of IGF-1 and IGF-1R in Patients With Thyroid Cancers. *Biomedical Papers*, *164*(1), 77–83. <https://doi.org/10.5507/bp.2019.018>
- Lee, K.-C., Chen, Y., Lin, P., & Chuang, W.-L. (2018). Ursolic Acid-Induced Apoptosis via Regulation of the PI3K/Akt and MAPK Signaling Pathways in Huh-7 Cells. *Molecules*, *23*(8), 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules23082016>
- Li, H., Adachi, Y., Yamamoto, H., Min, Y., Ohashi, H., Masanori, Arimura, Y., Endo, T., Lee, C. T., Carbone, D. P., Imai, K., & Shinomura, Y. (2011). Insulin-like Growth Factor-I Receptor Blockade Reduces Tumor Angiogenesis and Enhances the Effects of Bevacizumab for a Human Gastric Cancer Cell Line, MKN45. *Cancer*, *117*(14), 3135–3147. <https://doi.org/10.1002/cncr.25893>
- Li, X., Liu, H., Wang, J., Qin, J., Bai, Z., Chi, B., Yan, W., & Xu, C. (2018). Curcumol Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis by Inhibiting IGF-1R/PI3K/Akt Signaling Pathway in Human Nasopharyngeal Carcinoma CNE-2

- Cells. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2214–2225.
<https://doi.org/10.1002/ptr.6158>
- Limesand, K. H., Chibly, A. M., & Fribley, A. M. (2013). Impact of Targeting Insulin-Like Growth Factor Signaling in Head and Neck Cancers. *Growth Hormone & Igf Research*, 23(5), 135–140.
<https://doi.org/10.1016/j.ghir.2013.06.001>
- Lin, S.-L., Lin, C.-Y., Lee, W., Teng, C.-F., Shyu, W.-C., & Jeng, L.-B. (2022). Mini Review: Molecular Interpretation of the IGF/IGF-1R Axis in Cancer Treatment and Stem Cells-Based Therapy in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/ijms231911781>
- Liu, G. X., Ma, S., Li, Y., Yu, Y., Zhou, Y., Lu, Y., Lin, J., Wang, Z., & Yu, J. (2018). Hsa-Let-7c Controls the Committed Differentiation of IGF-1-treated Mesenchymal Stem Cells Derived From Dental Pulp by Targeting IGF-1R via the MAPK Pathways. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(4), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0048-7>

- Liu, Q., Chen, L., Zhou, H., Yin, S., Liu, G., Liu, W., Cao, Y., & Cui, L. (2009). The Role of the Extracellular Signal-Related Kinase Signaling Pathway in Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells and in Adipogenic Transition Initiated by Dexamethasone. *Tissue Engineering Part A*, 15(11), 3487–3497. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0175>
- Lü, R., Wang, X., Chen, Z. F., Sun, D., Tian, X., & Fang, J. (2007). Inhibition of the Extracellular Signal-Regulated Kinase/Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Decreases DNA Methylation in Colon Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(16), 12249–12259. <https://doi.org/10.1074/jbc.m608525200>
- Lü, Z., Ding, L., Hong, H., Hoggard, J., Lü, Q., & Chen, Y. (2011). Claudin-7 Inhibits Human Lung Cancer Cell Migration and Invasion Through ERK/MAPK Signaling Pathway. *Experimental Cell Research*, 317(13), 1935–1946. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.05.019>
- Massoner, P., Rennau, M. L., Heidegger, I., Kloss-Brandstätter, A., Summerer, M., Reichhart, E., Schäfer, G., & Klocker, H. (2011). Expression of the IGF Axis Is Decreased in Local Prostate Cancer but Enhanced After Benign Prostate

- Epithelial Differentiation and TGF- β Treatment. *American Journal of Pathology*, 179(6), 2905–2919.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.08.026>
- Matsuda, N., Horikawa, M., Watanabe, M., Kitagawa, S., Kudo, Y., & Takata, T. (2002). Possible Involvement of Extracellular Signal-regulated Kinases 1/2 in Mitogenic Response of Periodontal Ligament Cells to Enamel Matrix Derivative. *European Journal of Oral Sciences*, 110(6), 439–444.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.21340.x>
- Morrione, A., Neill, T., & Iozzo, R. V. (2013). Dichotomy of Decorin Activity on the Insulin-like Growth Factor-I System. *Febs Journal*, 280(10), 2138–2149.
<https://doi.org/10.1111/febs.12149>
- Mu, L., Tuck, D., Katsaros, D., Lu, L., Schulz, V. P., Perincheri, S., Menato, G., Sarchi, L., Harris, L. N., & Yu, H. (2012). Favorable Outcome Associated With an IGF-1 Ligand Signature in Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133(1), 321–331.
<https://doi.org/10.1007/s10549-012-1952-5>
- Niu, M., Klingler-Hoffmann, M., Brazzatti, J., Forbes, B. E., Akekawatchai, C., Hoffmann, P., & McColl, S. R. (2013).

- Comparative Proteomic Analysis Implicates eEF2 as a Novel Target of PI3K γ in the MDA-MB-231 Metastatic Breast Cancer Cell Line. *Proteome Science*, 11(1).
<https://doi.org/10.1186/1477-5956-11-4>
- Niu, X., Fink, C., Kallsen, K., Mincheva, V., Franzenburg, S., Prange, R., Bossen, J., Heine, H., & Roeder, T. (2020). *Maintaining Structural and Functional Homeostasis of TheDrosophilarespiratory Epithelia Requires Stress-Modulated JAK/STAT Activity*.
<https://doi.org/10.1101/2020.06.19.160929>
- Obr, A. E., Chang, Y.-J., Ciliento, V., Lemenze, A., Maingrette, K., Bulatowicz, J. J., Shang, Q., Gallagher, E. J., & Wood, T. L. (2021). *Breast Tumor Insulin-Like Growth Factor Receptor Regulates Cell Adhesion and Metastasis: Alignment of Mouse Single Cell and Human Breast Cancer Transcriptomics*.
<https://doi.org/10.1101/2021.08.31.458283>
- Ohashi, K., Mukobata, S., Utoh, R., Yamashita, S., Masuda, T., Sakai, H., & Okano, T. (2011). Production of Islet Cell Sheets Using Cryopreserved Islet Cells. *Transplantation Proceedings*, 43(9), 3188–3191.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.10.027>

- Paksoy, Z. (2022a). Rasyon ve Reprodüksiyon. In: Tarım ve hayvancılık alanında akademik araştırmalar, Editör: Bayraktar B. s. 53-92. Iksad Publications, Ankara.
- Perks, C. M. (2023). Role of the Insulin-Like Growth Factor (IGF) Axis in Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16969. <https://doi.org/10.3390/ijms242316969>
- Plant, H., Kashyap, A. S., Manton, K. J., Hollier, B. G., Hurst, C., Stein, S., Francis, G., Beadle, G., Upton, Z., & Leavesley, D. I. (2014). Differential Subcellular and Extracellular Localisations of Proteins Required for Insulin-Like Growth Factor- And Extracellular Matrix- Induced Signalling Events in Breast Cancer Progression. *BMC Cancer*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-627>
- Rajaram, S., Baylink, D. J., & Mohan, S. (1997). Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in Serum and Other Biological Fluids: Regulation and Functions*. *Endocrine Reviews*, 18(6), 801–831. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0321>
- Rowlands, M., Holly, J. M. P., Gunnell, D., Donovan, J., Lane, J. A., Hamdy, F. C., Neal, D. E., Oliver, S., Smith, G. D.,

- & Martin, R. M. (2012). Circulating Insulin-Like Growth Factors and IGF-Binding Proteins in PSA-Detected Prostate Cancer: The Large Case–Control Study ProtecT. *Cancer Research*, 72(2), 503–515. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-1601>
- Paksoy, Z. (2022b). Beslenmenin metabolik ve reproduktif etkileri. In: Sağlık bilimleri üzerine akademik araştırmalar, Editör: Bayraktar B. s. 185-210. Iksad Publications, Ankara.
- Schayek, H., Seti, H., Greenberg, N. M., Sun, S., Werner, H., & Plymate, S. R. (2010). Differential Regulation of Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Gene Expression by Wild Type and Mutant Androgen Receptor in Prostate Cancer Cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 323(2), 239–245. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.017>
- Shang, J., Fan, X., & Liu, H. (2015). The Role of Mechano-Growth Factor E Peptide in the Regulation of Osteosarcoma. *Oncology Letters*, 10(2), 697–704. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3339>
- Shi, H., Fang, W., Liu, M., & Fu, D. (2017). Complement Component 1, Q Subcomponent Binding Protein (C1QBP) in Lipid Rafts Mediates Hepatic Metastasis of

- Pancreatic Cancer by Regulating IGF-1/IGF-1R Signaling. *International Journal of Cancer*, 141(7), 1389–1401. <https://doi.org/10.1002/ijc.30831>
- Shilo, A., Hur, V. B., Denichenko, P., Stein, I., Pikarsky, E., Rauch, J., Kölch, W., Zender, L., & Karni, R. (2014). Splicing Factor hnRNP A2 Activates the Ras-Mapk-Erk Pathway by Controlling a-Raf Splicing in Hepatocellular Carcinoma Development. *Rna*, 20(4), 505–515. <https://doi.org/10.1261/rna.042259.113>
- Shin, S., Gong, G., Lee, H. J., Kang, J., Bae, Y. K., Lee, A., Cho, E. Y., Lee, J. S., Suh, K. S., Lee, D. W., & Jung, W. H. (2014). Positive Expression of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Is Associated With a Positive Hormone Receptor Status and a Favorable Prognosis in Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*, 17(2), 113. <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.2.113>
- Paksoy, Z. (2022c). Temel besin maddelerinin üreme üzerine etkileri. In: Sağlık bilimleri alanında bilimsel araştırmalar, Editörler: Bayraktar B, Çelikel Taşcı S. s. 143-171. Iksad Publications, Ankara.
- Shrestha, Y., Schafer, E. J., Boehm, J. S., Thomas, S. R., He, F., Du, J., Wang, S., Barretina, J., Weir, B. A., Zhao, J. J.,

- Polyák, K., Golub, T. R., Beroukhim, R., & Hahn, W. C. (2011). PAK1 Is a Breast Cancer Oncogene That Coordinately Activates MAPK and MET Signaling. *Oncogene*, 31(29), 3397–3408. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.515>
- Smolensky, D., Rathore, K., & Cekanova, M. (2015). Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor Induces Chemosensitivity to a Novel Derivative of Doxorubicin, AD198 Chemotherapy in Human Bladder Cancer Cells in Vitro. *BMC Cancer*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1930-5>
- Solarek, W., Koper, M., Lewicki, S., Szczylik, C., & Czarnecka, A. M. (2019). Insulin and Insulin-Like Growth Factors Act as Renal Cell Cancer Intratumoral Regulators. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 13(3), 381–394. <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00512-y>
- Song, J., Hao, L., Zeng, X., Yang, R., Qiao, S., Wang, C., Yu, H., Wang, S., Jiao, Y., Jia, H., Liu, S., & Zhang, Y. (2022). A Novel miRNA Y-56 Targeting IGF-1R Mediates the Proliferation of Porcine Skeletal Muscle Satellite Cells Through AKT and ERK Pathways. *Frontiers in*

- Veterinary Science*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.754435>
- Soni, U. K. (2023). IGF-1R Targeting in Cancer – Does Sub-Cellular Localization Matter? *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 42(1).
<https://doi.org/10.1186/s13046-023-02850-7>
- Stoeltzing, O., Liu, W., Reinmuth, N., Fan, F., Parikh, A. A., Bucana, C. D., Evans, D. B., Semenza, G. L., & Ellis, L. M. (2003). Regulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α , Vascular Endothelial Growth Factor, and Angiogenesis by an Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Autocrine Loop in Human Pancreatic Cancer. *American Journal of Pathology*, 163(3), 1001–1011.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63460-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63460-8)
- Subramani, R., Camacho, F., Levin, C., Flores, K. G., Clift, A., Galvez, A., Terres, M., Rivera, S., Kolli, S. N., Dodderer, J. K., Miranda, M., Rodríguez, A., Pedroza, D. A., Chatterjee, A., & Lakshmanaswamy, R. (2018). FOXC1 Plays a Crucial Role in the Growth of Pancreatic Cancer. *Oncogenesis*, 7(7). <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0061-7>

- Subramani, R., Lopez-Valdez, R., Arumugam, A., Nandy, S., Boopalan, T., & Lakshmanaswamy, R. (2014). Targeting Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Inhibits Pancreatic Cancer Growth and Metastasis. *Plos One*, 9(5), e97016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097016>
- Sun, R., Liu, F., Wu, X. D., Wang, L., Wang, P., & Zhang, C. (2019). SKA3 Up-Regulation Promotes Lung Adenocarcinoma Growth and Is a Predictor of Poor Prognosis. *Open Life Sciences*, 14(1), 392–399. <https://doi.org/10.1515/biol-2019-0044>
- Sun, Y., Zheng, S., Torossian, A., Speirs, C. K., Schleicher, S. M., Giacalone, N. J., Carbone, D. P., Zhao, Z., & Lü, B. (2012). Role of Insulin-Like Growth Factor-1 Signaling Pathway in Cisplatin-Resistant Lung Cancer Cells. *International Journal of Radiation Oncology*biology*physics*, 82(3), e563–e572. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1999>
- Suzuki, H., Roa, J. C., Kawamoto, T., Ishige, K., Wistuba, I. I., Li, D., Thomas, M. B., & Shoda, J. (2015). Expression of Insulin-Like Growth Factor I Receptor as a Biomarker for Predicting Prognosis in Biliary Tract Cancer Patients.

- Molecular and Clinical Oncology*, 3(3), 464–470.
<https://doi.org/10.3892/mco.2015.515>
- Tang, H., Liao, Y., Xu, L., Zhang, C., Liu, Z., Deng, Y., Jiang, Z., Fu, S., Chen, Z., & Zhou, S. (2013). Estrogen and Insulin-like Growth Factor 1 Synergistically Promote the Development of Lung Adenocarcinoma in Mice. *International Journal of Cancer*, 133(10), 2473–2482.
<https://doi.org/10.1002/ijc.28262>
- Tang, J., Chen, Z., Wang, Q., Hao, W., Gao, W., & Xu, H. (2021). hnRNPA2B1 Promotes Colon Cancer Progression via the MAPK Pathway. *Frontiers in Genetics*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.666451>
- Topalak, Ö., F, U. K., Ulukus, C., & Küpelioglu, A. (2014). Value of Expression of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor in Gastric Adenocarcinomas and Normal Gastric Tissues. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 25(2), 141–146. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.4496>
- Tovar, V., Alsinet, C., Villanueva, A., Hoshida, Y., Chiang, D. Y., Solé, M., Thung, S. N., Moyano, S., Toffanin, S., Mínguez, B., Cabellos, L., Peix, J., Schwartz, M., Mazzaferro, V., Bruix, J., & Llovet, J. M. (2010). IGF Activation in a Molecular Subclass of Hepatocellular

- Carcinoma and Pre-Clinical Efficacy of IGF-1R Blockage. *Journal of Hepatology*, 52(4), 550–559. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.015>
- Trojan, J. (2019). *Oncoproteins Targeting: Antibodies, Antisense, Triple-Helix. Case of Anti IGF-I Cancer Immunogene Therapy*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82548>
- Tsuchiya, N., Narita, S., Inoue, T., Saito, M., Numakura, K., Huang, M., Hatakeyama, S., Satoh, S., Saito, S., Ohyama, C., Arai, Y., Ogawa, O., & Habuchi, T. (2013). Insulin-Like Growth Factor-1 Genotypes and Haplotypes Influence the Survival of Prostate Cancer Patients With Bone Metastasis at Initial Diagnosis. *BMC Cancer*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-150>
- Turney, B., Turner, G. D. H., Brewster, S., & Macaulay, V. M. (2010). Serial Analysis of Resected Prostate Cancer Suggests Up-regulation of Type 1 IGF Receptor With Disease Progression. *British Journal of Urology*, 107(9), 1488–1499. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09556.x>
- Vanamala, J., Reddivari, L., Radhakrishnan, S., & Tarver, C. (2010). Resveratrol Suppresses IGF-1 Induced Human

- Colon Cancer Cell Proliferation and Elevates Apoptosis via Suppression of IGF-1R/Wnt and Activation of P53 Signaling Pathways. *BMC Cancer*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-238>
- Wang, B., Sun, F., Dong, N., Sun, Z., Diao, Y., Cheng, Z., Sun, J., Yang, Y., & Jiang, D. (2014). MicroRNA-7 Directly Targets Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor to Inhibit Cellular Growth and Glucose Metabolism in Gliomas. *Diagnostic Pathology*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0211-y>
- Wang, G., & Han, X. (2012). CD9 Modulates Proliferation of Human Glioblastoma Cells via Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Molecular Medicine Reports*, 12(1), 1381–1386. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3466>
- Wang, K., & Zhu, Y. (2017a). Dexmedetomidine Protects Against Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation Injury-Induced Apoptosis via the P38 MAPK/ERK Signalling Pathway. *Journal of International Medical Research*, 46(2), 675–686. <https://doi.org/10.1177/0300060517734460>
- Wang, K., & Zhu, Y. (2017b). Dexmedetomidine Protects Against Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation

Injury-Induced Apoptosis via the P38 MAPK/ERK Signalling Pathway. *Journal of International Medical Research*, 46(2), 675–686.
<https://doi.org/10.1177/0300060517734460>

Wang, Y., Lipari, P., Wang, X., Hailey, J., Liang, L., Ramos, R., Liu, M., Pachter, J. A., Bishop, W. R., & Yan, W. (2010). A Fully Human Insulin-Like Growth Factor-I Receptor Antibody SCH 717454 (Robatumumab) Has Antitumor Activity as a Single Agent and in Combination With Cytotoxics in Pediatric Tumor Xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics*, 9(2), 410–418.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-09-0555>

Wang, Y., Zhang, D., Zhang, Y., Ni, N., Tang, Z., Bai, Z., Shen, B., Sun, H., & Gu, P. (2018). Insulin-Like Growth Factor-1 Regulation of Retinal Progenitor Cell Proliferation and Differentiation. *Cell Cycle*, 17(4), 515–526.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1431594>

Waters, J. A., Urbano, I., Robinson, M., & House, C. D. (2022). Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 5: Diverse Roles in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1052457>

- Werner, H. (2023). The IGF1 Signaling Pathway: From Basic Concepts to Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14882. <https://doi.org/10.3390/ijms241914882>
- Whelan, J. T., Hollis, S., Seok, D., Asch, A. S., & Lee, M. (2011). Post-transcriptional Regulation of the Ras-ERK/Mapk Signaling Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, 227(3), 1235–1241. <https://doi.org/10.1002/jcp.22899>
- Woźniak, M., Duś-Szachniewicz, K., & Ziólkowski, P. (2015). Insulin-Like Growth Factor-2 Is Induced Following 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy in SW620 Human Colon Cancer Cell Line. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 23615–23629. <https://doi.org/10.3390/ijms161023615>
- Xie, Y., Wang, J., Ji, M., Zhang, Y., Zheng, P., Zhang, Y., Wen, J., & Shi, H. (2014). Regulation of Insulin-Like Growth Factor Signaling by Metformin in Endometrial Cancer Cells. *Oncology Letters*, 8(5), 1993–1999. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2466>
- Xu, C., Zheng, B., Pei, J., Shen, S., & Wang, J. (2016). Embelin Induces Apoptosis of Human Gastric Carcinoma Through

- Inhibition of P38 MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *Molecular Medicine Reports*, 14(1), 307–312. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5232>
- Xu, Q., Jiang, Y., Yin, Y., Li, Q., He, J., Yi, J., Yan, Q., Qian, X., Li, W., Lü, B., Peiper, S., Jiang, B., & Liu, L. (2012). A Regulatory Circuit of miR-148a/152 and DNMT1 in Modulating Cell Transformation and Tumor Angiogenesis Through IGF-IR and IRS1. *Journal of Molecular Cell Biology*, 5(1), 3–13. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs049>
- Yammani, R. R., & Loeser, R. F. (2012). Extracellular Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT/visfatin) Inhibits Insulin-Like Growth Factor-1 Signaling and Proteoglycan Synthesis in Human Articular Chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/ar3705>
- Yee, D. (2018). 40 YEARS OF IGF1: Anti-Insulin-Like Growth Factor Therapy in Breast Cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*, 61(1), T61–T68. <https://doi.org/10.1530/jme-17-0261>
- Yoshimi, Y., Kunimatsu, R., Hirose, N., Awada, T., Miyauchi, M., Takata, T., Li, W., Zhu, L., DenBesten, P., Tanne, K., & Tanimoto, K. (2016). Effects of C-Terminal

- Amelogenin Peptide on Proliferation of Human Cementoblast Lineage Cells. *Journal of Periodontology*, 87(7), 820–827. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150507>
- Yu, Y., Mu, J., Fan, Z., Lei, G., Yan, M., Wang, S., Tang, C., Wang, Z., Yu, J., & Zhang, G. (2012). Insulin-Like Growth Factor 1 Enhances the Proliferation and Osteogenic Differentiation of Human Periodontal Ligament Stem Cells via ERK and JNK MAPK Pathways. *Histochemistry and Cell Biology*, 137(4), 513–525. <https://doi.org/10.1007/s00418-011-0908-x>
- Zha, J., & Lackner, M. R. (2010). Targeting the Insulin-Like Growth Factor Receptor-1r Pathway for Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, 16(9), 2512–2517. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-2232>
- Zhang, M., Fan, L., Lin, D., Zhang, M., & Zhang, N. (2022). Association of low dose p-phenylenediamine exposure with alterations of pulmonary function, pruritus and health-related quality of life in hair dye factory workers: A cross-sectional study. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1784163/v1>
- Zhou, F.-M., Huang, Y., Tian, T., Li, X., & Tang, Y.-B. (2018). Knockdown of Chloride Channel-3 Inhibits Breast Cancer

- Growth In Vitro and In Vivo. *Journal of Breast Cancer*, 21(2), 103. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.2.103>
- Zhou, Q., Mao, Y., Jiang, W., Chen, Y., Huang, R.-Y., Zhou, X.-B., Wang, Y.-F., Shi, Z., Wang, Z., & Huang, R. (2012). Development of IGF Signaling Antibody Arrays for the Identification of Hepatocellular Carcinoma Biomarkers. *Plos One*, 7(10), e46851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046851>
- Zhu, H., Wang, J., & Xue, Y. (2015). S100P Regulates Trophoblast-Like Cell Proliferation via P38 MAPK Pathway. *Gynecological Endocrinology*, 31(10), 796–800. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1069268>
- Zyczynski, L. E., McHugh, J. B., Gribbin, T., & Schuetze, S. M. (2015). Alveolar Rhabdomyosarcoma in a 69-Year-Old Woman Receiving Glucagon-Like Peptide-2 Therapy. *Case Reports in Oncological Medicine*, 2015, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/107479>

BÖLÜM 2

ADENOZİN VE ADENOZİN ANALOGLARININ ANTİ-KANSER TEDAVİDEKİ ROLÜ: MEKANİZMALAR VE KLİNİK YAKLAŞIMLAR

Naz DİZEÇİ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14545218>

² Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara/Türkiye, E-mail: naz.dizeci@ankaramedipol.edu.tr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7366-1569>

GİRİŞ

Kanser, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen karmaşık bir hastalıktır. Sayısız tedavi yöntemi mevcut olmasına rağmen, kanseri tamamen tedavi etmek ve ortadan kaldırmak zordur. Bunun başlıca nedenlerinden biri, kanser hücrelerinin tedavilere karşı direnç geliştirmesidir. Kanser tedavisinde kullanılan mevcut kemoterapötik yöntemlerin önemli bir bölümü, özellikle doğal purin veya pirimidin nükleozidlerini taklit ederek metabolik ve düzenleyici yolları bozan değiştirilmiş nükleozid analoglarını içeren antimetabolitlerin kullanımını içerir (Vodenkova ve Ark., 2020).

Nükleozidler ve nükleotitler, DNA ve RNA sentezi, hücre sinyalleşmesi, enzim düzenlemesi ve metabolizması gibi çeşitli hücresel süreçlerde yer alan endojen bileşiklerdir. Nükleozid ve nükleotit analogları ise, fizyolojik muadillerini taklit etmek, hücresel metabolizmayı hedeflemek ve DNA ile RNA'ya entegre edilerek hücre bölünmesi ve viral replikasyonu engellemek amacıyla geliştirilmiş, sentetik ve kimyasal olarak modifiye edilmiş bileşiklerdir. Bu moleküller, nükleozid taşıyıcıları tarafından hücre içine alınabilir ve ardından mono-, di- ve trifosfat formlarına fosforile edilerek DNA/RNA sentezi

ve onarımı süreçlerine müdahale edebilir. Örneğin, zincir sonlandırıcılar veya ribonükleotid redüktaz inhibitörleri olarak görev yapabilirler (Jordheim ve Ark., 2013; Mahmoud ve Ark., 2018). Diğer önemli etki mekanizmaları arasında ise, DNA düzenleyici proteinlerinin, örneğin DNA metiltransferazın, inhibe edilerek epigenetik düzenlemenin sağlanması yer alır (Kataev ve Ark., 2021).

Nükleozid analoglarının terapötik kullanımı birtakım zorluklar barındırır. Hücre içine zayıf alım, aktif trifosfat metabolitlerine dönüşümdeki düşük verim, hızlı bozulma veya eliminasyon ve bazı hücre türlerinde direnç profillerinin gelişimi bu zorluklardan birkaçıdır (Wang ve Ark., 2022). Bu nedenle, bu gruptaki moleküllerin sınırlamalarını aşarak yeni tedavi seçenekleri sunabilecek yeni nesil nükleozid analoglarının geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Antimetabolit sınıfına ait bu moleküller, geçmişten günümüze antiviral (Jordheim ve Ark., 2013; Kataev ve Garifullin, 2021) ve daha yakın zamanda antibakteriyel ajanlar (Wang ve Ark., 2022) olarak önemli bir kullanım geçmişine sahiptir. Bu nedenle, nükleozid analoglarının geliştirilmesi, bu bileşik sınıfı ile terapötik tedaviler arasında simbiyotik bir ilişki sunmaktadır.

Nükleozid Analoglarının Etki Mekanizmaları

Halihazırda kullanılan terapötik nükleozid ve nükleotit analogları, endojen nükleozid veya nükleotitlerin metabolik yollarını hedef alarak antimetabolit olarak işlev görmektedir. Bu analoglar, belirli nükleozid taşıyıcıları aracılığıyla hücrelere alınır. Artan kanıtlar, organik anyon ve katyon taşıyıcılarının yanı sıra peptid taşıyıcılarının da bazı antiviral analogların hücresel alımında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Hücre içinde bu ilaçlar, sırasıyla nükleozid kinaz, nükleozid monofosfat kinaz ve son olarak nükleozid difosfat kinaz, kreatin kinaz veya 3-fosfoglisarat kinaz tarafından fosforilasyona uğrar. Bu süreç sonunda, hücrede di- ve trifosforile nükleozid analoglarının birikimi gerçekleşir ve bu mekanizma, özellikle kanserli ya da virüsle enfekte hücrelerde etkinlik gösterir (Wang ve Ark., 2022; Hrubá ve Ark., 2023). Bazı DNA virüsleri, özellikle herpesvirüs tarafından enfekte edilmiş hücrelerde, timidin fosforilasyonunun birinci ve ikinci adımları virüs kaynaklı bir timidin kinaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Herpesvirüs timidin kinazlarının substrat özgüllüğü, memeli timidin kinazlarına göre daha geniştir ve bu farklılık, nükleozid ve nükleotit analoglarının anti-herpes ajanları olarak seçici

etkisinin temelini oluşturur. Bu ilaçların aktif formları mono-, di- ve trifosforile nükleozidlerdir ve etkilerini, viral ya da insan polimerazlarını veya ribonükleotid redüktaz gibi hücre içi enzimleri inhibe ederek ya da yeni sentezlenen DNA ve RNA'ya entegre olarak gösterirler. Nükleozid ve nükleotit analoglarının DNA'ya entegrasyonu, zincir uzamasının durmasına, viral nesilde mutasyon birikimine veya apoptozun indüklenmesine yol açabilir (Jordheim ve Ark., 2013; Mahmoud ve Ark., 2018).

Günümüzde kullanılan bileşiklerin etki mekanizmalarını derinlemesine anlamak, yeni bileşiklerin geliştirilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Bu bilgiler, membran taşıyıcılarına veya aktifleyici kinazlara bağımlı olmayan ve yıkıma karşı daha dirençli bileşiklerin tasarlanmasına olanak tanımıştır. Ayrıca, bu bileşiklerin etki mekanizmalarının daha iyi kavranması, farklı veya tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip ilaçlarla nükleozid ve nükleotit analoglarının sinerjik kombinasyonlarının sistematik bir şekilde geliştirilmesine de katkı sağlayacaktır.

Adenozin ve Adenozin Analogları

Adenozin, insan hücrelerinde bulunan endojen bir purin nükleozididir (Kumar, 2013) ve enerji metabolizmasında önemli bir rol oynar. Son yıllarda, kanserle mücadelede etkinlik gösterdiği belirlenen birçok adenozin analogu, örneğin kladribin, fludarabin ve klofarabin gibi ilaçlar, klinik denemelere dahil edilmiştir. Adenozin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olarak listelenmemekle birlikte, adenozin analogları olan akadesin, klofarabin ve fludarabin fosfat gibi bileşikler kanser tedavisi için pazarlanmaktadır; ancak ana kullanım alanları sınırlıdır. Bu nedenle, bu bileşiklerin kanser tedavisindeki potansiyel etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılması gereklidir. Örneğin, akadesin, nüks eden veya refrakter kronik lenfositik lösemi hastalarında başarıyla onaylanmıştır (Van Den Neste ve Ark., 2013). Rituksimab ile kombinasyonu, lenfoma üzerinde sitotoksik bir etki göstererek, bu hastalarda klinik değerlendirmeleri desteklemiştir (Montraveta ve Ark., 2015). Bununla birlikte, akadesinin yüksek dozları, miyelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi hastalarında ciddi böbrek yan etkilerine yol açabilmektedir (Cluzeau ve Ark., 2019).

Klofarabin, kladribin ve fludarabinden sonra, ekstremedüller toksisiteyi önlemek ve daha yüksek verim elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. Klinik denemelerde, klofarabin, hematolojik tümörler ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. DNA sentezini doğrudan inhibe eder, RNA redüktazını engeller ve apoptozu tetikler (Zhenchuk ve Ark., 2009). Bir Faz III denemesinde, klofarabin, çocukluk dönemi akut myeloid lösemisi için remisyon indüksiyon tedavisi olarak antrasiklinler ve etoposid yerine kullanılmıştır (Rubnitz ve Ark., 2019). Ayrıca, klofarabin, lenfomalar üzerinde onaylanmış etkinliğiyle Faz I çalışmasında iyi tolere edilmiştir (Abramson ve Ark., 2013). Fludarabin fosfat, klinik açıdan etkili olup, daha önce tedavi edilmemiş B hücreli CLL hastalarında genellikle iyi tolere edilmiştir. Oral fludarabin fosfat, intravenöz formülasyonu ile benzer klinik etkinlik ve güvenlik profili göstermektedir (Rossi ve Ark., 2004). Bir Faz II çalışmasında, fludarabin fosfat, non-Hodgkin lenfomasının birincil tedavisinde etkinlik göstermiştir (Solal-Celigny ve Ark., 1996).

Adenozin ve Analoglarının Antikanser Mekanizmaları

Adenozin, çeşitli kanser hücre hatlarında apoptozu tetiklemektedir. Öte yandan, adenosin analogları potansiyel

antikanser ilaç adayları olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Genel olarak, adenosin ve analogları, antikanser etkilerini büyük ölçüde intrinsik ve ekstrinsik yollar aracılığıyla ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, serumda bulunan adenosinle ilişkili hidrolazlar, bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini önemli ölçüde etkilemektedir (Wu ve Ark., 2012; Tsuchiya ve Nishizaki, 2015).

İntrinsik yollar, adenosin ve analoglarının hücrelere doğrudan alınıp, adenosin reseptörüne bağımlı olmayan antikanser aktiviteleri indüklediği mekanizmaları içermektedir (Saito ve Ark., 2010). Bu yollar arasında apoptoz, DNA hasarı, hücre döngüsü durması, otofaji, anti-anjiyogenez ve anti-metastatik yollar yer almaktadır.

DNA hasar yanıtı mekanizmalarının moleküler düzeyde anlaşılması, onkolojide yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlamıştır (Carrassa ve Damia, 2017). Adenozin, uzamış DNA hasar yanıtının biyobelirteçleri olan fosfor- γ H2AX, fosfo-checkpoint kinaz 2 (pCHK2) ve fosfo-meme kanseri tür 1 (pBRCA1) seviyelerini artırmaktadır (Yang ve Ark.,2013). Çoğu adenosin analogu, antikanser etkilerini DNA sentezini inhibe ederek göstermektedir. Bu analoglar

arasında klofarabin (Zhenchuk ve Ark., 2009), kladribin, kordisepsin, fludarabin, fludarabin fosfat, pentostatin ve 8-Cl-Ado yer almaktadır (Lee ve Ark., 2012; Song ve Ark., 2016). Ayrıca klofarabin, kanser hücrelerini RNA redüktazı inhibe ederek baskılamaktadır (Zhenchuk ve Ark., 2009). Kladribin ve 8-Cl-Ado gibi bileşikler ise RNA'ya bağlanarak RNA transkripsiyonunu inhibe etmekte ve kanser büyümesini engellemektedir (Mazur ve Ark., 2013).

Apoptoz, çok hücreli organizmaların gelişiminde ve homeostazının korunmasında kritik bir rol oynar. Apoptozda yer alan intrinsik yollar, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum (ER) yollarını içerir (Xu ve Ark., 2016). Adenozin, insan farinks skuamöz karsinom FaDu hücrelerinde fosfoinositit 3-kinaz (PI3K)/Akt/mTOR sinyal yolağı aracılığıyla kaspaz-3 ve kaspaz-9'u aktive etmektedir (Choi ve Ark., 2018). Ayrıca, promiyelositik lösemi HL-60 hücrelerinde mitokondriden sitokrom c salınımını artırırken, B hücre lenfoma 2 (Bcl-2)-ilişkili X (Bax) seviyelerini yükselterek kaspaz kaskadını tetiklemektedir (Kang ve Ark., 2001). Benzer şekilde, birçok adenosin analogu da mitokondriyal yol üzerinden kanser hücrelerini yok etmektedir. Örneğin, akadesin ve kordisepsin

(Zhang ve Ark., 2018), mitokondriyal membran potansiyelini düşürmekte, kaspaz-3, kaspaz-9 ve PARP'nin aktif formlarını artırmakta ve antiapoptotik Bcl-2 proteininin seviyesini azaltmaktadır. Bunun yanında, adenosin ve analogları, kordisepsin ve 8-Cl-Ado gibi, reaktif oksijen türlerini (ROS) artırarak kanser hücrelerinde mitokondriyal apoptozu indüklemektedir (Ma ve Ark., 2014; Zheng ve Ark., 2020). Ayrıca, adenosin, kordisepsin ve akadesin, kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe edebilmekte, glikoz düzenlenmiş protein 78 (GRP78) ve nükleer faktör (NF)-kB p65 ekspresyonunu artırabilmekte ve CHOP ve kaspaz-4 yolları aracılığıyla apoptozu indükleyebilmektedir. Bu durum, bu moleküllerin kanser hücrelerinde ER stres yolunu teşvik ettiğini göstermektedir (Jin ve Ark., 2014; Nie ve Ark., 2017).

Hücre döngüsü, hücrelerin içeriklerini çoğaltarak bölündüğü karmaşık bir süreçtir ve doğru hücresel çoğalma için birçok düzenleyici protein gerektirir. Bu proteinler arasında siklinler, sikline bağımlı kinazlar, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve mitotik kontrol proteinleri bulunur (Wenzel ve Singh, 2018). Adenozin, sikline bağımlı kinaz 4 (Cdk4) ve siklin D1 aracılı bir yol üzerinden G0/G1 fazında hücre döngüsünü

durdurarak kanser hücrelerinin hayatta kalmasını engeller (Shirali ve Ark., 2013). Benzer şekilde, bazı adenosin analogları da hücre döngüsünü durdurma etkisi gösterir. Örneğin, kordisepsin, özofagus kanseri hücrelerinde ERK sinyal yolu aracılığıyla G2/M fazı durdurulmasını indükler (Xu ve Ark., 2019), 8-Cl-Ado ise A549 ve H1299 akciğer kanseri hücrelerinde G2/M fazında duraklama yaratır (Duan ve Ark., 2012). Adenozin, klofarabin, kladribin, kordisepsin ve 8-Cl-Ado gibi moleküller, p53/p21 bağımlı mekanizmalar aracılığıyla yalnızca hücre döngüsünü durdurmakla kalmaz, aynı zamanda hücre yaşlanmayı ve apoptozu da tetikler (Galmarini, ve Ark., 2003; Thomadaki ve Ark., 2008; Lubecka-Pietruszewska ve Ark., 2014). Kanser araştırmalarında otofaji, hücre bağlam ve işlevsel duruma bağlı olarak farklı etkiler gösterebilir. Bazı durumlarda hücre canlılığını artırırken, diğer durumlarda apoptozu indükler. Yapılan çalışmalar, otofajinin inhibisyonunun adenosin veya adenosin analoglarının antikanser etkilerini önemli ölçüde artırabileceğini göstermiştir (Kong ve Ark., 2019). Örneğin, akadesin, kordisepsin ve 8-Cl-Ado, AMPK'yi aktive edip mTOR sinyal yollarını baskılayarak otofajik apoptozu indükler (Wu ve Ark., 2014; Kearney ve Ark., 2015).

Anjiyogenez, kanserin ilerlemesi için temel bir süreç olup kanser tedavisinde umut vadeden bir hedef olarak değerlendirilmektedir (Wu ve Ark., 2019). Adenozin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu inhibe ederek insan over kanseri hücrelerinin büyümesini baskılamaktadır (Xia ve Wang, 2019). Buna ek olarak, fludarabin, hipoksi koşullarında VEGF'i inhibe ederek HepG2 hücrelerinin hayatta kalabilirliğini azaltmaktadır (Xue ve Ark., 2007). Kordisepsin ise VEGF ile aktive olan AKT ve ERK sinyal yollarını baskılayarak insan akciğer kanseri hücrelerinin proliferasyonunu engellemektedir (Wang ve Ark., 2016).

Kanserin ilerlemesi, karmaşık doku ortamında hücre büyümesi, invazyon ve metastazın sürekliliğine bağlıdır (Quail ve Joyce, 2013). Bu nedenle, kanser metastazının engellenmesi, tedavi açısından büyük önem taşır. Adenozin, A2780 insan over kanseri hücrelerinde metastazı önleyerek, matris metalloproteinazları (MMP'ler), özellikle MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunu inhibe eder (Xia ve Wang, 2019). Ayrıca, kordisepsin, mesane kanseri hücrelerinde MMP-9 ekspresyonunu baskılayarak, tümör nekrozu faktörü TNF- α 'nın

indüklediği hücre çoğalmasını inhibe eder; bu etki apoptoz yoluyla ilişkili değildir (Lee ve Ark., 2010).

Adenozin ve analogları, ekstrinsik yollar aracılığıyla da etkilerini gösterir. Bu yollar, esas olarak A1, A2a ve A3 reseptörlerini içeren adenosin reseptör yoluyla ilişkilidir. Bu reseptörler, G-protein bağlantılı reseptörlerdir. Ekstrinsik yol ayrıca, ölüm reseptörü ile ilişkili apoptoz yolunu da içerir (Borea ve Ark., 2015).

A1 reseptörleri (A1AR), vücutta yaygın olarak bulunur ve bu nedenle çeşitli patolojik durumların tedavisinde umut verici bir ilaç hedefi olarak kabul edilir. Özellikle kanser üzerinde antiproliferatif etkiler gösterir. Kolon kanseri, meme kanseri, glioblastoma ve lösemi hücrelerinde etkileri gözlemlenmiştir. A1AR, astrositoma ve kolon kanseri hücrelerinde kaspaz-bağımlı proapoptotik etkiler indükler (Borea ve Ark., 2018). Adenozin, klofarabin, kladribin ve fludarabin, A1 reseptör agonistleri olarak işlev görür ve A1AR aracılığıyla kanser hücrelerinde apoptoz indükler (Jensen ve Ark., 2012).

A2aAR, adenosin ve analoglarının antikanser etkileri açısından çift yönlü işlevi görmektedir (Sousa ve Ark., 2018).

Bir taraftan, endojen adenosin, A2aAR'yi uyararak, bağışıklık hücrelerinin negatif düzenleyicisi olarak normal dokuları inflamatuvar hasardan korumada kritik bir rol oynar (Ohta ve Ark., 2006). Diğer taraftan, eksojen adenosin, A2aAR aracılığıyla protein kinaz C, mitojenle aktive edilen protein kinaz yollarını ve kaspaz-9/-3'ü aktive ederek, Caco-2 insan kolonik kanser hücreleri ve A375 insan melanom hücrelerinde apoptozu tetikler (Yasuda ve Ark., 2009). Benzer şekilde, birçok adenosin analogu, örneğin klofarabin, kladribin (Jensen ve Ark., 2012) ve kordisepsin, A2aAR-p53-kaspaz-7-PARP yolu aracılığıyla apoptozu indükler (Chen ve Ark., 2014). Ayrıca, pentostatin, A2aAR aktivasyonu yoluyla 4T1 fare meme kanseri hücrelerinin göçünü ve invazyonunu baskılar (Kutryb-Zajac ve Ark., 2018).

A3AR, inflamasyon ve kanser hücrelerinde aşırı şekilde eksprese edilen tek adenosin alt türüdür, bu da onu potansiyel bir tedavi hedefi haline getirir (Borea ve Ark., 2018). Örneğin, adenosin, Bax, Bad ve Puma'nın ekspresyonunu artırarak, mitokondriyal membran potansiyelini bozar ve kaspaz-9 ile kaspaz-3'ü aktive ederek 5637 ve A549 hücrelerinde apoptozu tetikler (Kanno ve Ark., 2012). Klofarabin (Jensen ve Ark.,

2012), kordisepsin ve pentostatin A3 reseptörüne bağlanarak, tümör büyümesinin inhibe edilmesinde rol oynar (Nakamura ve Ark., 2006; Kutryb-Zajac ve Ark., 2018). CF102, A3AR'ye karşı yüksek seçiciliğe sahip sentetik bir agonisttir ve N1S1 HCC tümör sıçanlarında, NF-kB ve Wnt sinyal yollarının düzensizleşmesi yoluyla tümör büyümesini doz-bağımlı olarak inhibe eder (Bar-Yehuda ve Ark., 2008).

Yeni Adenozin Analoglarının Geliştirilmesi

Son yıllarda, yapısal modifikasyonlar ve antikanser ilaç taramaları temelinde birçok yeni adenosin analogu, potansiyel antikanser ajanları olarak araştırılmaktadır. Örneğin, toksik olmayan bir bileşik olan kordisepsin, kanser büyümesini etkili bir şekilde inhibe etmektedir. Ayrıca, pentostatin ile kordisepsinin kombinasyonu, in vitro verilerle sinerjistik bir etki gösterdiği için terminal deoksinükleotidil transferaz pozitif akut lenfositik lösemi hastalarında klinik denemelere alınmıştır (Lee ve Ark., 2019; Man ve Ark., 2021).

Bir diğer örnek olan fludarabin, güçlü antikanser etkinliğiyle öne çıkan bir adenosin analogudur. Oral yolla uygulanabilirliği sayesinde, CLL/küçük lenfositik lenfoma

hastalarında yaşa bakılmaksızın güvenli bir tedavi seçeneği sunmuştur (Gerrie ve Ark., 2012). Pentostatin ise Streptomyces türlerinden ilk kez izole edilen bir purin türevi adenosin analogudur ve Faz II klinik denemelerinde CLL veya küçük lenfositik lenfoma hastalarında dikkate değer antikanser etkiler göstermiştir (Dillman ve Ark., 2007).

Klorlanmış bir adenosin analogu olan 8-Cl-Ado, akut miyeloid lösemi ve kronik lenfositik lösemi hastalarında otofajiyi indüklemiştir. Faz I klinik denemelerde RNA transkripsiyonunu inhibe ettiği ve yeni sentezlenen RNA'ya bağlandığı tespit edilmiştir (Man ve Ark., 2021). Ayrıca, 8-Cl-Ado'nun bir prodrug'ı olan 8-chloro-cyclic AMP (8-Cl-cAMP), potansiyel bir kemoterapi ajanı olarak klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir.

Bunların yanı sıra, regadenoson ve S-adenozilhomosistein gibi diğer adenosin analogları da klinik çalışmaların odağındadır. Regadenoson, FDA tarafından onaylanmış bir adenosin reseptör agonisti olup, kemirgen modellerinde kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırdığı gözlemlenmiştir (Jackson ve Ark., 2017). Astrocytoma ve bazı gliomalar üzerinde klinik denemelerde test edilmiştir, ancak antikanser

mekanizmasına dair yayınlanmış raporlar henüz bulunmamaktadır. S-adenozilhomosistein ise yalnızca bir adenosin analogu değil, aynı zamanda bir amino asit türevidir ve karaciğer kanseri tedavisinde klinik denemelerde kullanılmıştır. Ancak, *in vivo* ve *in vitro* antikanser mekanizmalarına ilişkin sınırlı sayıda rapor bulunmaktadır.

SONUÇ

Adenozin analogları, antikanser tedavilerde önemli bir rol oynayan moleküler bileşiklerdir. Bu analoglar, doğal adenosin molekülüne yapısal olarak benzeyen ancak belirli modifikasyonlar içeren türevlerdir. Adenozin analogları, gelecekteki antikanser tedavilerinde önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Bu moleküller, kanser hücrelerinin biyokimyasal süreçlerini hedefleyerek seçici ve etkili terapiler geliştirme potansiyeline sahiptir. Özellikle, RNA ve DNA metabolizması üzerinde etkili olan analoglar, hücre proliferasyonunu durdurma ve apoptozu indüklemeye gibi mekanizmalarla yeni nesil tedavilerin temelini oluşturabilir. Ayrıca, bağışıklık sistemini modüle eden adenosin analoglarının, immünoterapiyle kombinasyon halinde kullanımı da umut vaat etmektedir. Teknolojik ilerlemeler ve moleküler

hedeflerin daha iyi anlaşılması, bu analogların daha güvenli ve etkili formlarının geliştirilmesine olanak sağlayarak kanser tedavisinde çığır açabilir.

KAYNAKLAR

- Abramson, J. S., Takvorian, R. W., Fisher, D. C., Feng, Y., Jacobsen, E. D., Brown, J. R., Barnes, J. A., Neuberg, D. S., & Hochberg, E. P. (2013). Oral clofarabine for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas: results of a phase 1 study. *Leukemia & lymphoma*, *54*(9), 1915–1920. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.763397>
- Bar-Yehuda, S., Stemmer, S. M., Madi, L., Castel, D., Ochaion, A., Cohen, S., Barer, F., Zabutti, A., Perez-Liz, G., Del Valle, L., & Fishman, P. (2008). The A3 adenosine receptor agonist CF102 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via de-regulation of the Wnt and NF-kappaB signal transduction pathways. *International journal of oncology*, *33*(2), 287–295.
- Borea, P. A., Varani, K., Vincenzi, F., Baraldi, P. G., Tabrizi, M. A., Merighi, S., & Gessi, S. (2015). The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacological reviews*, *67*(1), 74–102. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008540>
- Borea, P. A., Gessi, S., Merighi, S., Vincenzi, F., & Varani, K. (2018). Pharmacology of Adenosine Receptors: The State

- of the Art. *Physiological reviews*, 98(3), 1591–1625.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
- Carrassa, L., & Damia, G. (2017). DNA damage response inhibitors: Mechanisms and potential applications in cancer therapy. *Cancer treatment reviews*, 60, 139–151.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.013>
- Chen, Y., Yang, S. H., Hueng, D. Y., Syu, J. P., Liao, C. C., & Wu, Y. C. (2014). Cordycepin induces apoptosis of C6 glioma cells through the adenosine 2A receptor-p53-caspase-7-PARP pathway. *Chemico-biological interactions*, 216, 17–25.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.03.010>
- Choi, M. S., Moon, S. M., Lee, S. A., Park, B. R., Kim, J. S., Kim, D. K., Kim, Y. H., & Kim, C. S. (2018). Adenosine induces intrinsic apoptosis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human pharyngeal squamous carcinoma FaDu cells. *Oncology letters*, 15(5), 6489–6496. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8089>
- Cluzeau, T., Furstoss, N., Savy, C., El Manaa, W., Zerhouni, M., Blot, L., Calleja, A., Dufies, M., Dubois, A., Ginet, C., Mounier, N., Garnier, G., Raynaud, S., Rohrlich, P. S., Peterlin, P., Stamatoullas, A., Chermat, F., Fenaux, P.,

- Jacquel, A., Robert, G., Auberger, P. (2019). Acadesine Circumvents Azacitidine Resistance in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *International journal of molecular sciences*, 21(1), 164. <https://doi.org/10.3390/ijms21010164>
- Dillman, R. O., Schreeder, M. T., Hon, J. K., Connelly, E. F., DePriest, C., & Cutter, K. (2007). Community-based phase II trial of pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab (PCR) biochemotherapy in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 22(2), 185–193. <https://doi.org/10.1089/cbr.2007.332>
- Duan, H. Y., Cao, J. X., Qi, J. J., Wu, G. S., Li, S. Y., An, G. S., Jia, H. T., Cai, W. W., & Ni, J. H. (2012). E2F1 enhances 8-chloro-adenosine-induced G2/M arrest and apoptosis in A549 and H1299 lung cancer cells. *Biochemistry. Biokhimiia*, 77(3), 261–269. <https://doi.org/10.1134/S0006297912030042>
- Galmarini, C. M., Voorzanger, N., Falette, N., Jordheim, L., Cros, E., Puisieux, A., & Dumontet, C. (2003). Influence of p53 and p21(WAF1) expression on sensitivity of cancer

- cells to cladribine. *Biochemical pharmacology*, 65(1), 121–129. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01448-x](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01448-x)
- Gerrie, A. S., Toze, C. L., Ramadan, K. M., Li, C. H., Sutherland, J., Yee, A., & Connors, J. M. (2012). Oral fludarabine and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: population-based experience matches clinical trials. *Leukemia & lymphoma*, 53(1), 77–82. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.605188>
- Hruba, L., Das, V., Hajduch, M., & Dzubak, P. (2023). Nucleoside-based anticancer drugs: Mechanism of action and drug resistance. *Biochemical pharmacology*, 215, 115741. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115741>
- Jackson, S., George, R. T., Lodge, M. A., Piotrowski, A., Wahl, R. L., Gujar, S. K., & Grossman, S. A. (2017). The effect of regadenoson on the integrity of the human blood-brain barrier, a pilot study. *Journal of neuro-oncology*, 132(3), 513–519. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2404-1>
- Jensen, K., Johnson, L. A., Jacobson, P. A., Kachler, S., Kirstein, M. N., Lamba, J., & Klotz, K. N. (2012). Cytotoxic purine nucleoside analogues bind to A1, A2A, and A3 adenosine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's*

- archives of pharmacology*, 385(5), 519–525.
<https://doi.org/10.1007/s00210-011-0719-6>
- Jin, M. L., Park, S. Y., Kim, Y. H., Oh, J. I., Lee, S. J., & Park, G. (2014). The neuroprotective effects of cordycepin inhibit glutamate-induced oxidative and ER stress-associated apoptosis in hippocampal HT22 cells. *Neurotoxicology*, 41, 102–111.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.01.005>
- Jordheim, L. P., Durantel, D., Zoulim, F., & Dumontet, C. (2013). Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nature reviews. Drug discovery*, 12(6), 447–464.
<https://doi.org/10.1038/nrd4010>
- Kamiya, H., Kanno, T., Fujita, Y., Gotoh, A., Nakano, T., & Nishizaki, T. (2012). Apoptosis-related gene transcription in human A549 lung cancer cells via A(3) adenosine receptor. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 29(5-6), 687–696.
<https://doi.org/10.1159/000312589>
- Kanno, T., Gotoh, A., Fujita, Y., Nakano, T., & Nishizaki, T. (2012). A (3) adenosine receptor mediates apoptosis in

5637 human bladder cancer cells by G(q) protein/PKC-dependent AIF upregulation. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 30(5), 1159–1168. <https://doi.org/10.1159/000343306>

Kataev, V. E., & Garifullin, B. F. (2021). Antiviral nucleoside analogs. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 57(4), 326–341. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02912-8>

Kearney, A. Y., Fan, Y. H., Giri, U., Saigal, B., Gandhi, V., Heymach, J. V., & Zurita, A. J. (2015). 8-Chloroadenosine Sensitivity in Renal Cell Carcinoma Is Associated with AMPK Activation and mTOR Pathway Inhibition. *PLoS one*, 10(8), e0135962.

Kong, D., Hua, X., Qin, T., Zhang, J., He, K., & Xia, Q. (2019). Inhibition of glycogen synthase kinase 3 β protects liver against ischemia/reperfusion injury by activating 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase-mediated autophagy. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 49(4), 462–472. <https://doi.org/10.1111/hepr.13287>

- Kutryb-Zajac, B., Koszalka, P., Mierzejewska, P., Bulinska, A., Zabielska, M. A., Brodzik, K., Skrzypkowska, A., Zelazek, L., Pelikant-Malecka, I., Slominska, E. M., & Smolenski, R. T. (2018). Adenosine deaminase inhibition suppresses progression of 4T1 murine breast cancer by adenosine receptor-dependent mechanisms. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(12), 5939–5954. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13864>
- Kumar V. (2013). Adenosine as an endogenous immunoregulator in cancer pathogenesis: where to go? *Purinergic signalling*, 9(2), 145–165.
- Lee, E. J., Kim, W. J., & Moon, S. K. (2010). Cordycepin suppresses TNF-alpha-induced invasion, migration and matrix metalloproteinase-9 expression in human bladder cancer cells. *Phytotherapy research: PTR*, 24(12), 1755–1761. <https://doi.org/10.1002/ptr.3132>
- Lee, H. J., Burger, P., Vogel, M., Friese, K., & Brüning, A. (2012). The nucleoside antagonist cordycepin causes DNA double strand breaks in breast cancer cells. *Investigational new drugs*, 30(5), 1917–1925. <https://doi.org/10.1007/s10637-012-9859-x>

- Lee, D., Lee, W. Y., Jung, K., Kwon, Y. S., Kim, D., Hwang, G. S., Kim, C. E., Lee, S., & Kang, K. S. (2019). The Inhibitory Effect of Cordycepin on the Proliferation of MCF-7 Breast Cancer Cells, and its Mechanism: An Investigation Using Network Pharmacology-Based Analysis. *Biomolecules*, 9(9), 407. <https://doi.org/10.3390/biom9090407>
- Lubecka-Pietruszewska, K., Kaufman-Szymczyk, A., Stefanska, B., Cebula-Obrzut, B., Smolewski, P., & Fabianowska-Majewska, K. (2014). Clofarabine, a novel adenosine analogue, reactivates DNA methylation-silenced tumour suppressor genes and inhibits cell growth in breast cancer cells. *European journal of pharmacology*, 723, 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.021>
- Ma, Y., Zhang, J., Zhang, Q., Chen, P., Song, J., Yu, S., Liu, H., Liu, F., Song, C., Yang, D., & Liu, J. (2014). Adenosine induces apoptosis in human liver cancer cells through ROS production and mitochondrial dysfunction. *Biochemical and biophysical research communications*, 448(1), 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.007>

- Man, S., Lu, Y., Yin, L., Cheng, X., & Ma, L. (2021). Potential and promising anticancer drugs from adenosine and its analogs. *Drug discovery today*, 26(6), 1490–1500. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.02.020>
- Mahmoud, S., Hasabelnaby, S., Hammad, S., & Sakr, T. (2018). Antiviral Nucleoside and Nucleotide Analogs: A Review. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 2, 73–88.
- Mazur, L., Opydo-Chanek, M., Stojak, M., Janota, B., Blicharski, K., Wojcieszek, K., Kłaput, U., & Borowicz, P. (2013). In vitro response of human pathological hematopoietic cells to cladribine. *Folia biologica*, 61(3-4), 143–148. https://doi.org/10.3409/fb61_3-4.143
- Montraveta, A., Xargay-Torrent, S., Rosich, L., López-Guerra, M., Roldán, J., Rodríguez, V., Lee-Vergés, E., de Frías, M., Campàs, C., Campo, E., Roué, G., & Colomer, D. (2015). Bcl-2high mantle cell lymphoma cells are sensitized to acadesine with ABT-199. *Oncotarget*, 6(25), 21159–21172. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4230>
- Nakamura, K., Yoshikawa, N., Yamaguchi, Y., Kagota, S., Shinozuka, K., & Kunitomo, M. (2006). Antitumor effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on mouse melanoma

- and lung carcinoma cells involves adenosine A3 receptor stimulation. *Anticancer research*, 26(1A), 43–47.
- Nie, J., Liu, A., Tan, Q., Zhao, K., Hu, K., Li, Y., Yan, B., & Zhou, L. (2017). AICAR activates ER stress-dependent apoptosis in gallbladder cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(2), 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.050>
- Quail, D. F., & Joyce, J. A. (2013). Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nature medicine*, 19(11), 1423–1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- Rossi, J. F., van Hoof, A., de Boeck, K., Johnson, S. A., Bron, D., Foussard, C., Lister, T. A., Berthou, C., Kramer, M. H., Littlewood, T. J., Marcus, R. E., Deconinck, E., Montillo, M., Guibon, O., & Tollerfield, S. M. (2004). Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(7), 1260–1267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.012>
- Rubnitz, J. E., Lacayo, N. J., Inaba, H., Heym, K., Ribeiro, R. C., Taub, J., McNeer, J., Degar, B., Schiff, D., Yeoh, A.

- E., Coustan-Smith, E., Wang, L., Triplett, B., Raimondi, S. C., Klco, J., Choi, J., Pounds, S., & Pui, C. H. (2019). Clofarabine Can Replace Anthracyclines and Etoposide in Remission Induction Therapy for Childhood Acute Myeloid Leukemia: The AML08 Multicenter, Randomized Phase III Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(23), 2072–2081.
- Saito, M., Yaguchi, T., Yasuda, Y., Nakano, T., & Nishizaki, T. (2010). Adenosine suppresses CW2 human colonic cancer growth by inducing apoptosis via A (1) adenosine receptors. *Cancer letters*, 290(2), 211–215. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.09.011>
- Shirali, S., Aghaei, M., Shabani, M., Fathi, M., Sohrabi, M., & Moeinifard, M. (2013). Adenosine induces cell cycle arrest and apoptosis via cyclinD1/Cdk4 and Bcl-2/Bax pathways in human ovarian cancer cell line OVCAR-3. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 34(2), 1085–1095. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0650-1>
- Solal-Céligny, P., Brice, P., Brousse, N., Caspard, H., Bastion, Y., Haïoun, C., Bosly, A., Tilly, H., Bordessoule, D.,

- Sebban, C., Harousseau, J. L., Morel, P., Dupas, B., Plassart, F., Vasile, N., Fort, N., & Lepage, M. (1996). Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *14*(2), 514–519.
- Song, S., Hao, Y., Yang, X., Patra, P., & Chen, J. (2016). Using Gold Nanoparticles as Delivery Vehicles for Targeted Delivery of Chemotherapy Drug Fludarabine Phosphate to Treat Hematological Cancers. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, *16*(3), 2582–2586.
- Sousa, J. B., Fresco, P., Diniz, C., & Goncalves, J. (2018). Adenosine Receptor Ligands on Cancer Therapy: A Review of Patent Literature. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, *13*(1), 40–69. <https://doi.org/10.2174/1574892812666171108115959>
- Thomadaki, H., Scorilas, A., Tsiapalis, C. M., & Havredaki, M. (2008). The role of cordycepin in cancer treatment via induction or inhibition of apoptosis: implication of polyadenylation in a cell type specific manner. *Cancer*

- chemotherapy and pharmacology*, 61(2), 251–265.
<https://doi.org/10.1007/s00280-007-0467-y>
- Tsuchiya, A., & Nishizaki, T. (2015). Anticancer effect of adenosine on gastric cancer via diverse signaling pathways. *World journal of gastroenterology*, 21(39), 10931–10935. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.10931>
- Van Den Neste, E., Cazin, B., Janssens, A., González-Barca, E., Terol, M. J., Levy, V., Pérez de Oteyza, J., Zachee, P., Saunders, A., de Frias, M., & Campàs, C. (2013). Acadesine for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicenter phase I/II study. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 71(3), 581–591. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-2033-5>
- Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V. (2020). 5- fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology & therapeutics*, 206, 107447.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107447>
- Wang, Z., Wu, X., Liang, Y. N., Wang, L., Song, Z. X., Liu, J. L., & Tang, Z. S. (2016). Cordycepin Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Human Lung Cancer Cell

- Line H1975 via Inhibiting the Phosphorylation of EGFR. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(10), 1267. <https://doi.org/10.3390/molecules21101267>
- Wang, F., Li, P., Chu, H. C., & Lo, P. K. (2022). Nucleic Acids and Their Analogues for Biomedical Applications. *Biosensors*, 12(2), 93. <https://doi.org/10.3390/bios12020093>
- Wenzel, E. S., & Singh, A. T. K. (2018). Cell-cycle Checkpoints and Aneuploidy on the Path to Cancer. *In vivo (Athens, Greece)*, 32(1), 1–5. <https://doi.org/10.21873/invivo.11197>
- Wu, L. F., Wei, B. L., Guo, Y. T., Ye, Y. Q., Li, G. P., Pu, Z. J., & Feng, J. L. (2012). Apoptosis induced by adenosine involves endoplasmic reticulum stress in EC109 cells. *International journal of molecular medicine*, 30(4), 797–804. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1085>
- Wu, W. D., Hu, Z. M., Shang, M. J., Zhao, D. J., Zhang, C. W., Hong, D. F., & Huang, D. S. (2014). Cordycepin down-regulates multiple drug resistant (MDR)/HIF-1 α through regulating AMPK/mTORC1 signaling in GBC-SD gallbladder cancer cells. *International journal of*

- molecular sciences*, 15(7), 12778–12790.
<https://doi.org/10.3390/ijms150712778>
- Wu, X. G., Zhou, C. F., Zhang, Y. M., Yan, R. M., Wei, W. F., Chen, X. J., Yi, H. Y., Liang, L. J., Fan, L. S., Liang, L., Wu, S., & Wang, W. (2019). Cancer-derived exosomal miR-221-3p promotes angiogenesis by targeting THBS2 in cervical squamous cell carcinoma. *Angiogenesis*, 22(3), 397–410. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09665-1> (Retraction published *Angiogenesis*. 2023 Feb;26(1):201. doi: 10.1007/s10456-022-09864-3)
- Xia, B., & Wang, J. (2019). Adenosine Inhibits Ovarian Cancer Growth Through Regulating RhoGDI2 Protein Expression. *Drug design, development and therapy*, 13, 3837–3844. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S219028>
- Xue, J., Bi, X., Wu, G., Meng, D., & Fang, J. (2007). Fludarabine reduces survivability of HepG2 cells through VEGF under hypoxia. *Archives of biochemistry and biophysics*, 468(1), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.09.013>
- Xu, Y. R., Dong, H. S., & Yang, W. X. (2016). Regulators in the apoptotic pathway during spermatogenesis: Killers or

- guards? *Gene*, 582(2), 97–111.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.02.007>
- Xu, J. C., Zhou, X. P., Wang, X. A., Xu, M. D., Chen, T., Chen, T. Y., Zhou, P. H., & Zhang, Y. Q. (2019). Cordycepin Induces Apoptosis and G2/M Phase Arrest through the ERK Pathways in Esophageal Cancer Cells. *Journal of Cancer*, 10(11), 2415–2424.
<https://doi.org/10.7150/jca.32071>
- Yang, D., Song, J., Wu, L., Ma, Y., Song, C., Dovat, S., Nishizaki, T., & Liu, J. (2013). Induction of senescence by adenosine suppressing the growth of lung cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 440(1), 62–67.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.09.030>
- Yasuda, Y., Saito, M., Yamamura, T., Yaguchi, T., & Nishizaki, T. (2009). Extracellular adenosine induces apoptosis in Caco-2 human colonic cancer cells by activating caspase-9/-3 via A(2a) adenosine receptors. *Journal of gastroenterology*, 44(1), 56–65.
<https://doi.org/10.1007/s00535-008-2273-7>
- Zhang, Y., Zhang, X. X., Yuan, R. Y., Ren, T., Shao, Z. Y., Wang, H. F., Cai, W. L., Chen, L. T., Wang, X. A., &

- Wang, P. (2018). Cordycepin induces apoptosis in human pancreatic cancer cells via the mitochondrial-mediated intrinsic pathway and suppresses tumor growth in vivo. *OncoTargets and therapy*, *11*, 4479–4490. <https://doi.org/10.2147/OTT.S164670>
- Zhenchuk, A., Lotfi, K., Juliusson, G., & Albertioni, F. (2009). Mechanisms of anti-cancer action and pharmacology of clofarabine. *Biochemical pharmacology*, *78*(11), 1351–1359. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.06.094>
- Zheng, Q., Sun, J., Li, W., Li, S., & Zhang, K. (2020). Cordycepin induces apoptosis in human tongue cancer cells in vitro and has antitumor effects in vivo. *Archives of oral biology*, *118*, 104846. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104846>

BÖLÜM 3

GLİKOZAMİNOGLİKANLARIN BİYOKİMYASI VE TIBBİ UYGULAMALARI

Göksemin Fatma ŞENGÜL^{1*}

Mert KİMYA²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14545233>

^{*1}Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye,
E-mail: gokseminsengul@gmail.com.tr, ORCID: 0009-0007-8644-2852
²Öğr., Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara /Türkiye,
E-mail: kimyamert12@gmail.com.tr, ORCID: 0009-0009-7478-5924

GİRİŞ

Glikozaminoglikanlar (GAG'lar) tekrar eden şeker ünitelerinin bir araya gelmesiyle oluşan negatif yüke sahip polisakkaritlerdir. Bu yapılar kovalent bağla çekirdek proteinlere bağlanarak proteoglikanları oluştururlar. Proteoglikanlar vücudumuzda bağ dokuda, eklemlerin sinovyal sıvısında, kıkırdakta, gözün vitröz humorunda, deride, kemikte ve ayrıca mukus üreten hücrelerin sekresyonlarında bulunurlar (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Kondroitin sülfat (CS), dermatan sülfat (DS), keratan sülfat (KS), hyaluronik asit (HA), heparin ve heparan sülfat (HS) yukarıda bahsi geçen dokularda bolca bulunan altı ana GAG'dır (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). GAG'lar vücudumuzda sadece yapısal destek sağlamada değil, aynı zamanda büyüme-gelişme-farklılaşma, kan pıhtılaşmasının önlenmesinde, darbelerin emilmesinde, çeşitli kanserlerin, bağ ve/veya kemik doku hastalıklarının tedavisinde, inflamasyonun baskılanmasında ve dokuların hidrasyonunda fonksiyon gösterirler. Bu kitap bölümünde, yukarıda ismi verilen GAG'ların biyokimyasal özellikleri, yapısal benzerlik ve farklılıkları, vücut içinde buldukları dokular ve bu dokulardaki işlevleri detaylı olarak anlatılacaktır. Ayrıca belirli

bir fizyolojik ya da patofizyolojik durumdaki tıbbi uygulamaları da her bir GAG için ayrılmış bölümde bahsedilecektir. Klinikte tedavi amaçlı yaygın olarak kullanılan GAG'ların hakkında dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri steril ortamda ve uzman bir hekim tarafından uygulanmasıdır. Aksi halde kontaminasyon riski taşıyan, içeriğinden emin olunmayan maddelerin kan dolaşımına verilmesi inflamasyon, ödem, uygulanan dokuda nekroz, kişilerde zehirlenme gibi ciddi sağlık sorunlarına ve hatta ölüme neden olabilir.

Anahtar kelimeler: Glikozaminoglikanlar (GAG), proteoglikanlar (PG), hyaluronik asit (HA), keratan sülfat (KS), dermatan sülfat (DS), kondroitin sülfat (CS), heparin ve heparan sülfat (HS), tıbbi uygulama, injeksiyon.

GLİKOZAMİNOGLİKANLAR

Glikozaminoglikanlar (GAG) proteoglikanların yapısında bulunan tekrar eden disakkarit üniteleridir. Bir proteoglikanın yapısındaki GAG'lar çekirdek proteine kovalent bağla bağlanırlar. Temel yapısında tekrarlayan disakkarit üniteleri (GAG), iki galaktoz ve bir tane ksilozdan oluşan trisakkarit aracılığıyla çekirdek proteine bağlanırlar. Bu trisakkaritin

yapısında bulunan ksiloz şekeri ve çekirdek proteininin serin, treonin ya da tirozin amino asit rezidülerinin hidroksil (OH) gruplarıyla O-glikozidik bağ kurarak ekstrasellüler matris (ECM)'nin yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) başlıca bileşeni olan proteoglikanları oluştururlar (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Proteoglikanlar, adhezyon, büyüme, reseptör bağlanması, göç, bariyer oluşumu ve diğer ECM molekülleriyle etkileşimlerde yer alma gibi hücrel fonksiyonlara sahiptirler. Tıpkı fonksiyonları gibi proteoglikanların dokulardaki dağılımı da değişkenlik gösterir. Proteoglikanlar bağ (connektif) dokuda, eklemlerin sinovyal sıvısında, gözün vitröz humorunda, kıkırdakta, kemikte, deride ve ayrıca mukus üreten hücrelerin sekresyonlarında bolca bulunurlar (Tablo 1) (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021).

Tablo 1. GAG'ların yapısında bulunan disakkarit birimleri, özellikleri ve bu GAG'ları içeren doku ve organlar verilmiştir.

GAG	Şeker birimleri	Sülfatlanmış birimler	İçeren doku ve organlar
Kondroitin sülfat	GalNAc, GlcUA	GalNAc	Kemik, kıkırdak, merkezi sinir sistemi, tendon, ligament ve aorta
Dermatan sülfat	GalNAc, IdUA/GlcUA	GalNAc	Deri, kan damarları, kalp kapakçıkları
Keratan sülfatlar	GlcNAc, Galaktoz	GlcNAc, bazen galaktoz	Kornea, kıkırdak, bağ doku
Hyaluronik asit	GlcNAc, GlcUA	Sülfat içermez.	Deri, sinoviyal sıvı, kemik, kıkırdak, vitröz humor, embriyonik dokular
Heparin	GlcN, IdUA/ GlcUA	GlcN	Mast hücreleri, akciğer, karaciğer ve deri
Heparan sülfat	GlcN, GlcUA/IdUA	GlcN	Deri, glomerüller bazal membran

Kısaltmalar: GlcUA=Glukuronik asit; IdUA=Iduronik asit;

GalNAc=N-asetilgalaktozamin;

GlcNAc=N-asetilglukozamin;

GlcN=Glukozamin; S=Sülfat.

Proteoglikanlar aslında glikoprotein sınıfının bir alt üyesi olmasına rağmen, yapı olarak karşılaştırıldığında aralarında

farklar bulunmaktadır. İlk olarak, proteoglikanların yapısında bulunan karbonhidrat miktarı glikoproteinlerdekinden çok daha fazladır. Proteoglikanların yapısında neredeyse %90-95'e varan bir karbonhidrat miktarı bulunurken, bu oran glikoproteinlerde yaklaşık %10-15'dir. Proteoglikanların ve glikoproteinlerin protein kısımlarının sentezi düz endoplazmik retikulumda gerçekleşirken, sonrasında bu kısımların glikolizlenmesi golgi organelinde gerçekleşir. Proteoglikanlarda, çekirdek proteinle şekerler arasında O-glikozid kovalent bağ kurulurken, glikoproteinlerde O-glikozidik bağa ek N-glikozidik bağa da rastlanır. Bu tip kovalent bağ glikoproteinin şeker ünitesi ve proteinin yapısına bulunan asparajin ya da nadiren de olsa glutamin amino asitleri arasında kurulabilir. Ayrıca glikoproteinler izopren yapısında olan dolikol bileşiği tarafından taşınan 3-20 monosakkaritten oluşan oligosakkaritler içerirken, daha önce de bahsedildiği gibi proteoglikanlar 200'e yakın tekrarlayan disakkarit üniteleri (GAG) içerirler (Tablo 2) (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021).

Bu kitap bölümünün esas konusu olan GAG'lar negatif yüklü heteropolisakkarit zincirleri içeren büyük kompleksler olarak tanımlanmaktadır. GAG yapısında bulunan

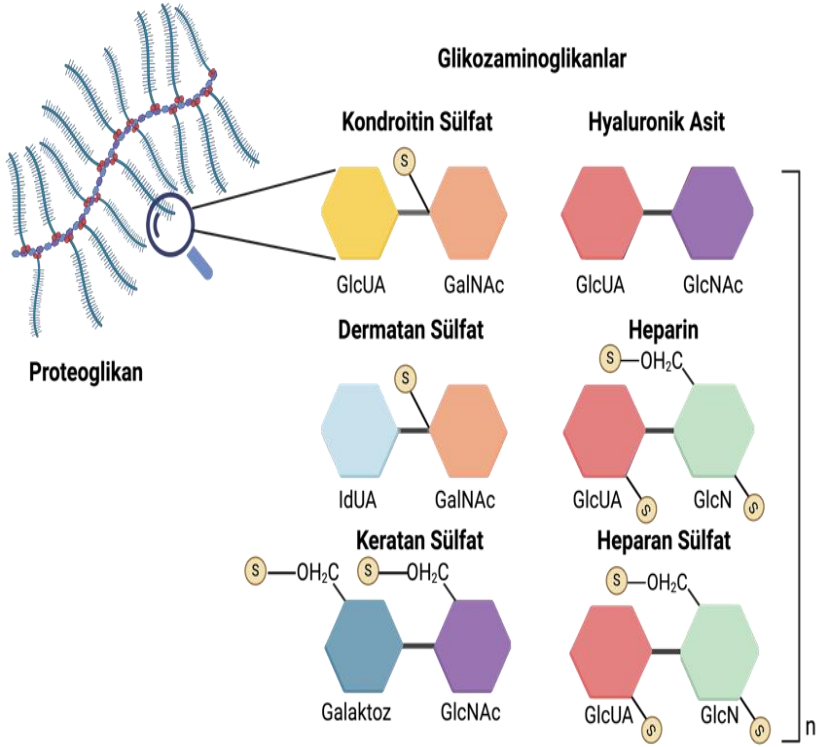
disakkaritler, asetilenmiş veya sülfatlanmış bir amino şeker (N-asetilglukozamin veya N-asetilgalaktozamin) ve bir tane de asidik şeker (glukuronik asit veya iduronik asit) veya galaktoz içerirler (Rodwell VW et al, 2018; Pahwa, 2021). Toplamda altı ana GAG çeşidi vardır (Resim 1, Tablo 1). Resim 1’de bu bahsi geçen isimleri kondroitin sülfat (CS), keratan sülfat (KS), dermatan sülfat (DS), hyaluronik asit (HA), heparin ve heparen sülfat (HS) olan altı GAG çeşidi görülmektedir (Rodwell ve ark. 2018; Pahwa, 2021). Bu GAG’ların biyokimyasal özellikleri, birbirleriyle farklılıkları ve benzerlikleri, hangi dokularda buldukları ve fonksiyonları bir sonraki bölümde detaylı olarak anlatılacaktır.

Tablo 2. Proteoglikan ve glikoproteinlerin yapısal ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Proteoglikan	Glikoprotein
Yapısında bulunan karbonhidrat miktarı proteinden büyüktür. Karbonhidrat >>>>> Protein	Yapısında bulunan protein miktarı karbonhidrattan büyüktür. Protein >>>>>> Karbonhidrat
Karbonhidrat kısmı her zaman tekrar eden disakkarit birimlerinin oluşturduğu heteropolisakkarittir.	Karbonhidrat kısmı 3-20 monosakkaritten oluşan oligosakkarittir.
Karbonhidrat zinciri uzun ve doğrusaldır.	Karbonhidrat zinciri kısa ve dallanmıştır.
Çekirdek proteinin serin, tirozin veya treonin amino asitleri ve şeker arasında O-glikozidik bağ bulunur.	Protein ve şeker arasında O- veya N-glikozidik bağ bulunur. O-glikozidik bağ proteinin serin, tirozin veya treonin amino asitleri ve şeker arasında kurulurken, N-glikozidik bağ proteinin asparajin veya glutamine amino asit rezidüleri ve şeker arasında kurulur.
Örneğin, Agrekan ve Sindekan	Örneğin, Kolajen ve Selektin

Yarılanma ömrü 4 ay (120) gün olan keratan sülfat hariç diğer GAG'ların yarılanma ömürleri kısadır. İlk olarak polisakkarit yapı endoglukozidazlar etkisiyle oligosakkaritlere yıkılır. Daha sonrasında ekzoglukozidazlar aracılığıyla

indirgeyici olmayan uçtan her seferinde başarılı bir şekilde bir monosakkarit ünitesi çıkarılarak yapı daha fazla parçalanır. Hyaluronik asit hariç diğer GAG'ların yapısında sülfat grupları bulunmaktadır. Bu gruplar sülfatazlar sayesinde glukozidazlar şeker birimlerini hidrolize etmeden önce, GAG'ların yapısından çıkarılırlar. Hyaluronidaz ise, glikozidik bağları parçalayarak hyaluronik asidin ve kondroitin sülfatın monosakkaritlere kadar parçalanmasında rol oynayan önemli bir enzimdir (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). GAG'ların yıkımından sorumlu bu enzimlerin eksikliğinde veya bu enzimi kodlayan genler mutasyona uğradıklarında, GAG'ların birikmesiyle ortaya çıkan kalıtsal bozukluklar genel olarak mukopolisakkaridozlar olarak adlandırılırlar. Hurler sendromu, Hunter sendromu, Sanfilippo sendromu A-D ve Morquio sendromu A-B klinikte karşılaşılan mukopolisakkaridozlara örnek olarak verilebilir. Her ne kadar ortaya çıkma sebepleri farklı enzim kusurlarından kaynaklansa da ortak semptom olarak hepsinde iskelet sistemi deformotileri ve mental retardasyon (zeka geriliği) gözlemlenir (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021).



Resim 1. Proteoglikanların yapısında bulunan glikozaminoglikanları oluşturan disakkarit birimler ve sülfatlanmış şekerler gösterilmiştir. Figür BioRender (<https://BioRender.com>) kullanılarak Rodwell ve ark., 2018 kaynağından faydalanılarak modifiye edilmiştir (Rodwell ve ark., 2018).

Kısaltmalar: GlcUA=Glukuronik asit; IdUA=Iduronik asit; GalNAc=N-asetilgalaktozamin; GlcNAc=N-asetilglukozamin; GlcN=Glukozamin; S: Sülfat.

Kondroitin Sülfatlar (Kondroitin 4-Sülfat ve Kondroitin 6-Sülfat)

Kondroitin sülfatlar (CS) vücudumuzda en bol bulunan GAG'dır. Disakkarit birimi olarak 4. veya 6. karbonlarından sülfatlanmış N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ve glukuronik asit (GlcUA) içerirler. Disakkarit ünitelerinde bulunan GalNAc ve GlcUA'lar birbirlerine β -1,3 glikozidik bağla bağlanırlar. CS ECM'nin yapısının korunması ve sürdürülmesinde önemli görevler üstlenirler (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Bol miktarda kıkırdakta, endokondral kemikte kalsifikasyon bölgelerinde, tendonlarda, ligamentlerde ve aortada bulunurlar. Bu dokularda anti-inflamatuar aktivite, antioksidan aktivite ve kondrojenik fenotipin korunması gibi pek çok yaralı işlevi yerine getirirler. Bu bölgelere ek olarak, CS merkezi sinir sisteminin (MSS) ECM'sinde de fazla miktarda yer alan bir GAG'dır. Bu GAG'ın, MSS'deki yapısal öneminin yanı sıra, travmadan sonra sinir uçlarında meydana gelen tamirin önlenmesinde bir sinyal molekülü olarak da fonksiyon göstermekteği bilinmektedir. Ayrıca CS hyaluronatla birleşerek proteoglikan agregatları oluştururlar ve çok daha etkili sonuçlar verirler (Rodwell ve ark., 2018). CS, her ne kadar makro molekül olarak vücuda verilme yöntemlerinde kısıtlamalar

yaşanmasına neden olsa da tıbbi uygulamalarda belirli hastalıkların tedavisinde çok fazla tehlikesi ve yan etkisi bulunmayan bir GAG olarak kullanılmaktadır (Rodwell ve ark., 2018). CS GAG'ı aynı zamanda iltihap önleyici bir etkiye sahiptir. CS uygulamasının diz ve el osteoartriti olan hastalara fayda sağladığı öne sürülmüştür (Volpi, 2009; Köwitsch ve ark., 2017). GAG'lar, ECM yapışkan proteinleri (örn. kollajen, fibronektin, laminin), sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve enzimler dahil olmak üzere çok çeşitli proteinlere/moleküllere bağlanabilir ve bunlarla etkileşime girerek iltihapla ve iltihaplanmanın giderilmesiyle ilişkili olan lökositlerin göçü, yuvalanması, büyümesi ve farklılaşması gibi biyolojik süreçleri modüle edebilir (Taylor ve Gallo, 2006; Gandhi ve Mancera, 2008). Örneğin hem CS hem de heparin, lökosit yapışmasını, aktivasyonunu ve transmigasyon aktivitelerini bozan L- ve P-selektine bağlanabilir (Young, 2008). Dahası hem CS hem de heparin, birçok pro-inflamatuar medyatörün önemli bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör- κ B (NF- κ B) translokasyonunun inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuar etkilere aracılık edebilir ve pro-inflamatuar sitokin üretiminin baskılanmasına yol açabilir (Iovu ve ark., 2008). CS'nin ayrıca, anti-anjiyojenik etki göstererek tümör ilerlemesi

sırasında monosit göçünü vasküler endotel hücre monokatmanları sayesinde engellemesi nedeniyle potansiyel bir anti-kanser terapötik ajan olduğu da kanıtlanmıştır (Liu ve ark., 2005; Köwitsch ve ark., 2018).

Dermatan Sülfat

Dermatan sülfat (DS) özellikle hayvansal dokularda çok fazla bulunan bir GAG'dır. Yapısı itibariyle kondroitin sülfatla benzerlik göstermesine rağmen, GalNAc'a β -1,3 glikozidik bağıyla bağlı GlcUA yerine, α -1,3 glikozidik bağıyla bağlı iduronik asit (IdUA) bulunur. Bilindiği üzere IdUA, GlcUA'nın 5' epimerizasyonu sonucunda meydana gelir. Ancak bu durum sülfatlanma derecesiyle regüle edildiğinden ve sülfatlanmada tamamlanmadığından, DS'nin yapısında tekrarlayan disakkarit olarak IdUA-GalNAc ve GlcUA-GalNAc ünitelerinin ikisine de rastlanır. DS'de sülfat grupları yapıya GalNAc birimleri üzerinden eklenirler (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). DS deride yer alan başlıca GAG'dır. Buna ek olarak, kan damarları ve kalp kapakçıklarında da DS'ye rastlanmaktadır (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Bu GAG'ın yara iyileşmesinde ve enfeksiyona karşı dayanıklılığın artırılmasında görev aldığı yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır (Trowbridge ve

ark., 2002; Rodwell ve ark., 2018). Ayrıca korneanın saydamlığının ve skleranın yapısının sağlanmasında DS önemli rol oynamaktadır (Huffman, 2003; Rodwell VW ve ark., 2018). DS ayrıca heparin kofaktör II aktivatörü olarak da görev yapması nedeniyle hemodiyaliz hastalarında antikoagülan olarak başarıyla kullanılmıştır (Liaw ve ark., 2001; Vitale ve ark., 2013; Köwitsch ve ark., 2018).

Keratan Sülfatlar I ve II

Keratan sülfatlar (KS) yapısında tekrar eden disakkarit ünitesi olarak galaktoz ve N-asetilglukozamin (GlcNAc) içerirler. GlcNAc ve galaktoz birimleri arasında β -1,4 glikozidik bağı bulunur. Sülfat grupları çoğunlukla GlcNAc amino şekerin üzerinde olsa da bazen galaktoz monomerinin 6. karbonuna bağlı olarak da bulunabilirler. KS en heterojen yapıya sahip GAG'lar olarak bilinirler. İki farklı şekilde KS olarak adlandırılmasının sebebi tip I'in korneadan ve tip II'nin ise kıkırdaktan köken almasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu iki tip GAG, çekirdek proteinleriyle yaptıkları bağlara göre de farklılık gösterirler ve bu sebeplerden dolayı ayrı olarak sınıflandırılırlar. KS gözde kollajen fibrillerinin arasında bol miktarda bulunurlar ve korneanın şeffaflığının sağlanmasında

önemli görev alırlar (Rodwell VW ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda, iki haftalık kornea yara izlerinin sağlam KS GAG yönünden yoksun olduğunu, normal boyutta ancak aşırı sülfatlanmış CS'nin yanı sıra normal HA içerdiği gösterilmiştir (Hassell ve ark., 1983; Quantock ve ark., 2010). Hatta korneadaki skar (yara) oluşumunun bir yıl sonrasında bile yapılan biyokimya analizleri KS seviyelerinin tamamen normale dönmediğini ortaya çıkarmıştır (Hassell ve ark., 1983; Quantock ve ark., 2010).

Hyaluronik Asit

Hyaluronik asit (HA) tekrarlayan disakkarit birimi olarak GlcUA ve GlcNAc şekerlerinden oluşurlar. GlcNAc ve GlcUA üniteleri arasında β -1,3 glikozidik bağı bulunur. Diğer GAG'lardan farklı olarak yapılarında sülfat grubu içermezler. Ek olarak, çekirdek protein ve şeker üniteleri arasında kovalent bağ bulunmaz (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). HA, tüm hayvansal dokuların ECM'sinde ve ayrıca bakterilerde bulunur. HA özellikle deri, kemik, kıkırdak, sinoviyal sıvı, vitröz humor, embriyonik dokular ve göbekağı gibi nem oranı yüksek dokularda çok fazla miktarda bulunur (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). HA kayganlaştırıcı ve darbe emici özelliğe

sahiptir. Ayrıca HA'nın morfogenez ve yara iyileşmesi sürecinde gerçekleşen hücre göçü olayını düzenlediği de bilinmektedir. Bu süreçleri ECM'nin su çekme kapasitesini artırarak dolayısıyla matriksin gevşemesine yol açarak hızlandırır (Ghatak ve ark., 2015; Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Kartilajın yüksek miktarda HA ve KS GAG'larını içermesi, bu dokunun sıkışabilme özelliğini önemli ölçüde artırmaktadır (Rodwell ve ark., 2018).

Osteoartritli (OA) eklemlerde sinovyal sıvıdaki HA seviyesi sağlıklı eklemlere kıyasla daha düşüktür. Bu nedenle, ekzojen HA enjeksiyonu, eklem içi uygulama yoluyla eklem viskoelastik özelliklerini yenilemeye yardımcı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Neticesinde, ekzojen olarak verilen HA'nın, kondrositlerde HA ve proteoglikan üretimini artıradığı, kırıkta yıkımını durdurduğu ve onarımını desteklediği gösterilmiştir. Ek olarak, inflamatuvar maddelerin ve enzimlerin üretimini azalttığını ve OA rahatsızlığıyla bağlantılı sinir sinyallerini ve sinir hassasiyetini hafiflettiği de çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu durum, yüksek moleküler ağırlıklı-HA (HMW-HA)'nın agrekanaz-2, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve interlökin (IL)-8 (yüksek moleküllü) üzerinde aşağı

düzenleme etkisine sahip olduğu anlamına gelir. Bu moleküller, OA'ya neden olan proinflamatuvar medyatörler ve matris metalloproteinazlar olarak bilinmektedirler (Wang ve ark., 2006; Migliore and Procopio, 2015). HA'nın indüklemiş olduğu düzenleyici etki sonucunda, eklemlerdeki viskozitenin ve lubrikant etkinin artışı sağlanır. Ayrıca, dünya çapında, intraartiküler hyaluronan ürünlerinin, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID), kortikosteroidler, artroskopik lavaj, fizik tedavi ve egzersiz gibi geleneksel tedavilerde görülenlere benzer veya daha iyi düzeyde OA ağrılarını kesici etki sağladığına dair kanıtlar da bulunmaktadır (Wang ve ark., 2006; Waddell, 2007; Dougados ve Hochberg, 2011).

Daha önce de bahsedildiği üzere, HA insan gözünün bir parçası olarak aküoz humor, trabeküler ağ tabakası ve vitröz cisimde (camsı cisim) bulunur. Gözün bu önemli parçalarında bulunarak gözün nemlenmesini sağlar. Bu nemlendirici özelliği sayesinde gözden kullanılan ilaçların emilim oranını artırır. Bunun doğal bir sonucu olarak HA, suni gözyaşlarında ve göz damlalarında aktif olarak kullanılırlar (Chang ve ark., 2021). Özellikle kuru göz sendromunda, gözyaşının düzensiz, dengesiz ve yetersiz veya düşük kalitede olması gözde iltihaplanmaya ya

da yüzey hasarına sebep olmaktadır. Gözün nem tutma süresini iyileştirip uzatmak için yapay gözyaşlarına HA eklenebileceği öngörülmüştür. Göz damlalarındaki yüksek HA içeriği, konjonktival goblet hücrelerini destekler ve gözyaşı filmlerini stabilize ederler. Bunun bir sonucu olarak, HA içeren göz damlalarının kuru göz sendromu tedavisinde kullanımının, yukarıda bahsi geçen semptomlarda iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (Salzillo ve ark., 2016).

Yaşlandıkça, gözlerin dış köşelerinde ince çizgiler oluşur ve bu çizgiler kaz ayağı olarak adlandırılır. Erken yaşlarda bu çizgiler duygusal durumlara tepki verirken (gülme, ağlama, stres vb.) oluşur. Fakat yaş aldıkça vücuttaki kollajen, elastin ve HA üretiminin düşmesini takiben, vücut dinlenir halde bile olsa bu kaz ayağı denilen çizgiler ortaya çıkar. Yukarıda bahsi geçtiği üzere yüksek su bağlama yeteneğinden dolayı HA, kozmetik ürünlerinde sıklıkla kullanılan aktif bir bileşendir. Ek olarak, doğal HA, cildin nem içeriğini, esnekliğini ve turgorunu korumasına da yardımcıdır. Yapılan bir araştırmada 30 ila 60 yaşları arasında kaz ayağı kırışıklığı olan kadınlara göz etrafına HA içeren bir formül uygulandı. Bu çalışmada kullanılan %0,1 HA formülasyonlarının her biri topikal olarak uygulandığında,

cildin nemliliği ve elastikiyetinin önemli ölçüde arttığı, kırışıklık derinliğinin ise önemli ölçüde azaldığı rapor edilmiştir (Pavicic ve ark., 2011). Ek olarak, HA ve CS GAG'ları, cilt ve kemik öncü hücre aktivasyonunu, farklılaşmalarını ve ilgili genlerin ifadelerini düzenlemeleri nedeniyle iskelet ve cilt hastalıklarıyla başa çıkmada güçlü düzenleyiciler olarak kullanılmaktadırlar (Salbach ve ark., 2012; Köwitsch A. ve ark. 2018).

HA'le ilgili en büyük yanılğı pek çok ürünün topikal uygulamayla deriden nüfuz edileceğine inanılmasıdır. Moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında altı çeşit HA vardır. HMW-HA 1000-1500 kDa ağırlığında olup maalesef deriden geçemezler, etkileri geçici ve sadece uygulanan bölgededir. En önemlisi yıkanmasıyla birlikte ortadan kaybolur. Orta moleküler ağırlıklı (MMW)-HA ise 250-1000 kDa arasında bir ağırlığa sahip olup, yine deri bariyerini geçemezler ve beklenen etkiyi gösteremezler. Aynı şekilde 100-250 kDa arasındaki düşük moleküler ağırlıklı (LMW)-HA yine deriden nüfuz edemez ve kullanımı çok etkili sonuçlar vermez. Ekstra düşük moleküler ağırlıklı (eLMW)-HA ise 80-100 kDa arasında bir ağırlığa sahiptirler ve deriden geçmelerinden emin olmamakla beraber, hidrasyon özelliklerinin HMW- ve LMW-

HA'den daha yüksek olduğu bilinmektedir. Süper düşük moleküler ağırlıklı (sLMW)-HA 50 kDa ağırlığındadır ve deriden hücre içine nüfus ettiği düşünülmektedir ve uygulanan deri bölgesinin su tutma süresi daha uzundur. Son olarak ultra düşük moleküler ağırlıklı (uLMW) HA'ler ise 10 kDa'dan daha düşük ağırlıkta, deriden geçme ihtimali en yüksek olan çeşittir (Bohaumilitzky ve ark., 2017; Tavianatou ve ark., 2019). Aslında tüm HA içeren şampuanlar, yüz yıkama jelleri, saç veya yüz maskeleri, nemlendirici kremler veya diğer bakım ürünleri incelendiğinde pek çoğunun HMW-, MMW- veya LMW-HA içerdiğini ve bunların da topikal uygulanması sonucunda deriden geçerek etki göstermesinin mümkün olmadığını anlamış bulunmaktayız. Bu sebeple, bilinçli bir tüketici olarak bu tarz pazarlama kandırmacalarına karşı her zaman temkinli olmalıyız. Aksi takdirde, hiçbir beklentiyi karşılamayan bu ürünler, çok pahalı fiyatlar ödenerek satın alınmaya devam edilecektir.

HEPARİN

Heparin tekrar eden disakkarit ünitesi olarak glukozamin (GlcN) ve asidik şeker olaraksa GlcUA ya da IdUA birimlerinden herhangi birini içerirler. GlcN ve GlcUA/IdUA birimleri birbirlerine α -1,4 glikozidik bağıyla bağlanırlar. Bu

GAG'ın yapısında bulunan GlcN birimleri genellikle sülfatlanırken, bazılarında asetil grupları eklenerek GlcNAc olarak bulunduğu belirlenmiştir. Amino asit residülerindeki sülfat gruplarına ek olarak GlcN birimi 6. karbonuna bağlanmış ek bir sülfat grubu daha içerir. Başlangıçtaki asidik şekerlerin hepsi GluUA'dır. Ama bu üronik asitlerin hemen hemen %90'ı polisakkarit zincirinin oluşmasıyla beraber 5'epimeraz enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda IdUA birimlerine dönüşürler. Bu sebeple, heparinin yapısındaki asidik şekerlerin çoğunluğunu IdUA'lar oluşturur. Heparini içeren proteoglikanların çekirdek proteinleri de diğer GAG'ları içerenlerinkinden farklılık gösterir. Protein yapısı çok sayıda glisin ve serin amino asitlerine sahiptir. Yine diğer GAG'lardan farklı olarak heparin hücre içi yerleşim gösteren bir GAG iken, diğerleri hücre dışı boşlukta veya hücre dışı matrisinde bulunurlar. Heparin, mast hücrelerinin hücre içi bir bileşeni olarak yer alırken ve aynı zamanda akciğer, karaciğer ve deri dokularında da bulunur (Rodwell VW ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Ayrıca heparin vücudumuzda anti-koagulan görevi de yapar (Howell 1922; Bijörk and Lindahl, 1982). Bu GAG kana verilen lipoproteinlerin örn, şilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) vb. yapısındaki

triacilgliserolleri parçalamakta fonksiyon gösteren lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle kapiller duvardan kan dolaşımına verilir. Daha sonrasında koagülasyon faktörlerinden faktör IX ve XI ve plazmada bulunan anti-trombin proteiniyle bağlanarak kan pıhtılaşmasını engeller. Bu etki mekanizmalarını aktive etmek için heparin GAG'ı derin ven trombozu ve pulmoner emboli (akciğer pıhtısı) gibi önemli hastalıkların tedavisinde kullanılır (Becker, 2004; Ageno ve ark., 2012). Çalışmalar aynı zamanda heparinin kan pıhtılaşmasını önleyici ilaç olarak kullanılan varfarinin etkisini de güçlendirdiğini göstermiştir (Heit ve ark., 2011; Ageno ve ark., 2012). Ayrıca antikoagülan heparin tedavisinin kullanımının şiddetli koronavirüs hastalığında (COVID-19) mortaliteyi azalttığına dair bazı kanıtlar da vardır (Tang ve ark., 2020; Ghandiminajed, 2022). Birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterildiği gibi, heparin GAG'ı yukarıda bahsedilen fonksiyonlara ek olarak, anti-inflamatuar potansiyel de sergilemektedir (Köwitsch A et al 2018). Heparinin astım ve ülseratif kolit hastalıklarının tedavisinde kullanımı sonucunda ameliyat sonrası iltihabı azalttığı gözlemlenmiştir (Köwitsch ve ark., 2018; Ahmed ve ark., 1993; Kohnen ve ark., 1998; Torkvist ve ark., 1999). Heparin vücutta aynı zamanda lipit temizleyici ajan olarak da

görev yapar (Rodwell ve ark., 2018). Çeşitli çalışmalar GAG'ların farklı hücre tiplerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklediğini, aynı zamanda kemik mineralizasyonu ve osteoklastogenez gibi dokuların yeniden şekillenmesini de düzenlediğini bildirmiştir (Dombrowski ve ark., 2009; Salbach ve ark., 2012; Köwitsch ve ark., 2018). Ayrıca heparin ve heparin gibi GAG'ların kollajen iskelelerine dahil edilmesinin hem *in vitro* hem de *in vivo* mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) osteoblastlara farklılaşmasını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Farrell ve ark., 2006; Tierney ve ark., 2009; Köwitsch A. ve ark., 2018).

HEPARAN SÜLFAT

Heparan sülfat (HS) içeren proteoglikanlar hücre yüzeyinde ve hücre dışı matrikste bulunur ve bu özelliğinden dolayı çok sayıda ligandla ya da molekülle etkileşime girerler. Disakkarit ünitesi olarak heparinle aynı şekerlere sahiptir ve yapısındaki asidik ve amino şekerler arasında α -1,4 glikozidik bağı bulunur. Ancak heparinden farklı olarak GlcN daha fazla asetillenmiş ve daha az sülfatlanmıştır. Heparinle arasındaki bir diğer farklılık ise yapısında başlıca asidik şeker olarak GlcUA bulundurur. HS proteoglikanlarının çekirdek proteinleri adeta

bir transmembran protein gibi hücrelerin plazma membranlarını boydan boya geçerler. Bu sayede bir reseptör gibi davranarak hücrenin büyümesi, gelişmesi, hücre içine sinyallerin iletilmesi ve hücreler arası iletişimin sağlanmasında önemli rol oynarlar (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). *In vitro* çalışmalarda gösterildi ki HS'nin hücrelerin besi yeri yüzeyine yapışmasında da etkisi vardır. HS aynı zamanda non-fibriler kolajen tipi olan tip IV kolajen ve lamininle beraber glomerüler bazal membranda da bulunurlar ve glomerular filtrasyon sürecinde bu membrana yüke karşı seçici-geçirgenlik özelliğini kazandırdığı düşünülmektedir (Borza, 2017; Rodwell ve ark., 2018). HS aynı heparin gibi anti-koagülan aktiviteye sahiptir. Yapısal olarak HS her ne kadar heparinle benzerlik gösterse de, heparin uzun yıllardır arteriyel ve venöz trombotik bozuklukların tedavisinde tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir (Becker, 2004; Lui and Pedersen 2007). Ancak yine de bazı yayınlar, heparin ve HS'nin kombine uygulamalarının pıhtılaşmayı daha hızlı bir şekilde önleyerek, bu hastalıkların tedavisinde daha etkili olabileceğini öne sürmektedir (Teien ve ark., 1976). GAG'lar ve GAG bazlı moleküller, anti-tümör tedavileri için umut vadeden moleküller olarak kabul edilmektedirler (Jeney ve ark., 1990; Yip ve ark., 2006; Köwitsch ve ark., 2018). Heparin ve HS,

tümör başlangıcında ve farklı insan kanser hücre tiplerinin ilerlemesinde rol oynayan büyüme faktörü kaynaklı sinyal yollarında önemli bir rol oynadıkları için anti-kanser tedavilerinin geliştirilmesi için umut vadeden biyomoleküllerdir (Knelson ve ark., 2014; Köwitsch ve ark., 2018). Heparin ve heparin gibi moleküller (örn., HS) hem ECM proteinlerinin sentezini hem de heparinaz enziminin aktivitesini inhibe ederek, kanser hücrelerinin büyümesini, metastazını ve invazyonunu baskılamak için P-selektin-HS etkileşimlerine müdahale etme yeteneğine sahiptirler (Sasisekharan ve ark., 2002; Köwitsch ve ark., 2018) Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ışığında, heparin-türevlerinin akciğer ve göğüs kanserinin önlenmesi ve/veya kanserin ortandan kaldırılması için aktif bir anti-kanser ilaç olarak kullanılabileceği tavsiye edilmiştir (Lee ve ark., 2009; Kim ve ark., 2015; Afratis ve ark., 2017; Köwitsch ve ark., 2018; Atallah ve ark., 2020).

SONUÇ

GAG'lar vücudumuzda deri, kıkırdak, eklemler, tendonlar, ligamentler, kan damarları, kornea, sinoviyal sıvı, vitroz humor ve kemik gibi çok farklı dokularda bulunurlar. Vücudumuzda yapısal destek sağlamanın yanında, hücre

büyümesinin, çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenlenmesinde, dokuların nemlendirilmesinde, anti-koagülasyonda, anti-inflamatuar aktivitenin oluşturulmasında ve yara iyileşmesinde, GAG'ların çok önemli rolleri vardır (Rodwell ve ark., 2018; Pahwa, 2021). Bu kadar önemli görevlerinden dolayı klinikte çok farklı hastalıkların tedavisinde, göz cerrahisinde, plastik ve rekonstrüktif cerrahisinde ve yara iyileşmesinde terapötik ajan olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar. Ayrıca yapısal ve biyokimyasal özelliklerinden dolayı GAG'lar implantlar için kaplama malzemeleri, doku mühendisliği iskeleleri, hidrojeller gibi üç boyutlu yapıların bileşenleri ve biyosensörler gibi teşhis cihazları ve kontrollü salım uygulamalarında yaygın olarak yararlanılmaktadır (Köwitsch ve ark., 2018). Gelecekte araştırmaların ve teknolojinin ilerlemesiyle beraber, tüm GAG'ların tıbbın daha pek çok farklı alanında kullanımının artacağına inanılmaktadır. Özellikle biyomateryal ve doku mühendisliği alanındaki gelişmeler, GAG'ların daha özgün ve etkili uygulamalarının mümkün kılınacağını temin etmektedirler. Sağlık alanındaki faydaları göz ardı edilemez olsa da, GAG'ların klinik uygulamalarıyla ilgili dikkat edilmesi gereken önemli hususlar vardır. Bu GAG'ların enjeksiyonları

uzman doktorlar tarafından ve steril ortamlarda yapılmalıdır. Aksi halde görme kaybı, enfeksiyon, alerjik reaksiyonlar, morarma, şişlik, zehirlenme, uygulanan dokuda nekroz gibi komplikasyonların görülmesine sebep olabilir. Tedavi amaçlı kullanılan GAG'ların tıpkı diğer ilaçlar gibi ilk olarak ön klinik sonrasında faz 1, faz 2 ve faz 3 klinik araştırma süreçlerinin tamamlanması ve FDA onayını aldıktan sonra ülkemizde kullanılabilmesi için Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanması ve ruhsatlandırılması gerekmektedir. Eğer tüm bu süreçlerden geçmemiş, kontaminasyon riski taşıyan ve içeriğinden emin olunmayan maddeler vücuda verilirse yukarıda bahsedilen ciddi sağlık sorunlarından kaçınılması neredeyse imkansızdır. Bu sebeple, tekrardan belirtmek gerekirse bu GAG'ların uygulamalarının deneyimli bir hekim tarafından, steril koşullarda yapılması ve uygulama sonrasında mutlaka takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Rodwell, V. W., Bender, D., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2018). *Harper's Illustrated Biochemistry Thirty-First Edition*. McGraw Hill LLC. <https://books.google.com.tr/books?id=4BNZDwAAQBA> J.
- Pahwa, S. P. (2021). *CONCEPTUAL REVIEW OF BIOCHEMISTRY*. Oxford & IBH Publishing Company Private, Limited. <https://books.google.com.tr/books?id=X1qRDwAAQBA> J.
- Volpi, N. (2009). Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(10), 1271–1280. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.10.0002>.
- Köwitsch, A., Zhou, G., & Groth, T. (2018). Medical application of glycosaminoglycans: A review: Medical Application of Glycosaminoglycans. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(1), e23–e41. <https://doi.org/10.1002/term.2398>.

- Taylor, K. R., & Gallo, R. L. (2006). Glycosaminoglycans and their proteoglycans: Host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *The FASEB Journal*, 20(1), 9–22. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4682rev>.
- Gandhi, N. S., & Mancera, R. L. (2008). The Structure of Glycosaminoglycans and their Interactions with Proteins. *Chemical Biology & Drug Design*, 72(6), 455–482. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00741.x>.
- Young, E. (2008). The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thrombosis Research*, 122(6), 743–752. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026>.
- Iovu, M., Dumais, G., & Du Souich, P. (2008). Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16, S14–S18. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.008>.
- Liu, Y., Yang, H., Otaka, K., Takatsuki, H., & Sakanishi, A. (2005). Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) and chondroitin sulfate A on human monocytic THP-1 cell migration. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 43(3–4), 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2005.04.011>.

- Trowbridge, J. M., & Gallo, R. L. (2002). Dermatan sulfate: New functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*, 12(9), 117R-125R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwf066>.
- Huffman, F. G. (2003). URONIC ACIDS. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (pp. 5890–5896). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/01221-9>.
- Liaw, Patricia C. Y., Becker, D. L., Stafford, A. R., Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2001). Molecular Basis for the Susceptibility of Fibrin-bound Thrombin to Inactivation by Heparin Cofactor II in the Presence of Dermatan Sulfate but Not Heparin. *Journal of Biological Chemistry*, 276(24), 20959–20965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010584200>.
- Vitale, C., Berutti, S., Bagnis, C., Soragna, G., Gabella, P., Fruttero, C., & Marangella, M. (2013). Dermatan sulfate: An alternative to unfractionated heparin for anticoagulation in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*, 26(1), 158–163. <https://doi.org/10.5301/jn.5000105>.
- Hassell, J. R., Cintron, C., Kublin, C., Newsome, D. A. Proteoglycan changes during restoration of transparency

- in corneal scars. *Arch Biochem Biophys.* 1983;222:362–369. doi: 10.1016/0003-9861(83)90532-5.
- Quantock, A. J., Young, R. D., Akama, T. O. Structural and biochemical aspects of keratan sulphate in the cornea. *Cell Mol Life Sci.* 2010 Mar;67(6):891-906. doi: 10.1007/s00018-009-0228-7. PMID: 20213925; PMCID: PMC11115788.
- Ghatak, S., Maytin, E. V., Mack, J. A., Hascall, V. C., Atanelishvili, I., Moreno Rodriguez, R., Markwald, R. R., & Misra, S. (2015). Roles of Proteoglycans and Glycosaminoglycans in Wound Healing and Fibrosis. *International Journal of Cell Biology*, 2015, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2015/834893>.
- Wang, C. T., Lin, Y. T., Chiang, B. L., Lin, Y. H., & Hou, S. M. (2006). High molecular weight hyaluronic acid down-regulates the gene expression of osteoarthritis-associated cytokines and enzymes in fibroblast-like synoviocytes from patients with early osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(12), 1237–1247. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.05.009>.
- Migliore, A., & Procopio, S. (2015). Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clinical Cases in Mineral*

and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, 12(1), 31–33.
<https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.031>.

Waddell, D. D. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*. 2007;24(8):629-42. doi: 10.2165/00002512-200724080-00002. PMID: 17702533.

Dougados, M., & Hochberg, M. C. Management of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2011. pp. 1793–9.

Chang, W. H., Liu, P. Y., Lin, M. H., Lu, C. J., Chou, H. Y., Nian, C. Y., Jiang, Y. T., & Hsu, Y. H. H. (2021). Applications of Hyaluronic Acid in Ophthalmology and Contact Lenses. *Molecules*, 26(9), 2485. <https://doi.org/10.3390/molecules26092485>.

Salzillo, R., Schiraldi, C., Corsuto, L., D’Agostino, A., Filosa, R., De Rosa, M., & La Gatta, A. (2016). Optimization of hyaluronan-based eye drop formulations. *Carbohydr Polym*, 153, 275–283. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.106>.

- Pavicic, T., Gauglitz, G. G., Lersch, P., Schwach-Abdellaoui, K., Malle, B., Korting, H. C., & Farwick, M. (2011). Efficacy of cream-based novel formulations of hyaluronic acid of different molecular weights in anti-wrinkle treatment. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, *10*(9), 990–1000.
- Salbach, J., Rachner, T. D., Rauner, M., Hempel, U., Anderegg, U., Franz, S., Simon, J.-C., & Hofbauer, L. C. (2012). Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. *Journal of Molecular Medicine*, *90*(6), 625–635. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0843-2>.
- Bohaumilitzky, L., Huber, A. K., Stork, E., Wengert, S., Wöfl, F., & Boehm, H. (2017). A Trickster in Disguise: Hyaluronan's Ambivalent Roles in the Matrix. *Frontiers in Oncology*, *7*, 242. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00242>.
- Tavianatou, A. G., Caon, I., Franchi, M., Piperigkou, Z., Galesso, D., & Karamanos, N. K. (2019). Hyaluronan: Molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *The FEBS Journal*, *286*(15), 2883–2908. <https://doi.org/10.1111/febs.14777>.

- Howell, W. H. (1922). "Heparin, an anticoagulant". *American Journal of Physiology*. **63**: 434–435.
- Bijörk, I., & Lindahl, U. (1982). Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *48*(3), 161–182. <https://doi.org/10.1007/BF00421226>.
- Becker, R. C. (2004). Optimizing Heparin Compounds: A Working Construct for Future Antithrombotic Drug Development. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *18*(1), 55–58. <https://doi.org/10.1007/s11239-004-0176-x>.
- Ageno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, *141*(2), e44S–e88S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>.
- Heit, J. A., Lahr, B. D., Petterson, T. M., Bailey, K. R., Ashrani, A. A., & Melton, L. J. (2011). Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Blood*, *118*(18), 4992–4999. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-357343>.
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with

- coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- Ghadiminejad, I. (2022). Heparan Sulphate Binding, Disease Development and Treatment Options. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 44(3). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2022.44.007056>.
- Ahmed, T., Garrigo, J., & Danta, I. (1993). Preventing Bronchoconstriction in Exercise-Induced Asthma with Inhaled Heparin. *New England Journal of Medicine*, 329(2), 90–95. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307083290204>.
- Kohnen, T., Dick, B., Hessemer, V., Koch, D. D., & Jacobi, K. W. (1998). Effect of heparin in irrigating solution on inflammation following small incision cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 24(2), 237–243. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80205-8](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80205-8).
- Törkvist, Thorlacius, Sjöqvist, Bohman, Lapidus, Flood, Ågren, Raud, & Löfberg. (1999). Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13(10), 1323–1328. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00599.x>.

- Dombrowski, C., Song, S. J., Chuan, P., Lim, X., Susanto, E., Sawyer, A. A., Woodruff, M. A., Hutmacher, D. W., Nurcombe, V., & Cool, S. M. (2009). Heparan Sulfate Mediates the Proliferation and Differentiation of Rat Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells and Development*, *18*(4), 661–670. <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0157>.
- Farrell, E., O'Brien, F. J., Doyle, P., Fischer, J., Yannas, I., Harley, B. A., O'Connell, B., Prendergast, P. J., & Campbell, V. A. (2006). A Collagen-glycosaminoglycan Scaffold Supports Adult Rat Mesenchymal Stem Cell Differentiation Along Osteogenic and Chondrogenic Routes. *Tissue Engineering*, *12*(3), 459–468. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.459>.
- Tierney, C. M., Jaasma, M. J., & O'Brien, F. J. (2009). Osteoblast activity on collagen-GAG scaffolds is affected by collagen and GAG concentrations. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *91A*(1), 92–101. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32207>.
- Borza DB. Glomerular basement membrane heparan sulfate in health and disease: A regulator of local complement activation. *Matrix Biol.* 2017 Jan;*57-58*:299-310. doi:

10.1016/j.matbio.2016.09.002. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27609404; PMCID: PMC5026315.

- Liu, J., & Pedersen, L. C. (2007). Anticoagulant heparan sulfate: Structural specificity and biosynthesis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 74(2), 263–272. <https://doi.org/10.1007/s00253-006-0722-x>.
- Teien, A. N., Abildgaard, U., & Höök, M. (1976). The anticoagulant effect of heparan sulfate and dermatan sulfate. *Thrombosis Research*, 8(6), 859–867. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(76\)90014-1](https://doi.org/10.1016/0049-3848(76)90014-1).
- Jeney, A., Timár, J., Pogány, G., Paku, S., Moczár, E., Mareel, M., Otvös, L., Kopper, L., & Lapis, K. (1990). Glycosaminoglycans as novel target in antitumor therapy. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 15(2–3), 167–177.
- Yip, G. W., Smollich, M., & Götte, M. (2006). Therapeutic value of glycosaminoglycans in cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(9), 2139–2148. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0082>.
- Knelson, E. H., Nee, J. C., & Blobe, G. C. (2014). Heparan sulfate signaling in cancer. *Trends in Biochemical*

Sciences, 39(6), 277–288.

<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.03.001>.

Sasisekharan, R., Shriver, Z., Venkataraman, G., & Narayanasami, U. (2002). Roles of heparan-sulphate glycosaminoglycans in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 521–528. <https://doi.org/10.1038/nrc842>.

Lee, E., Kim, Y., Bae, S. M., Kim, S. K., Jin, S., Chung, S. W., Lee, M., Moon, H. T., Jeon, O., Park, R. W., Kim, I. S., Byun, Y., & Kim, S. Y. (2009). Polyproline-type helical-structured low-molecular weight heparin (LMWH)-taurocholate conjugate as a new angiogenesis inhibitor. *International Journal of Cancer*, 124(12), 2755–2765. <https://doi.org/10.1002/ijc.24239>.

Kim, J., Al-Hilal, T. A., Chung, S. W., Kim, S. Y., Ryu, G. H., Son, W. C., & Byun, Y. (2015). Antiangiogenic and anticancer effect of an orally active low molecular weight heparin conjugates and its application to lung cancer chemoprevention. *Journal of Controlled Release*, 199, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.015>.

Afratis, N. A., Karamanou, K., Piperigkou, Z., Vynios, D. H., & Theocharis, A. D. (2017). The role of heparins and nano-heparins as therapeutic tool in breast cancer.

Glycoconjugate Journal, 34(3), 299–307.
<https://doi.org/10.1007/s10719-016-9742-7>.

Atallah, J., Khachfe, H. H., Berro, J., & Assi, H. I. (2020). The use of heparin and heparin-like molecules in cancer treatment: A review. *Cancer Treatment and Research Communications*, 24, 100192.
<https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100192>.

BÖLÜM 4

KANSERLİ HASTALARDA ENTERAL PARENTERAL BESLENME

Nevin BORZAN

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14545241>

GİRİŞ

Kanser Hastalarında Kaşeksi ve Malnütrisyon

Beslenme insan sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir. Hayatı sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmenin yolu ilk olarak sağlıklı beslenmeden geçmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüme neden olan hastalıkların başında kanser yer almaktadır (1).

Kanserli hastalarda malnütrisyon sık görülen bir durumdur. Yetersiz beslenmeye bağlı olarak gelişen bu durum kanserli hastaların ölüm nedenlerinin başında yer alabilmektedir. Kanser hastalarının %60'ında görülmektedir. Kanser hastalarının %80'ninde protein-enerji malnütrisyonu ortak bir komplikasyon olarak oluşmaktadır. Bu durum hastaların sağ kalım oranlarını etkilemekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir (2).

Vigano ve arkadaşları tarafından bir çalışmada kanser hastalarının 6 haftada malnütrisyona bağlı olarak 8 kg'dan fazla kilo kayb ettiklerini raporlamışlardır (3).

Akyüz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kanser hastalarında malnütrisyon oranı %30 ;tedavi sonrası bu oran %38 olduğu saptanmıştır (4).

Segura ve arkadaşlarının yaptığı kanser hastalarının beslenme durumlarının değerlendirildiği çalışmada mide kanseri hastaların %50'si, özefagus kanserli hastaların %40'ı, larinks kanseri olan hastaların ise % 45'inde ciddi oranda kilo kaybettikleri görülmüştür (5).

Kanser hastalarında beslenme yetersizliği hastanede kalış süresini arttırırken sağ kalım süresini ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Yapılan araştırmalara göre kanser hastalarının ölüm başında hastada bulunan öncül hastalıklarından çok beslenme yetersizliği olduğu görülmüştür(6).

Beslenme yetersizliği kaçınılmaz bir son olan kilo kaybını da beraberinde getirir. Kilo kaybı miktarı birçok etkene bağlı olarak değişebilmektedir.kanserin evresi, kanser türü, hastanın bağışıklık düzeyi birçok etken hastanın kilo kaybını etkileyen faktörler arasındadır (7).

Yapılan araştırmalar sonucunda pankreas ve mide kanserlerinde kilo kaybının diğer kanser türlerine göre çok daha

hızlı olduğu saptanmıştır. Kanser hastaları bu nedenle aşırı ve önlenemeyen kilo kaybı ile hastaneye yatırılır (8).

Kanser hastalarında tümör hücreleri tarafından sentezlenen proteoliz tetikleyici faktör(PIF) ve lipid mobilize edici faktörle birlikte kanser hastalarının son 6 ayında aşırı kas yıkımına ve lipolize neden olarak kanser kaşeksisi oluşmasına sebep olmaktadır. TNFalfa, IL-6 ve IL-1 sitokinleri bu duruma bağlı olarak hiperkatabolik olayları desteklemektedir (9).

Hiperkatabolik olayların artması sebebiyle enerji ihtiyacı artmaktadır. İlk olarak glikoz depoları enerji ihtiyacı için kullanılmaktadır. Depoların bitmesi sonucu lipoliz ve proteoliz ile glikoz döngüsü başlatılmaktadır. Bu olaylar sonucunda kişide ciddi anlamda kilo kaybı ve kas yıkımının artmasına neden olmaktadır. Albumin ,prealbumin ve transferrin düzeyleri azalışa geçerken; serum CRP, fibrinojen ve alfa-1 antitripsin düzeylerinde artış gözlenmektedir (10).

Bu durum kanser hastalarında kaşeksiye neden olmaktadır. Kaşeksi 3 aşamalı bir durumdur. Prekaşeksi,kaşeksi ve dirençli kaşeksi olmak üzere 3 tipi vardır. Kaşeksi 2011’de yayımlanan bildiriye göre ciddi oranda kaybedilen yağ doku ve

ya iskelet kası kaybı olarak tanımlanmaktadır. Kanser tedavisine yanıt alınamaması ve beslenme bozuklukları kaşeksiye neden olabilmektedir. Kilo kaybının %5'ten fazla olması, beden kitle indeksi(BKI) 20'den düşük hastalarda ise kilo kaybının %2'den fazla olması kaşeksi olarak adlandırılmaktadır (6).

Dirençli kaşeksi ise son dönem hastalarında görülme sıklığı daha fazladır. Hastalığın seyri hızlanmıştır ve yapılan tedavilere hasta cevap vermemektedir. Ciddi oranda yağ doku ve iskelet kası kaybı görülmektedir (11).

Ayrıca kanser hastalarının tedavi sırasında kullanılan kemoterapi ve radyoterapi de kaşeksiye yakalanma riskini arttırmaktadır.morbidite ve mortalite oranında artışa sebep olmaktadır. Bu durum hastanın sağ kalım oranını ve yaşam kalitesini düşürmektedir(11).

Kanser hastalarının çoğunda bazal enerji tüketimi artmaktadır. Bosaeus'un yaptığı bir çalışmada kanser hastalarının %45'inde %10'dan daha fazla kilo kaybettikleri gözlenmiştir. Hastaların%50'sinde ise metabolik hızın arttığı gözlemlenmiştir. Akciğer ve pankreas kanseri olan hastalarda

bazal enerjinin daha fazla arttığı yapılan çalışmalarda bulunmuştur(11)

Malnütrisyon da kanser hastalarında sıkça gözlemlenen beslenme yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan sorunlar arasındadır. Yapılan araştırmalara göre kanser hastalarının %80'inde malnütrisyon meydana geldiği gözlemlenmiştir (11).

2.Beslenme durumunun değerlendirilmesi

Kanser hastalarında beslenme bozukluğu ve metabolik olaylarda dengesizlik sık görülen durumlar arasındadır. Bu nedenle kanser hastalarının sürekli belirli kriterlere bağlı olan çeşitli tarama yöntemleriyle tarama yapılması gerekmektedir. Yapılan taramalar erken tanı tedavi sürecinin kısılması bakımından oldukça önemlidir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde BKİ, ağırlık kaybı ve besin alım durumları saptanarak hastaya uygun beslenme planı geliştirilmektedir(12).

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde NRS-2202, MUST,MS ve SGA kullanılabilmektedir(13).

ESPEN kılavuzlarına göre biyo-empedans parametresi ve çift X ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile kas ve yağ kütlesinin

değerlendirilmesi de oldukça önem taşımaktadır. Bunun dışında ECOG, Karnofsky dinamometresi de kullanılabilir ölçekler arasında yer almaktadır(13).

Beslenme durumu değerlendirmesinde en fazla kullanılan biyokimyasal parametreler albumin ve prealbumin olarak bilinmektedir. ESPEN kılavuzları inflamasyon miktarını ölçmek için C-reaktif protein (CRP) ve albumin kullanımını önermektedir. Yapılan antropometrik değerlendirmelerin en güvenilir olabilmesi için ağırlık kaybı oranının 6 aylık süre içinde %10'luk bir kayıp olması gerektiği bilinmektedir(13).

Hastanelerde en sık kullanılan beslenme tarama testi NRS-2002 olduğu bilinmektedir. Bu test aracı malnütrisyon ve hastalık arasındaki gelişim seyrini ölçmek için tasarlanmıştır. Skorlama puanı 0-6 arasında değişmektedir(12).

Beslenme taramasında skoru ≥ 3 olarak bulunan kişilerde beslenme desteğine balanması gerektiği ve malnütrisyon riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Hastanede yatışı olan hastalarda sıklıkla kullanılan bu tarama aracı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından onaylanmıştır (13).

3.Kanser Tedavisi ve Beslenmeye İlişkin En Sık Rastlanan Sorunlar

Kanser hastalarının tedavisi sırasında beslenmeyi de etkileyen birçok sorun oluşabilmektedir. Hastanın tedavisinde kullanılan radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında hastada iştahsızlık, bulantı-kusma, malabsorpsiyon, diyare, konstipasyon, koku ve tat almada değişiklik, erken doyumluk hissi (şişkinlik), hazımsızlık, mukozit, stomatit, ağız ya da boğazda ağrı, yutma güçlüğü(disfaji) görülebilmektedir(14).

İştahsızlık kilo kaybeden hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanserli hastalarda tümörlerin iştahı baskılayan proteinlerin sentezini artırarak beslenme yetersizliği ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok kemoterapötik ilaç iştah kaybına neden olarak kilo kaybını tetiklemektedir(13).

Bulantı ve kusma kanser hastalarında çok sık gözlenen bir bulgudur. Bu faktör de hastanın beslenmesini olumsuz etkileyerek kilo kaybını tetikler ve malnütrisyon durumunu arttırabilir(15).

Ayrıca kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi oral muzonun ülserasyonlarına ve mukozite neden olarak besin alımında zorluğa neden olmaktadır. İnflamatuvar ve ülseratif bir sorun olan mukozit kanser hastalarının %40'ında bulunmaktadır. Ağız içerisinde bulunan mukoz tabakası hızlı yenilenen hücre yapısı nedeniyle dış etkenlerden kolay etkilenmektedir. Dolayısıyla kemoterapi ve radyoterapi sırasında ağız mukozasında bozulmalar kaçınılmazdır(15).

Oral mukozada bozulmalar ;ülseratif bulgulara ve eriteme neden olarak mukozit oluşumuna neden olmaktadır. Mukozitler kemoterapi alan kanser hastalarında oldukça sık görülmektedir. Kemoterapi alımından hemen sonra gelişen bir durumdur. Genel olarak 20 gün sonra kaybolduğu bilinmektedir.Mukozitler; kanser hastalarının yutma,konuşma,beslenme durumunu ve yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir (13).

Mukozitler nazogastrik tüp ve total parenteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı yapılan bilinmektedir. Yan etkilerinin artması ise hastanın yaşam kalitesni ve sağ kalım süresini azaltmaktadır(15).

Trotti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada baş boyun kanserli hastalarda mukozit riskinin diğer kanserlere oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Baş-buyunkanserli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi oranının yüksek olması sebebiyle mukozite oluşma oranının yüksek olduğu da vurgulanmıştır(16).

Mukozit oluşumu ağız kuruluğu, tükürük fonksiyonlarının bozulması ve immün sistemin baskılanmasına neden olarak tedavi sürecini uzatmakta ve hastada malnütrisyon ve kaşeksi riskini arttırmaktadır. Bu durumdaki hastaların ağız hijyenlerine oldukça dikkat edilmeli ağız bakım suları kullanılmalıdır(15).

Mukozit kanser hastalarında katı ve sıvı gıdaların alımını zorlaltırmakla beraber oral alımı da engelleyerek enteral ve parenteral beslenmeye gidilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu durum nedeniyle hastada kaşeksi, malnütrisyon ve dehidratasyon sorunları ortaya çıkabilmektedir(13).

4.Kanser Hastalarında Beslenme Desteği

Kanser hastalarında beslenme desteği yaşam kalitesi ve sağ kalım süresi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir.

Özellikle malnütrisyonlu hastalarda beslenme oldukça önemli bir yere sahiptir(12).

Beslenme desteği oral beslenme , enteral ve parenteral olmak üzere 3 tipte ele alınmaktadır. Beslenme desteğinin türüne karar verirken; hastanın genel durumu, malnütrisyon derecesi, hastalığın evresi önemli belirteçler arasında yer almaktadır. Bu durumlar göz önüne alınarak hastaya özel beslenme programı hazırlanmalıdır(11).

Kanser hastalarında beslenme desteğine başlanması için belirli şartlar vardır. Hastalık döneminde önceki kiloya göre % 5'in üzerinde ağırlık kaybı olması, serum albumin düzeyinin 3,2 m/dl'nin altına düşmesi, cilt altı kalınlığının kadınlarda 3 mm altı ,erkek hastalarda 2.5 mm altına düşmesi gibi etkenler rol oynarken; çocuk hastalarda belirleyici etken yaşa göre ağırlık persentiller önemlidir. Boya göre kilonun %90'nın altında olması beslenme desteğine başlanması gerektiğine işaret eder(12).

4.1 Oral Beslenme Desteği

Kanserli hastaların beslenme durumu değerlendirildiğinde malnütrisyon derecesi düşük olan hastalarda tercih edilecek

beslenme desteğioral beslenme desteğidir. Ağızdsn beslenme yolu olarak adlandırılan bu beslenme türü en az komplikasyonlu ve hasta açısından en rahat olan beslenme türüdür(13).

Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda erken doyma hissi gelişmektedir. Bu nedenle yiyecekler küçük porsiyonlar halinde verilmeli ve hastanın tolere etmesine göre verilme sıklığı ve miktarı ayarlanmalıdır(13).

Çiğneme ve yutma zorluğu yaşayan hastalarda oral yolla alınan enteral ürünler tercih edilebilmektedir. Oral yolla alınan enteral ürünler enerji gereksinimini karşılamada yapılan çalışmalara göre önemli ölçüde karşıladığı belirtilmiştir(17).

Rovasco ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 111 kolorektal kanserli hastalar üzerinde çalışılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara oral beslenme tedavisi alanlar, oral beslenme tedavisi almayanlar ve kontrol grubu bulunmaktadır.yüksek protein içeren oral beslenme desteği uygulanmıştır. Bu 3 grup arasında herhangibir ağırlık değişimi gözlenmemiştir. Fakat; oral beslenme desteğialan hastalarda yaşam kalitesinde anlamlı bir gelişme olduğu saptanmıştır(18).

4.2 Enteral Beslenme

Enteral beslenme oral yolla besin alımı yetersiz kalan hastaları beslemek için başvurulan bir yöntemdir. Bu beslenme türü farklı yollarla yapılabilmektedir. Enteral beslenme yolları hastanın durumuna göre değişiklik göstermektedir. 3-4 haftadan daha az sürmesi beklenen hastalarda gazogastrik, nazoduodunal ve nazojejunal yolla tüp takılırken 3-4 haftadan daha fazla olması beklenen hastalarda gastrostomi ve jejunostomi yöntemi tercih edilmektedir(13).

Enteral beslenme ayrıca gastrointestinal sistemin devamlılığını sağlaması ve oral beslenmeye geçişin daha hızlı olması sebebiyle ilk tercih edilen beslenme desteği yöntemlerinden biridir. Yara iyileşmesini hızlandırdığı ve immun sistemi güçlendirdiği de bilinmektedir(19).

Enteral beslenmenin tercih edilmesinde ucuz ve daha kolay takılabilesidir. Ayrıca bu yöntemi kullanılması için gastrointestinal sistemin çalışması gerekmektedir. Bu nedenle barsak mukozasında herhangi bir değişiklik gözlenmez(13).

Kanserli haastalarda beslenme desteği vermeden önce hastanın protein,kalori ve nitrojen dengesi hesaplanmalıdır. İhtiyacı hesaplanarak ürün seçiminde bulunulmalıdır(19).

Kanser hastalarının günde 200-300 mg/kg nitrojen alımının günlük 1,2-2 gr/kg protein almaları önerilmektedir. Katabolik reaksiyonlarda artış olan hastalarda bu oran 1,5-2 gr/kg 'ye kadar da çıkabilmektedir(13).

Kanser hastalarında enerji açığı katabolikreaksiyonların artması nedeniyle oldukça fazladır. Kanser hastalarına önerilen enerji günlük 25-30kkal/kg olarak bilinmektedir. Eneteral beslenme sırasında lipit/glikoz oranı dengeli olmalıdır. Önerilen orana bakıldığında %40-60 olmalıdır(13).

Yutma güçlüğü ve mukoziti olan hastalarda genel olarak nazogastrik tüp veya gastrostomi tüpleri kullanılmaktadır. Beslenme tüpleri kanser tedavisi sırasında kemoterapi ve radyoterapinin yan etkisi olan beslenme bozuklukların önemli ölçüde giderdiği bilinmektedir(19).

.Kanserli hastaların tümör tanısı öncesi kilo kaybı kanser çeşidine göre oran olarak değişse de hastaların %40'ında kilo kaybı görülmektedir. Bu oran mide ve pankreas kanserlerinde

%80'lere kadar çıkabilmektedir. Pankreas ve mide kanseri olan hastalarda kilo kaybı%85'e kadar artmakta ve hastaların %30'unda bu oran oldukça ciddi boyuttadır(13).

Oral beslenme alan hastalarda toleransın azalması durumunda enteral beslenmeye geçiş yapılmaktadır. Özellikle baş boyun kanserlerinde; disfaji,yutma güçlüğü, mukozit oluşması gibi durumlardan dolayı hastada oral alım yeterli olamamaktadır. Bu nedenle ESPEN kılavuzlarına göre tercih edilen yöntem enteral beslenmedir(13).

Oral yolla besin alımının 24 saat süre ile izlenmesi sağlanarak hastanın durumuna karar verilir.Hastanın günlük alımı %50 oranında azalmışsa ve yeterli enerjiyi karşılayamıyorsa enteral beslenmeye başlanması beklenir(13).

Bozetti ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada enteral beslenmenin kaşeksi üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir(20).

Lindh ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada baş ve boyunlu kanser hastalarına uygulanan enteral beslenmenin hastalarda yaşam kalitesini arttırdığı ve kilo kaybını %33 oranda durdurduğu saptanmıştır(21).

Persson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada EPA destekli enteral ürün kullanılan 97 kanserli hastada kilo kaybında bir stabilleşme ve kaşeksi oranında bir düşüş görülmüştür(22).

Radyoterapi ve kemoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda enteral beslenme sıklıkla tercih edilen bir beslenme desteğidir. Bunun nedeni yutma zorluğu ve ağız içinde oluşan yaralar nedeniyle oral alımın yetersizliği olarak bilinmektedir(19).

Yapılan bir çalışmada 17 hastada glutamin içerikli enteral ürün uygulanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda mukozit bulgularının azaldığı görülmüştür fakat; vücut ağırlığında herhangi bir olumlu sonuç saptanmamıştır(23).

Baş-boyun kanserli hastalarda disfaji, mukozit ve ağız yarası sıklıkla görüldüğü için oral yolla beslenmeleri oldukça zorlaşmıştır. Bu nedenle hastanın malnütrisyon riski artmadan enteral beslenmeye geçiş yapılmalıdır (12)

Doyle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada baş boyun kanserli hastalara kemoterapi sonrası enteral ve parenteral beslenme desteği verilmiş ve immun ve fonksiyonel yanıtta

herhangibir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Fakat enteral beslenme alan hastalarda parenteral beslenme alan hastalara oranla komplikasyonlar daha hafif olduğu saptanmıştır(24).

Immün modüle edici maddeler olarak bilinen nükleotit, glutamin, arjinin ve omega 3 preoperatif kanser hastalarında enteral beslenme ile 5-7 gün kullanılması tavsiye edilmektedir. Espen kılavuzlarına göre kanserli hastaların cerrahi işlemden 10-14 gün önce beslenme desteğine başlanması gerekmektedir. Mümkün olduğu kadar parenteral beslenmeden çok enteral beslenme tercih edilmelidir(13).

Roberge tarafınfan radyoterapi ve kemoterapi alan baş boyun kanserli hastalar üzerinde bir çalışmada evde nazogastrik tüple glutamin destekli enteral beslenme uygulanmıştır. Hastalarda kilo kaybında herhangibir değişme gözlenmezken ağız yaralarında olumlu bir etki sağladığı gözlemlenmiştir(25).

Anderson ve arkadaşları kanserli hastalar üzerine bir çalışma yapılmıştır. 193 kanser hastasının katıldığı bu çalışmada hastalara 4 g/gün glutamin destekli enteral ürün verilmiştir. Çalışma sonucunda oral mukozit şiddetinin azaldığı ve iyileşme süresinin azaldığı saptanmıştır(26).

Takatsuka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7 kanserli hastalara allojenik transpalanttan önce 1,8 g/güm EPA içerikli enteral ürün oral yolla verilmiştir. Çalışma sonucunda EPA içermeyen ürün kullananların EPA içeren enteral ürün kullanımı karşılaştırıldığında EPA alan grupta komplikasyonların daha az olduğu saptanmıştır(27).

4.3 Parenteral Beslenme

Parenteral nütrisyon gastrointestinal sistemi çalışmayan hastalarda tercih edilmektedir. Enteral beslenmenin tolere edilemediği durumlarda tercih edilen parenteral beslenme enteral beslenmeye oranla daha fazla komplikasyon içeriği oluşturmaktadır ve maliyeti enteral beslenmeye oranla daha fazladır(19).

Perioperatif parenteral beslenme sadece enteral beslenmenin tolere edilemediği durumlarda malnütrisyonlu hastalarda önerilmektedir(13).

Cerrahi dışı normal beslenme durumuna sahip olan hastalarda onkolojik vakalarda hiçbir avantaj olmadığından ve morbididtiyi artırması yönüyle parenteral beslenme çok tercih edilen bir beslenme desteği yöntemi değildir(19).

Kanser hastalarında tümör basklayıcıların aktive olduğu ve bu nedenle katabolik reaksiyonlarda artış gözleendiği görülmektedir. Bunun sonucunda giloz döngüsünde bozulmalar ortaya çıkabilmektedir. Lipd oksidasyonunda artış meydana gelmektedir(13).

Güncel bir çalışmada total vücut nitrojeni meme kanserli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi sonrası en önemli faktörü nötropeni olarak bildirilmiştir(28).

Terminal kanser hastaları enteral beslenmeyi tolere etmekte zorlanmaktadır. Bu nedenle parenteral beslenmeye geçiş sağlanması gerekmektedir. Son dönem kanser hastalarının ölüm nedenlerinin başında kaşeksi yer alsığı belirtilmiştir(29).

Birkaç çalışmada terminal kanser hastalarında parenteral yolla verilen solüsyonların post –absorbtip evrede 6.6-17 kcal/kg/gün ‘e karşılık gelen 0.7-1,9 g/kg/gün yağ verilmesini önermektedir(30).

Parenteral beslenme uygulanan kanserli hastalarda LCT veya LCT7MCT oranlarının sabit kilolu hastalarda 1,6 g/kg/gün iken kilokaybı olan hastalarda bu oran 2,1 g/kg/gün olarak belirtilmiştir(31).

King ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parentera beslenmeden önceki durumla sonrasını kıyasladıklarında yaşam kalitesinde olumlu bir etki yarattığı sonucuna varmışlardır(32).

Bozetti ve arkadaşları kanserli hastalarda Rotterdam Semptom listesini kullanarak parenteral beslenmenin etkisini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda 1ay sonrasında hastaların %50'sinde bozulma, %48'inde düzelme olmuş ve %2'sinde ise durum değişmemiştir(33).

İtalyan bilim insanlarının yaptığı bir çalışmada kanserli hastaların 3 aydan fazla uygulanan parenteral beslenmede yaşam kalitesinin arttığı ve mortilitede bir azalış olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak parenteral beslenmenin parenteral beslenmenin yaşam kalitesi ve sağ kalım oranını arttırması için 3 aydan fazla bir süre geçmesi gerektiğini göstermektedir(34).

Götoborg Üniversitesi yapmış olduğu bir araştırmada parenteral beslenme uygulanmış 309 baş-boyun kanserli hastada beslenme sonucunda enerji dengesinde düzelme olduğu gözlemlenmiştir (35).

Yapılan çalışmalarda kanser hastalarının parenteral beslenme ile daha fazla kalori aldığı saptansa da komplikasyon

oranları enteral beslenmeye oranla daha fazla olması sebebiyle ESPEN kılavuzlarına göre ilk tercih edilen beslenme desteği enteral beslenme olmalıdır(36).

Ayrıca uygulanması enteral beslenmeye oranla daha zır olması tercih edimesini zorlaştırmaktadır. Fakat yapılan bazı çalışmalara göre mikrobesein ve enerji yoğunluğu bakımından parenteral beslenme sağkalım oranını arttırdığı bilinmektedir(37).

KAYNAKLAR

1. Apak, H. (2004). Onkoloji hastalarında beslenme desteği. Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyumu, Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 247-50
2. Augustin, L.S., Gallus, S., Franceschi, S., Negri, E., Jenkins, D.J., Kendall, C.W., ... La Vecchia, C. (2003). Glycemic index and load and risk of upper aero-digestive tract neoplasms (Italy). *Cancer Causes & Control*, 14(7), 657-662.
3. Viganó, A. ve ark (2007). Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. *Arch Intern Med*, 160(6): 861-8.
4. Başaran, G. A. (2004). Kanser hastalarında beslenme. *Klinik Gelişim*, 17:24-32.
5. Segura, A. ve ark (2005). An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr*, 24(5):801-14.

6. Caro, M. M, Laviano, A., Pichard, C. (2007). Impact of nutrition on quality of life during cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10(4): 480-87.
7. Wong S, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;29:137-150. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.03.043
8. Elke G, Zanten ARH, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20(1):117. doi: 10.1186/s13054-016- 1298-1
9. Inui A. Cancer anorexia–cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;59:4493–501
10. Barron, M. A., Pencharz, P. B. (2007). Nutritional issues in infants with cancer. *Pediatric Blood Cancer*, 49(7):1093-6
11. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93:380–383
12. Korfali et al. Nutritional risk of hospitalized patients in Turkey. *Clin Nutr* 2009, 28: 533-7

13. Arends J, et al., ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients, *Clinical Nutrition* (2016)
14. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/orcachexia. *J Clin Oncol.* 1993;11(4):762–767
15. . Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenste EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;14: 1201-1207
16. Andy Trottia,* , Lisa A. Bellmb , Joel B. Epsteinc,d, Diana Framee , Henry J. Fuchsb , Clement K. Gwedea , Eugene Komaroffe , Luba Nalysnyke , Marya D. Zilberberge, Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review, *Radiotherapy and Oncology* 66 (2003) 253–262
17. Sonis ST, Elting LS, Keef D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004;100(9): 1995-2025
18. Douglas RG, Shaw JH. Metabolic effects of cancer. *Br J Surg* 1990;77(3):246–54.

19. Serap Andaç, Öztürk1, Zeynep Özerson, İrem Öner Özkara, Kanser hastalarında tanı öncesi ve sonrası beslenme alışkanlıkları, besin tüketim sıklıkları, besin takviyesi kullanımı ve kullanımı etkileyen faktörlerin karşılaştırılması, Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2019;12(2):182-194
20. Bozzetti F. Effects of artificial nutrition on the nutritional status of cancer patients. J Parenter Enteral Nutr 1989; 13(4):406–20
21. Lindh A, Cedermark B, Blomgren H, Wassermann J, Petrini B. Enteral and parenteral nutrition in anorectic patients with advanced gastrointestinal cancer. J Surg Oncol 1986; 33:61–5.
22. Persson C, Glimelius B, Ronnelid J, Nygren P. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointe
23. Collins MM, Wight RG, Partridge G. Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. Ann Royal Coll Surg 1999;81(6):376–81.
24. Doyle C, Kushi LH, Byers T et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American

- Cancer Society guide for informed choices. *CACancer J Clin.* 2006; 56: 323-353.
25. Roberge C, Tran M, Massoud C, et al. Quality of life and home enteral tube feeding: a French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2000;82(2):263–9.
 26. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(4): 339–44.
 27. Takatsuka H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(8):769–74.
 28. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Paviakis N, Levi JA. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000;88:796-803.
 29. Klastersky J, Daneau D, Verhest A. Causes of death in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1972;8:149-54.
 30. Legaspi A, Jeevenandam M, Fletcher Starnes Jr H, Brennan MF. Whole lipid and energy metabolism in the cancer patient. *Metabolism* 1987;36:958-63

31. Hansell DT, Davies JW, Burns HJ, Shenkin A. The oxidation of body fuel stores in cancer patients. *Ann Surg* 1986;204:638-42.
32. King LA, Carson LF, Konstantinides RN, et al. Outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecological malignancies: what have we learned in a decade of experience? *Gynaecol Oncol* 1993;51:377-82
33. Bozzetti F, Ammatuna M, Migliavacca S, Facchetti C, Cozzaglio L, Morabito A. Comparison of glucose versus fat solutions in cancer patients: a controlled cross-over study. *Clin Nutr* 1990;9:325-30
34. Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F, et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:339-42.
35. Lundholm K, Korner U, Gunnebo L, Sixt-Ammlon P, Fouladiun M, Daneryd P, Bosaeus I. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism and physical functioning: *Clin Res Cancer* 2007;13:2699-706
36. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD, et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2014;259:649-55.

- 37.** Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. C

BÖLÜM 5

KARDİYAVASKÜLER HASTALIKLAR VE C VİTAMİNİ İLİŞKİSİ

Nevin BORZAN

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14545243>

GİRİŞ

Kardiyovasküler Hastalıklar

Bütün dünyada kardiyovasküler hastalıklar (KVH)ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Birçok ülkede kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbidite yayılımı kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak arttığı bilinmektedir (1).

Türkiye’de ise ölümlerin büyük çoğunluğu kalp krizi ve inme sonucu olduğu bilinmektedir(2).

Bu konuda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki önümüzdeki 50 yıl içerisinde de KVH sebebiyle ölüm oranları artacaktır (3).

Kardiyovasküler hastalıklar kalp ve kan daarlarındaki hasarlara bağlı oluşan hastalık grubu olarak tanımlanabilir. Genel olarak; hipertansiyon, periferik arter hastalığı, konjenital kalp ve damar hastalıkları, kalp yetmezliği, kardiyomiyopatiler ve koroner kalp hastalıkları olarak adlandırılabilir(4).

2. Kardivasküler Hastalıkların Prevelansı

Son 20 yıldır ölüm nedenlerinin başında yer alan KVH insan sağlığını ciddi oranda tehdit etmektedir. serebvasküler kalp hastalıkları ve iskemik kalp hastalıkları ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. Yapılan epidomiyolojik çalışmalardan yola çıkarak önümüzdeki 50 yıl içerisinde de kalp ve damar hastalıkları kaynaklı ölümlerin artacağı tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran gelişmiş ülkelere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır(1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu bi çalışmada 2015 yılında KVH kaynaklı ölümler 15 milyon iken 2016 yılında ise bu oran 15,2 milyon olduğu görülmüştür(5).

Türkiye'de yapmış olan bir çalışmada ise2016 'da KVH kaynaklı ölüm oranı %40 iken 2017 yılında % 42 olduğu saptanmıştır(6).

3. Kardiyovasküler Hastalıklar Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinin başında beslenme bozukluğu, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve egzersiz yapmama yer almaktadır. Ayrıca yapılan

araştırmalar obez bireylerin kalp ve damar hastalıklarına yakalanma risklerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(4).

Risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır.

3.1 Değiştirilebilir Risk Faktörleri;

- stres
- dislipidemi
- metabolik sendrom
- yetersiz beslenme
- obezite
- CRP artışı
- hipertansiyon
- diyabet
- yüksek kan kolesterolü
- tütün ve alkol kullanımı

3.2 Değiştirilemez Risk Faktörleri

- .-cinsiyet
- yaş(Erkek \geq 45, Kadın \geq 55 veya Menapoz)
- genetik

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre sigara içiminin azaltılması, obezite tedavisi, kan basıncının düşürülmesi ve diyetle alınan kolesterolün dengeli bir şekilde alınması kalp ve damar hastalıklarına yakalanma riskini azaltacağını bildirmektedir(7).

4.Kardiyovasküler Hastalıklar ve Beslenme

Beslenme birçok hastalık etmenini etkilemektedir. kardiyovasküler hastalıkların da önemli bir etkeni olarak görülmektedir(8).

Sağlıklı ve dengeli beslenme kardiyovasküler hastalık riskini farkedilir bir oranda azalttığı yapılan çalışmalar tarafından kanıtlanmaktadır. KVH'de önerilen beslenme şekli meyve sebzeler bakımından zengin tuz ve doymuş yağ bakımından düşük olarak tanımlanmaktadır(8).

Önerilen beslenme modeline göre doymuş yağ, kolesterol ve sodyum açısından düşük; meyve ve sebze tüketiminin fazla olduğu bir diyet önerilmektedir(5).

Önerilen sağlıklı beslenme planına göre enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan;% 15-20'si protinden ve %30'u yağlardan gelmelidir. Kompleks karbonhidrat tüketimi

arttırılmalı, basit karbonhidrat tüketimi azaltılmalıdır. Kompleks karbonhidratlı besinlerin glisemik indeksi düşük olduğu için kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyuculuğu fazladır. Glisemik indeksi yüksek olan basit karbonhidratlar HDL düzeyini düşürür ve kan trigliserit düzeyinin artmasına sebep olur(9).

Protein tüketiminde ise hayvansal kaynaklı proteinlerden çok bitkisel kaynaklı protein tercih edilmelidir. Hayvansal kaynaklı proteinlerde doymuş yağ miktarı oldukça yüksektir ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Bitkisel proteinlerin tüketimi serum kolesterol oranını düşürerek kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı saptanmıştır(10).

Yağlar transyağ, doymuş ve doymamış yağlar olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Trans yağ ve doymuş yağlar olumsuz etkileri olduğu bilinirken doymamış yağ asitleri LDL kolesterolü düşürdüğü bilinmektedir. Ayrıca serum kolesterolün büyük bir bölümü LDL ile taşınmaktadır. Diyetle doymuş yağ oranının artması serum kolesterolü arttırmakta ve aterosjenik etki yaratmaktadır. Bu konu ile ilgili birçok çalışmada koroner hastalık mortalitesi ve diyetle alınan doymuş yağ tüketimi arasında ilişki olduğu saptanmıştır(11).

Diyetle alınan posa da kolesterol öncüsü olarak bilinen safra asitlerinin kana geçişini önleyerek koroner hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Çözünür lifin hiperkolesterolemisi olan hastalarda LDL'yi düşürdüğü bilinmektedir(12)

Diyette bulunan mineraller de kardiyovasküler hastalıklar açısından önemlidir. Özellikle sodyum ve potasyum kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir yere sahiptir. Diyetle yer alan sodyum kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Potasyum ise hipertansiyon ve inme riskini azaltmaktadır(8).

Antioksidan vitaminlerin de diyetle alınması kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Antioksidanların serbest radikal mekanizmalarını yok ederek kardiyovasküler hastalık riski azalmaktadır(10).

5. C vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar

Beslenme ile sağlık arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Dengeli beslenme sağlığımız açısından önemli bir yere sahiptir. Günümüzde kalp damar hastalıklarından ölüm oranı birinci sırada yer almaktadır. Antioksidanlar da kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bilinmektedir(13).

Antioksidan vitamin olarak bilinen A,C ve E vitaminleri ortamdaki radikal bileşiklerin mekanizmasını etkisiz hale getirerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır(14).

Serrbest radikal ve antioksidanların mekanizmalarındaki dengesizlik birçok hastalığa neden olabilmektedir. Özellikle ateroskleroz , kanser ,inme önemli hastalıkların başındadır (15).

5.1 C Vitamini

C vitamini 1928 yılında Albert Szent Györgyi tarafından bazı hayvanların böbreküstü bezlerinden, lahana ve biberden elde edilen izole karbonhidrattır. İlerleyen zananlarda Sylvester Solomon Zilva limon suyundan izole ederek bulmuştur (14).

C vitamini L-askorbik asit (indirgenmiş formu) ve dehidro-L-askorbik asit (oksidlenmiş formu) olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. C vitamini besinlerde askorbat iyonu olarak bulunmaktadır(16).

5.2 C Vitamininin Kardiyovasküler Etkileri

C vitamini eksikliğinin fazla olması ;kanama,yara iyileşmelerinin uzun zaman alması, saç dökülmesi,diş kaybı kemik kırılabilirliğinde artmalara neden olabilmektedir. Bu

durumlar patolojik olarak iskorbüt olarak adlandırılmaktadır. İskorbüt zamanında tedavi edilmezse ciddi sorunlara yol açabilmektedir(17).

C vitanini eksikliği ayrıca yüksek tansiyon, kalp hastalığı, ateroskleroz, inme ve endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda c vitaminin nitrik oksit sentezini arttırarak damarlardaki vazokonstriksiyon, ateroskleroz ve pıhtılaşmayı önelediği kalp sağlığını koruduğu bildirilmiştir(18).

2000 yılında Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tetrahidrobiopterin artması sonucunda domuz aortik endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezinde artış olduğu saptanmıştır(19).

D'Uscio ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada askorbat takviyesi yapılan farelerde aort endotelial hücrelerinde nitrik oksit sentaz aktivitesinin arttığı ve kalp sağlığını koruduğu rapor edilmiştir(20)

Ülker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada c vitamini takviyesi sıçanlarda uygulandı ve çalışma sonucunda endotelial

fonksiyonu olumlu etkilediği , süperoksit üretimini azalttığını gözlemlemişlerdir(21).

2017 yılında yapılan bir , toplam 15.445 katılımcıyla randomize kontrolü bir çalışma yürütülmüştür. Çalışma sonucunda kardiyovasküler hastalıklarla C vitamini arasında düşük kaliteli sonuçlar elde edilmiştir(22).

Yapılan farklı çalışmalarda c vitamini alımı hipertansiyon riskini azalttığı saptanmıştır(23).

Moran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya 168 sağlıklı ABD vatandaşı katılmıştır. c vitamini takviyesi sistolik kan basıncında azalma olduğu görülmüştür(24).

2015 yılında yapılan bir çalışmada ilk zamanlarda hipertansiyonu olmayan 2884 genç katılımcı yer almaktadır. Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi (CARDIA) yüksek dozda askorbik asit takviyesinin kan basıncını olumlu etkilediğini göstermiştir(25).

Yapılan bir çalışmada sigara içen deneklere 4 hafta boyunca 1000 mg C vitamini takviyesi yapılmıştır. Yapılan

çalışma sonucunda LDL oksidatif duyarlılığını önemlioranda azalttığı saptanmıştır(26).

Yapılan birkaç çalışmaya göre ise C vitamini oksidatif dengesizliği azalttığı ve vasküler yapıda yenilen yapılanmada olumlu etki yarattığı gözlemlenmiştir. C vitamini buna ek olarak sporcularda egzersiz esnasında lokal vazodilatasyon ile iskelet kası kan akışını ve oksijen tüketini arttırdığı saptanmıştır. Endotelial bariyer geçirgenliğini büyük ölçüde azalttığı bilinmektedir(27).

İtalya’da yapılan bir çalışmada diyetle alınan c vitamini takviyesinin iskemik inme riskini azalttığı ve kalp damar sağlığında olumlu etkiler yarattığı saptanmıştır(28).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çalışmalar taze meyve ve sebze tüketiminin özellikle antioksidan vitamin olan A,C ve E vitamininden zengin beslenenlerin;kardiyovasküler hastalık riskinde azalma, koroner kalp hastalığı felç riskinde azalma olduğunu saptamıştır(29).

Yapılan bir çalışmada 0.3 ila 3 g arasında askorbik asit takviyesi alan deneklerde serum total kolesterol seviyesini

düşürdüğü gözlemlenmiştir. Aynı zamanda sistolik ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lik bir düşüş olduğu saptanmıştır(30).

Ayrıca yapılan birkaç çalışmada koroner bypass olan hastalarda antioksidan vitamin olan A,C ve E vitaminleri takviyesi kolesterol düşürmede etkili olduğu ve kalp damar sağlığında olumlu etkide bulunduğu rapor edilmiştir. Etkinin tokoferol tarafından olduğu askorbik asit takviyesi alanlarda çok fark olmadığı gözlemlenmiştir(31).

Yapılan birçok çalışmada tokoferol ve askorbik asit takviyesinin miyokard enfarktüsü ve inme riskinde azaltıcı etkisinin olduğunu saptamıştır. Ayrıca antioksidan vitaminlerin prooksidan özellikte olmaları açısından sağlık için önemli bir yere sahip olduklarının da göstergesidir(32).

KAYNAKLAR

1. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015“, Lancet, 2016, 388: 1459-2003.
2. Köse MR, Bora Başara B, Güler C, Soyututan Çağlar İ, Özdemir TA, Aygün A, Uzun SB, Yentür GK, Pekeriçli A, Birge Kayış B, Aydoğan Kılıç D. “Sağlık istatistikleri yılı 2016“, T.C. Sağlık Bakanlığı, 1083, Ankara, 2017.
3. Edgar DG, Gerardo HB, Juan T, Susana C, Katia GC, Yvonne F, Jorge S. “Dietary glycemc index, dietary glycemc load, blood lipids and coronary heart disease“, J of Nutr and Met, 2010;1-8.
4. Şencan İ, Keskinılıç B, Ekinci B, Öztemel A, Sarioğlu G ve ark. “Türkiye kalp ve damar hastalıkları önleme ve kontrol programı 2015-2020“, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 988, Ankara, 2015
5. WHO. “-Media Center- The top 10 causes of death“, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> Erişim: 26 Mayıs 2017.

6. TÜİK. “Ölüm Nedeni İstatistikleri 2016“, 2017
<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24572>
Erişim: 26 Mayıs 2018
7. Reddy SK, Katan M. Diet. “Nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases“, Public Health Nutrition, 2004, 7(1); 167-186.
8. Mercangil SM. “Kardiyovasküler hastalıklar ve karbonhidratlar & posa“, Editör Baş M, Saka M. Kardiyovasküler Hastalıklarda Etiyolojik Faktörler, Önleme ve Tedavide Beslenme Yaklaşımı, Matsa Basımevi, Ankara, 2013, 243-252. 24. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann
9. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, Hallmans G, Knekt P, Liu S, et al. “Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies“, Arch Intern Med, 2004, 164(4); 370-376.
10. Türker P. “Kardiyovasküler Hastalıklarda Beslenme“, Editör Baş M, Saka M. Kardiyovasküler Hastalıklarda Etiyolojik Faktörler, Önleme ve Tedavide Beslenme Yaklaşımı, Matsa Basımevi, Ankara, 2013, 383-399.

11. Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. “Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study“, *Bmj*, 1997, 315; 13-31
12. Tatyana A. Shamliyan, MD; David R. Jacobs, Jr, PhD; Susan K. Raatz, PhD, RD; David L. Nordstrom, et al. “Are your patients with risk of CVD getting the viscous soluble fiber they need?“, *Journal of Family Practice*, 2006, 55(9); 761- 769.
13. Kyle:, R.A.; Shampo, M.A. Albert Szent-Gyorgy—Nobel laureate. *Mayo Clin. Proc.* 2000, 75, 722.
14. Frei, B.; Stocker, R.; England, L.; Ames, B.N. Ascorbate: The most effective antioxidant in human blood plasma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990, 264, 155–163.
15. De Tullio, M.C. Beyond the antioxidant: The double life of vitamin C. *Subcell. Biochem.* 2012, 56, 49–65
16. Nishikawa, Y.; Kurata, T. Interconversion between dehydro-L-ascorbic acid and L-ascorbic acid. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2000, 64, 476–483
17. Carpenter, K.J. The discovery of vitamin C. *Ann. Nutr. Metab.* 2012, 61, 259–264

18. Heller, R.; Munscher-Paulig, F.; Grabner, R.; Till, U. L-Ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 8254–8260.
19. Huang, A.; Vita, J.A.; Venema, R.C.; Keaney, J.F., Jr. Ascorbic acid enhances endothelial nitric-oxide synthase activity by increasing intracellular tetrahydrobiopterin. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 17399–17406.
20. D’Uscio, L.V.; Milstien, S.; Richardson, D.; Smith, L.; Katusic, Z.S. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ. Res.* 2003, 92, 88–95.
21. Ulker, S.; McKeown, P.P.; Bayraktutan, U. Vitamins reverse endothelial dysfunction through regulation of eNOS and NAD(P)H oxidase activities. *Hypertension* 2003, 41, 534–539.
22. uraschek, S.P.; Guallar, E.; Appel, L.J.; Miller, E.R., 3rd. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 95, 1079–1088
23. Forman, J.P.; Choi, H.; Curhan, G.C. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 863–871.

24. Moran, J.P.; Cohen, L.; Greene, J.M.; Xu, G.; Feldman, E.B.; Hames, C.G.; Feldman, D.S. Plasma ascorbic acid concentrations relate inversely to blood pressure in human subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993, 57, 213–217.
25. Carr, A.C.; Frei, B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 1086–1107.
26. Ullrich, C.J.; Grundy, S.M.; Norkus, E.P.; Jialal, I. Effect of ascorbate supplementation on low density lipoprotein oxidation in smokers. *Atherosclerosis* 1996, 119, 139–150.
27. Meredith, M.E.; Qu, Z.C.; May, J.M. Ascorbate reverses high glucose- and RAGE-induced leak of the endothelial permeability barrier. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, 445, 30–35.
28. Buijsse, B.; Jacobs, D.R., Jr.; Steffen, L.M.; Kromhout, D.; Gross, M.D. Plasma Ascorbic Acid, A Priori Diet Quality Score, and Incident Hypertension: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2015, 10, e0144920.
29. Strandhagen E, Hansson PO, Bosaeus I, Isaksson B, Eriksson H. High fruit intake may reduce mortality among

- middle-aged and elderly men. The study of men born in 1913. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 337–41.
- 30.** Moran JP, Cohen L, Greene JM et al. Plasma ascorbic acid concentrations relate inversely to blood pressure in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 213–7.
- 31.** Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995; 23: 1849–54.
- 32.** Byers T, Bowman B. Vitamin E supplements and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1993; 51: 333–6.



ISBN: 978-625-378-085-2